

# veterinary/ focus #29.3

A revista internacional do médico-veterinário de animais de companhia

## DOENÇAS HEPÁTICAS E PANCREÁTICAS

---

### **Diagnóstico e tratamento de hepatite crônica canina**

- Cynthia RL Webster - P02

**Como abordar...O cão com enzimas hepáticas alteradas** - Jordi Puig - P10

### **Como abordar...O gato com colangite -**

Craig B. Webb - P18

**Técnicas de diagnóstico por imagem do fígado e pâncreas** - Laurent Blond - P26

**Pancreatite aguda felina** - Karin Allenspach - P33

### **Insuficiência pancreática exócrina em cães -**

María-Dolores Tabar Rodríguez - P36

**Nutrição para o gato diabético -**

Veerle Vandendriessche - P43

**Diagnóstico de pancreatite canina** - Iwan A.

Burgener - P46



## SOLUÇÕES NUTRICIONAIS PARA DISTÚRBIOS DIGESTIVOS

Uma abordagem nutricional completa e especializada para apoiar gatos e cães com distúrbios digestivos incluindo doenças hepáticas e durante cuidados intensivos.



# “É O QUE JÁ SABEMOS QUE MUITAS VEZES NOS IMPEDE DE APRENDER ” - Shakespeare

“Ciência e opinião; a primeira gera conhecimento, a última, ignorância” - Hipócrates

É um pensamento preocupante o fato de que dois dos órgãos mais críticos do corpo – o fígado e o pâncreas – tenham estado envoltos em mistérios e lendas por tanto tempo. Embora o pâncreas aparentemente tenha sido identificado pela primeira vez há mais de 2.000 anos, sua função era obscura; Galeno, o médico grego, afirmou que ele era meramente uma “almofada para o estômago”. Do mesmo modo, muitos do mundo antigo acreditavam que o fígado era a sede das “emoções mais sombrias”, embora Galeno oferecesse uma teoria alternativa, afirmando que o estômago era cercado pelo fígado para ser aquecido e que isso, por sua vez, aqueceria o alimento!

Gradativamente, a ordem e a ciência descartaram essas noções fantasiosas, e as pesquisas mais prosaicas permitiram que os mistérios fossem explicados. Claude Bernard, um célebre fisiologista do século XIX, revelou pela primeira vez algumas das funções vitais desempenhadas pelo fígado e pâncreas. Apesar de ter gerado polêmicas com seus métodos de pesquisa, ele fez contribuições importantes para a ciência médica.

Entre outras conquistas, ele mostrou que as secreções pancreáticas eram de vital importância para a digestão e contribuiu para a compreensão da glicogênese no fígado. Como um cientista metucioso, ele declarou uma vez: “É o que já sabemos que muitas vezes nos impede de aprender” – uma observação que presumivelmente resultou de sua relutância em aceitar a sabedoria convencional e de seu desejo de buscar um conhecimento mais profundo e que ainda fala conosco hoje em dia. Podemos, por exemplo, nos contentar com a nossa compreensão sobre doenças hepáticas e pancreáticas, mas precisamos estar preparados para comprovar o que julgamos ser correto e buscar os conhecimentos mais recentes – que é o que buscamos nesta edição da Revista Focus.



**Ewan McNEILL**  
Editor-chefe

## • Foco na *Veterinary Focus*

A hepatite crônica é um problema comum em cães e pode ter um início insidioso; **muitos casos são subclínicos no início**, e a doença é detectada em exames de sangue de rotina. É nesse estágio que uma suspeita diagnóstica deve ser investigada.

**p02**

**Apesar de ser comumente observada em cães, a insuficiência pancreática exócrina é muitas vezes subdiagnosticada. Além do fato de que os sinais clínicos podem ser inespecíficos, também pode haver doenças concomitantes e os resultados laboratoriais podem ser de difícil interpretação.**

**p26**

**p38**

**O tratamento bem-sucedido do diabetes felino requer uma abordagem holística, devendo-se dar uma atenção especial ao esquema de alimentação, juntamente com o estilo de vida do gato.**

**veterinary focus** #29.3

### Comitê editorial

- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Gerente Sênior de Assuntos Científicos, Royal Canin, Estados Unidos
- María Elena Fernández, DVM, Chile
- Bérengère Levin, DVM, Assuntos Científicos, Royal Canin, França
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Gerente de Marketing para Prescritores Veterinários, Royal Canin, França
- Brunella Marra, DVM, Gerente de Comunicação Científica e Assuntos Científicos, Royal Canin, Itália
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutricionista, Royal Canin, Estados Unidos
- Claudia Rade, DVM, Gerente de Assuntos Científicos, Royal Canin, Alemanha
- Henna Söderholm, DVM, Especialista Global de Suporte Científico, Royal Canin, França
- Daphne Westgeest, DVM, Consultora de Comunicação Científica, RC Benelux

### Controle de tradução

- Dra. Andrea Bauer-Bania, DVM [alemão]
- Ignacio Mesa, DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA [espanhol]
- Mathias Ma, DVM [chinês]
- Boris Shulyak, PhD [russo]
- Alice Savarese, DVM, PhD [italiano]
- Larissa Lima, DVM [português]

**Editora representante:** Buena Media Plus  
Bernardo Gallitelli 11-15, quai De Dion-Bouton 92800 Puteaux, França

**Fone:** +33 (0) 1 72 44 62 00

### Editor-chefe

- Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

### Secretário de redação

- Laurent Cathalan [lcathalan@buena-media.fr]

### Arte

- Pierre Ménard

**Publicação:** Novembro de 2019

A *Veterinary Focus* é publicada em português brasileiro, chinês, inglês, francês, alemão, italiano, japonês, polonês, russo e espanhol.

Encontre as edições mais recentes em: <http://vetfocus.royalcanin.com> e [www.ivis.org](http://www.ivis.org).

Os acordos de concessão de licença para o uso de agentes terapêuticos destinados aos animais de companhia variam muito em nível mundial. Na ausência de uma licença específica, deve-se considerar a publicação de um aviso de advertência apropriado antes da administração de tais fármacos.

A revista *Veterinary Focus* está totalmente protegida por direitos autorais. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, copiada ou transmitida em qualquer formato ou por qualquer meio (gráfico, eletrônico ou mecânico), sem o consentimento dos editores por escrito. © Royal Canin SAS 2019. Os nomes comerciais (marcas registradas) não foram identificados de forma específica. No entanto, a omissão de tais informações não significa a ausência de registro nem a permissão de uso deliberado por qualquer pessoa.

Os editores não assumem qualquer responsabilidade por informações fornecidas sobre doses e métodos de aplicação. Detalhes desse tipo devem ser averiguados quanto à sua exatidão pelo próprio usuário através da consulta de literatura científica especializada. Embora os tradutores tenham feito todos os esforços para garantir a precisão de suas traduções, esses profissionais não se responsabilizam pela veracidade dos artigos originais e, portanto, não serão aceitas queixas de alegada negligência profissional. As opiniões expressas pelos autores ou colaboradores não refletem necessariamente as opiniões da editora, do conselho editorial nem da redação.

# DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE HEPATITE CRÔNICA CANINA

A hepatite crônica é uma doença comum em cães, mas frequentemente pode passar despercebida, sobretudo nos estágios precoces (iniciais). Cynthia Webster apresenta uma visão geral da doença, com ênfase nas opções diagnósticas e terapêuticas.

## PONTOS-CHAVE



## Introdução

A hepatite crônica pode ocorrer em qualquer raça de cão, e o início pode ser insidioso. Esse tipo de hepatite evolui para cirrose em estágio terminal quando se desenvolve um quadro significativo de fibrose e regeneração nodular. A hepatite crônica é definida ao exame histopatológico por certas características importantes, conforme descrito no **Quadro 1** (1). É fundamental diferenciar a hepatite crônica de um diagnóstico histológico de hepatite reativa inespecífica, em que há infiltrados inflamatórios leves a moderados nas regiões portal, lobular e centrolobular sem evidências de morte ou degeneração celular. Esses infiltrados se devem ao escape de citocinas e endotoxinas inflamatórias de doenças em outros locais do leito esplâncnico (2).

**Quadro 1.** Principais aspectos histopatológicos de hepatite crônica.

- Inflamação portal, lobular ou centrolobular, linfoplasmocitária e/ou granulomatosa moderada a acentuada
- Hepatite de interface (inflamação que rompe a placa limitrofe e se estende para o lóbulo)
- Graus variados de morte dos hepatócitos (apoptose ou necrose)
- +/- Proliferação do ducto biliar
- +/- Fibrose
- +/- Regeneração nodular



## Etiologia

Na maioria dos cães com hepatite crônica, não se consegue determinar a etiologia; nesse caso, a hepatite crônica é conhecida como idiopática (3,4). No entanto, várias causas ou causas em potencial são dignas de nota (i. e., devem ser mencionadas).

Embora vários estudos tenham falhado em identificar vírus hepatotrópicos em cães com hepatite crônica, evidências histopatológicas e/ou sorológicas de bactérias *Leptospira* foram identificadas em colônias laboratoriais de cães; mais recentemente, métodos moleculares identificaram leptospiros em cães com hepatite granulomatosa (5). Não se sabe se é o microrganismo ou uma reação imunológica a esse microrganismo o responsável pela hepatite crônica. A leishmaniose está associada à hepatite crônica granulomatosa, enquanto outras infecções por bactérias (*Bartonella*), riquetsias (*Ehrlichia*, *Anaplasma*) e protozoários (*Neospora*, *Toxoplasma*, *Sarcocystis*) podem causar hepatite crônica canina. Essas infecções, entretanto, são mais frequentemente agudas a subagudas e fazem parte de um processo patológico mais sistêmico.



## Cynthia RL Webster,

Médica-veterinária, Dipl. ACVIM (SAIM),

Cummings School of Veterinary Medicine, Tufts University, MA, Estados Unidos

A Dra. Webster se formou na Cornell University (Universidade de Cornell) em 1985 e, depois de trabalhar em clínica particular, voltou a estudar para fazer residência na Cummings School of Veterinary Medicine (Faculdade de Medicina Veterinária de Cummings). Ela foi certificada em medicina interna de pequenos animais em 1993 e, em seguida, fez pós-doutorado em biologia de transporte dos hepatócitos. Atualmente, Cynthia é professora e presidente associada do Departamento de Ciências Clínicas na Tufts Veterinary School (Escola de Veterinária de Tufts). Também é autora de mais de 100 artigos revisados por pares, bem como de vários capítulos de livros. Mais recentemente, ela presidiu o Painel de Consenso do ACVIM sobre o diagnóstico e tratamento de hepatite crônica no cão.

Vários fármacos e suplementos têm o potencial de causar hepatite crônica em cães e, por essa razão, os clínicos devem ficar atentos para obter um histórico medicamentoso completo (6). A maioria dos medicamentos pode causar lesão hepática aguda, mas alguns, incluindo anticonvulsivantes (fenobarbital, primidona e fenitoína), oxibendazol, lomustina (CCNU), amiodarona, mitotano e AINEs, podem levar à inflamação hepática crônica.

A intoxicação pelo cobre também é uma etiologia em potencial. Normalmente, muitos cães consomem cobre (Cu) em excesso em suas dietas. O cobre que ingressa no fígado precisa se unir a proteínas de ligação desse metal ou ser excretado na bile, uma vez que o cobre livre provoca estresse oxidativo com consequente morte hepatocelular. As concentrações hepáticas normais de cobre no cão são de 120-400 µg/g de peso seco (7). Os danos hepáticos (conforme evidenciados pelo aumento na atividade sérica da alanina aminotransferase [ALT] e por alterações morfológicas) começam quando os níveis ultrapassam 1.000 µg/g de peso seco; tais danos estão invariavelmente presentes com valores de 1.500 µg/g de peso seco ou mais (7-9). Há, no entanto, considerável variabilidade fenotípica na resposta individual de cada cão ao excesso de cobre. Alguns cães têm níveis hepatotóxicos de cobre, mas sem evidência de danos hepáticos, enquanto outros têm apenas leves aumentos de cobre e danos graves (9-11). Embora qualquer raça de cão possa acumular esse mineral, algumas raças exibem predileção (Tabela 1) (7). Em alguns cães (p. ex., Bedlington Terrier), o acúmulo de cobre se deve a aberrações genéticas nas proteínas de controle desse metal.

Evidências acumuladas, entretanto, sugerem que o excesso de cobre na dieta também contribua para o aumento na incidência de hepatite crônica associada a esse mineral relatada nas últimas duas décadas (10,11). Há cerca de 20 anos, muitas empresas de alimentos para pets trocaram a suplementação dietética de óxido de cobre (que possui uma biodisponibilidade muito baixa) para quelatos de cobre mais biodisponíveis. Essa mudança, somada ao fato de que o *National Research Council* (Conselho Nacional de Pesquisas) dos Estados Unidos não estabeleceu um limite máximo para o cobre na dieta, resultou em algumas dietas comerciais contendo quantidades excessivas de cobre altamente biodisponível (12,13). Na Europa, a FEDIAF<sup>1</sup> estabeleceu um valor máximo para as concentrações de cobre em dietas caninas, apesar de os estudos sugerirem que os cães, particularmente aqueles com predileções raciais, possam acumular o cobre no fígado quando submetidos a dietas com concentrações desse mineral abaixo desse nível (14,15). Vários estudos já demonstraram que os cães (com ou sem hepatite crônica) nas últimas duas décadas apresentam maiores concentrações hepáticas de cobre, em comparação com populações caninas semelhantes antes de 1998 (10,11). O diagnóstico de hepatite crônica associada ao cobre requer a avaliação de amostra obtida por biopsia hepática, a qual revelará a presença de hepatite crônica acompanhada por acúmulo de cobre positivo para o corante rodamina, principalmente nos hepatócitos centrolobulares, e níveis hepáticos elevados de cobre (> 400 µg/g de peso seco, tipicamente superior a 1.000 µg/g de peso seco). Contudo, existem vários desafios para formular o diagnóstico de hepatite crônica associada ao cobre. Tais desafios incluem: (a) a variabilidade na concentração de cobre entre os lobos, (b) a presença de fibrose significativa, o que pode diminuir os níveis desse mineral, (c) a ausência de acúmulo de cobre em nódulos regenerativos e (d) a dificuldade de determinar a distribuição lobular por conta de alterações inflamatórias/fibróticas em estágio mais avançado.

O diagnóstico de hepatite crônica imunomediada é frequentemente considerado quando não se identifica nenhuma outra etiologia. Embora critérios específicos para tal diagnóstico não tenham sido elaborados, sugere-se uma base imunológica em cães com hepatite crônica idiopática pela presença de infiltrado linfocitário moderado a acentuado ao exame histopatológico, autoanticorpos séricos positivos, histórico familiar de hepatite crônica, associação com outras doenças autoimunes (p. ex., hipotireoidismo, atopia, enteropatia inflamatória), sexo (em geral, é mais provável que as fêmeas sejam acometidas) e resposta favorável à terapia imunossupressora (13). O diagnóstico clínico presuntivo de hepatite crônica imunomediada requer o descarte metuculoso de outras etiologias em potencial (toxinas infecciosas, ambientais ou alimentares, medicamentos).

**Tabela 1.** Predisposições raciais à hepatite crônica.

Raça	Etiologia	Base genética
Bedlington Terrier	Cobre	Sim, gene <i>COMMD1</i> (maioria) ou <i>ABCB12</i>
Dálmata	Cobre	Sim; no entanto, nenhum gene foi identificado
Labrador Retriever	Cobre (1/3 dos casos) Idiopática/imunomediada	Sim; gene <i>ATP7B</i> em cerca de 1/3 dos cães
Doberman Pinscher	Cobre/imunomediada	Desconhecida
Cocker Spaniel inglês e americano	Idiopática/imunomediada	Desconhecida
Springer Spaniel inglês	Idiopática/imunomediada	Desconhecida
West Highland White Terrier	Cobre Idiopática	Sim; no entanto, nenhum gene foi identificado

<sup>1</sup> Fédération européenne de l'industrie des aliments pour animaux familiers (Federação Europeia da Indústria de Alimentos para Pets)

© Shutterstock



**Figura 1.** Embora a hepatite crônica possa ocorrer em qualquer raça de cão, algumas raças são mais propensas a ela; em Cocker Spaniel, foi observada uma predisposição nos machos.



© Cynthia RL Webster

**Figura 2.** Manifestações clínicas tardias de hepatite crônica no cão. **(a)** Mucosas ictericas. **(b)** Pele tricotomizada icterica. **(c)** Ascite com conseqüente distensão abdominal.

## ●●● Identificação e sinais clínicos



Embora a hepatite crônica possa ocorrer em qualquer cão (inclusive raças mestiças), existem algumas predileções raciais (**Tabela 1**) (16). A hepatite crônica costuma ser uma doença de cães de meia-idade, mas há relatos de casos em animais de 5 meses até 17 anos de idade. Há uma predisposição em fêmeas nas raças Labrador, Doberman, Dálmata e Springer Spaniel inglês, enquanto os cães da raça Cocker Spaniel exibem uma predisposição em machos (**Figura 1**).

Os sinais clínicos mais comuns em cães acometidos são inespecíficos e podem incluir letargia/depressão e anorexia. Poliúria e polidipsia são dois dos sinais mais precoces (iniciais). Os sinais mais específicos de hepatopatia, como icterícia, encefalopatia hepática e ascite, são menos comuns e normalmente indicam a presença de doença avançada (**Figura 2**).

Em função da capacidade de reserva do fígado, muitos cães com hepatite crônica apresentam um quadro subclínico; nesses casos, a doença é detectada em exames de sangue de rotina, revelando um aumento na atividade sérica das enzimas hepáticas. É nesse estágio que se deve explorar o diagnóstico, uma vez que a intervenção terapêutica em casos avançados da doença costuma ter menos êxito.

## ●●● Patologia clínica



A alanina aminotransferase (ALT) sérica é o melhor teste de triagem para hepatite crônica, embora sua sensibilidade seja de apenas 70-80%. Portanto, pode haver lesões histopatológicas significativas na ausência de uma elevação concomitante da ALT. A magnitude de elevação na atividade dessa enzima é normalmente maior do que aquela observada para a atividade sérica da fosfatase alcalina, e os aumentos desta última enzima ocorrem mais tardiamente na doença. Em casos de cirrose em estágio avançado, os níveis séricos das enzimas hepáticas podem apresentar uma queda acentuada, uma vez que os hepatócitos são substituídos por tecido fibroso. A frequência de outros sinais clinicopatológicos está resumida na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Alterações bioquímicas comuns em cães com hepatite crônica.

Parâmetro	% de cães com alteração	Número de estudos (Número de cães)
ALT aumentada	85 ± 15	10 (250)
Fosfatase alcalina elevada	82 ± 18	10 (250)
AST aumentada	78 ± 10	3 (56)
GGT elevada	61 ± 12	5 (121)
BUN reduzido	40 ± 29	5 (65)
Hipoalbuminemia	49 ± 19	15 (323)
Hipocolesterolemia	40 ± 12	4 (118)

**BUN = nitrogênio ureico sanguíneo.**

Os ácidos biliares séricos totais não são um teste de triagem para hepatite crônica. Utilizando 20-25 µmol/L como valor de corte, a sensibilidade de ácidos biliares pré e pós-prandiais para detectar a hepatite crônica é de cerca de 50%. Como os ácidos biliares são muito sensíveis ao desvio de sangue ao redor do fígado, a sensibilidade para cirrose na presença de hipertensão portal e múltiplos desvios (*shunts*) portossistêmicos adquiridos aumenta para quase 100%. Não é aconselhável esperar até que os ácidos biliares totais séricos estejam elevados antes de prosseguir com a biopsia hepática, pois a essa altura já ocorreram alterações hepáticas significativas e talvez irreversíveis.

Como a combinação de poliúria/polidipsia é um sinal clínico comum em casos de hepatite crônica, observa-se isostenúria concomitante na urinálise. Uma síndrome de Fanconi adquirida transitória (glicosúria com normoglicemia) já foi relacionada com hepatite crônica associada ao cobre (7).

## ●●●● Técnicas de diagnóstico por imagem

O exame radiográfico do fígado em cães acometidos é geralmente normal; por essa razão, a ultrassonografia é uma parte necessária da avaliação de rotina em todos os cães com suspeita de hepatite crônica. A **Tabela 3** apresenta um resumo das alterações ultrassonográficas descritas na literatura especializada. É importante notar que vários estudos demonstraram que não há critérios ultrassonográficos capazes de predizer a presença de hepatite crônica; na verdade, o fígado pode parecer normal em uma varredura, mesmo na existência de doença significativa (17-19).

Em casos de hepatite crônica avançada, o fígado pode aparecer pequeno e exibir bordas irregulares (**Figura 3**) ao ultrassom, com sinais de hipertensão portal. Tais sinais incluem ascite, edema (especialmente visível na vesícula biliar e no pâncreas), velocidade reduzida do fluxo portal (velocidade média < 10 cm/s, em comparação com uma faixa normal de 10,5-25,7 cm/s) ou fluxo hepatofugal e visualização de múltiplos desvios portossistêmicos adquiridos, geralmente observados como um plexo complexo de pequenos vasos tortuosos caudais ao rim esquerdo (20).

## ●●●● Obtenção de amostra de biopsia

O diagnóstico de hepatite crônica requer a amostragem de tecido hepático. Aspirados por agulha fina não são adequados para formular o diagnóstico e frequentemente resultam em uma classificação equivocada do processo patológico. Biopsia percutânea guiada por ultrassom com agulhas de calibre grande (14 ou 16G) pode fornecer amostras adequadas para o diagnóstico caso se colem vários núcleos ou porções centrais (21). A acurácia (precisão) diagnóstica de biopsias com agulha de calibre 18, no entanto, é questionável, pois essas biopsias resultam em um tamanho de amostra relativamente pequeno, são sujeitas à fragmentação na presença de fibrose e talvez não permitam a amostragem de alterações localizadas em outros lobos que não os lobos medial ou lateral esquerdo facilmente acessíveis. Isso representa um problema, uma vez que geralmente há heterogeneidade entre os diferentes lobos hepáticos em termos de gravidade das lesões histopatológicas e do depósito de cobre.

**Tabela 3.** Alterações ultrassonográficas observadas em hepatite crônica.

Anormalidade	% de cães que exibem a alteração
Micro-hepatia	39
Ascite	29
Fígado heterogêneo/não homogêneo/mosqueado	23
Fígado hiperecoico	18
Fígado nodular	17
Bordas irregulares	17
Normal	14
Hepatomegalia	7,8
Múltiplos desvios ( <i>shunts</i> ) portossistêmicos adquiridos	4,3
Linfonodos hepáticos infartados	2,8
Fígado hipoeicoico	2



© Dominique Penninck

**Figura 3.** Imagem ultrassonográfica do fígado de um mestiço de Rottweiler de 5 anos de idade que apresentava letargia e diminuição do apetite. O cão teve um aumento progressivo das enzimas hepáticas séricas nos últimos 2 anos. Nota-se uma quantidade moderada de efusão abdominal (seta grande). O fígado encontrava-se de tamanho reduzido com bordas hiperecoicas irregulares (seta pequena) e muitos nódulos hipoeicoicos mal definidos. Essas características são comumente observadas em fígado cirrótico.

Em geral, o diagnóstico preciso (exato) de hepatite crônica requer a avaliação de 10-12 regiões portais pelo patologista, o que é difícil de obter, a menos que se adquiram múltiplas biopsias percutâneas. Todavia, várias biopsias aumentam o risco de sangramento.

A laparoscopia é a técnica preferida para a obtenção de biopsias hepáticas. Isso possibilita a avaliação macroscópica de todo o fígado, do sistema biliar extra-hepático e das estruturas circundantes, ao mesmo tempo em que permite a aquisição de várias amostras grandes que consistentemente resultam em amostras com uma média de 16-18 tríades portais por amostra de biopsia. Para o diagnóstico de hepatite crônica, são obtidas cinco amostras de pelo menos dois lobos diferentes; três para avaliação histopatológica e uma para cultura aeróbia/anaeróbia e outra para quantificação de metais pesados.

**Quadro 2.** Avaliação do risco de sangramento em biopsia hepática.

Parâmetro de avaliação	Critérios de alto risco
Volume globular (hematócrito)	< 30%
Contagem de plaquetas	< 80.000
TP/TTPa	> 1,5 × o limite superior normal
FvW (em raças suscetíveis)	< 50%
Tempo de sangramento da mucosa bucal	> 5 minutos
Fibrinogênio	< 100 mg/dL

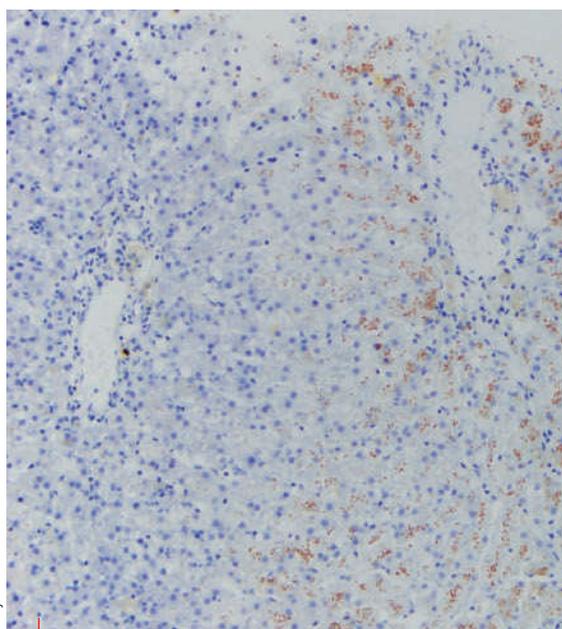
**TP = tempo de protrombina; TTPa = tempo de tromboplastinaparcial ativada; FvW = fator de von Willebrand.**

Os riscos da biopsia incluem complicações anestésicas (sobretudo em pacientes com hepatopatia avançada), hemorragia, embolia gasosa (no momento da laparoscopia), infecção, pneumotórax e choque vagotônico. A principal preocupação é a ocorrência de hemorragia [22]. É difícil avaliar o risco de sangramento em cães com hepatopatia que apresentam deficiências de pró-coagulantes e anticoagulantes, bem como de reguladores da fibrinólise. Em cerca de 40% dos cães acometidos, ocorre prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada. Em muitos cães, também ocorre uma diminuição do fibrinogênio, da antitrombina e da atividade da proteína C. Uma leve anemia e trombocitopenia estão ocasionalmente presentes. Com base na literatura especializada da medicina humana e nos trabalhos limitados até o momento em cães, as diretrizes para avaliação do risco de sangramento estão descritas no **Quadro 2** [13,21,22].

**Figura 4.** Um método percutâneo para obtenção de biopsia hepática pode ser adequado em alguns casos.



© Hille Fieten



© Cynthia RL Webster

**Figura 5.** Biopsia hepática corada com rodamina, exibindo um acúmulo centrolobular proeminente de cobre que aparece como grânulos castanho-avermelhados dentro dos hepatócitos. Esse cão da raça West Highland White Terrier de 6 anos de idade apresentou histórico de aumento das enzimas hepáticas. O nível quantitativo de cobre era de 1.170 µg/g de peso seco.

A biopsia percutânea guiada por ultrassom (**Figura 4**) apresenta um risco maior de sangramento, em comparação às técnicas em que é possível o controle local da hemostasia (p. ex., laparoscopia), embora o risco de complicações (definidas como a necessidade de transfusão sanguínea ou ressuscitação fluidica) aparentemente seja baixo para ambos os métodos, em torno de 1-5% [13,22].

Quando os pacientes de alto risco são identificados, não se sabe se as intervenções terapêuticas – como a administração de hemoderivados ou da vitamina K – reduzirão o risco de hemorragia após a coleta de amostra do fígado. Cães com baixa atividade do fator de von Willebrand são uma exceção, pois esse tipo de paciente deve receber crioprecipitado e desmopressina. Assim, a recomendação em cães de alto risco é prestar uma atenção especial à técnica e monitorá-los com rigor em ambiente hospitalar durante 12 horas após o procedimento de biopsia e, se necessário, ficar preparado para um suporte com hemoderivados [13].

## ●●●● Interpretação da biopsia

●●○● A avaliação de amostras de biopsia hepática requer as colorações de hematoxilina & eosina (H&E), vermelho Sirius ou tricrômico de Masson (para fibrose) e rodamina (para cobre) [21].

**Tabela 4.** Tratamento de hepatite crônica associada ao cobre.

Terapias e dosagens	Mecanismo de ação e observações
Dieta com restrição de cobre (Cu)  Fornecer dieta comercial ou caseira apropriada com < 5 mg/kg com base no peso seco (0,1-0,12 mg/100 kcal) < 0,1 µg/g de Cobre na água; utilizar água destilada ou água de teste para Cu	Limita a absorção intestinal de Cobre.  As dietas disponíveis com restrição de Cobre geralmente apresentam uma restrição desnecessária de proteína; considerar a suplementação desse nutriente.  A maioria dos cães necessita uma dieta pobre em Cobre pelo resto de suas vidas.  Com as tubulações de Cobre, pode-se deixar a água correr por alguns minutos para eliminar esse mineral.
D-penicilamina  10-15 mg/kg a cada 12 horas VO com o estômago vazio	Quelante de Cobre Os efeitos colaterais comuns incluem náusea e vômitos. Os efeitos colaterais mais raros compreendem deficiência de Cu, Fe ou Zn, deficiência de vitamina B <sub>12</sub> , erupções cutâneas, proteinúria e discrasias sanguíneas. Pode causar um leve aumento na fosfatase alcalina sérica, além de hepatopatia vacuolar. Não administrar com zinco.
Zinco (gliconato de zinco)  50 mg a cada 12 horas com o estômago vazio	Induz a síntese de metalotioneína citoplasmática no intestino e fígado, reduzindo a absorção de Cobre e protegendo o fígado. Remove o cobre lentamente; por isso, é adequado apenas para a manutenção.  Costuma causar náusea e vômitos; raramente se observa anemia hemolítica. Os níveis séricos precisam ser obrigatoriamente monitorados, devendo estar acima de 200 mg/dL, porém abaixo de 1.000 mg/dL.
S-adenosilmetionina (SAME)  20 mg/kg VO a cada 24 horas com o estômago vazio	Aumenta os níveis de glutatona (GSH), além de participar da biossíntese de poliaminas anti-inflamatórias e da metilação de DNA e membranas, promovendo a estabilidade celular. Ocasionalmente, causa vômitos; como o composto é instável, utilize produtos com farmacodinâmica comprovada no cão.
Vitamina E  10 UI/kg VO a cada 24 horas, sem exceder 400 UI/cão/dia	Antioxidante: previne a peroxidação lipídica de membranas.  Administre junto com o alimento. Pode ser pró-oxidante e interferir na coagulação em altas doses.
Ursodiol 10-15 mg/kg VO a cada 24 horas, administrado junto com o alimento	Colerético, antioxidante e antiapoptótico. Indicado na presença de hiperbilirrubinemia ou evidências de alterações ultrassonográficas na árvore biliar. Ocasionalmente, causa vômitos. As formulações genéricas costumam ter boa biodisponibilidade.

O patologista deve mencionar o tipo, a localização e a quantidade de inflamação, fibrose e alteração degenerativa (lipidose, vacuolização, lipogranulomas), bem como a presença, o local e a extensão de morte celular e reação ductular, além de citar a distribuição e a quantidade de cobre corado nos lóbulos (**Figura 5**). Em alguns casos, são indicados corantes especiais para microrganismos infecciosos, particularmente em hepatite piogranulomatosa. Talvez seja necessária uma troca de informações entre o clínico e o patologista para maximizar o valor obtido nas biopsias. Em outros casos, deve-se considerar a avaliação de amostras por um patologista (e internista) com experiência em histopatologia hepática e medicina interna.

É provável que os cães jovens, bem como aqueles pertencentes às raças Bedlington Terrier e Dálmata, com níveis hepáticos acentuadamente elevados de cobre (> 3.000 µg/kg de peso seco) necessitem de terapia dietética combinada com quelação desse mineral pelo resto da vida. Em outros cães, o tempo necessário para alcançar o equilíbrio normal de Cu com penicilamina e dieta com baixos teores desse mineral não é muito bem estabelecido. Algumas pesquisas em cães da raça Labrador Retriever sugerem que o tempo de quelação esteja relacionado com a concentração hepática inicial de Cu; sendo assim, são necessários cerca de 6, 9 e > 12 meses para 1.000, 1.500 e 2.000 µg/g de peso seco, respectivamente (**Figura 6**). Não se sabe se isso é válido para outras raças. A opinião de especialistas é de que alguns cães se livram do cobre com mais facilidade do que outros e que isso muitas vezes não depende da concentração hepática desse mineral (13).

## Tratamento

A conduta terapêutica é direcionada à etiologia. A suspeita de agentes infecciosos deve ser tratada com terapia antimicrobiana adequada, e os agentes ou medicamentos tóxicos eliminados ou removidos do ambiente do cão. Qualquer aumento no cobre hepático em um cão com hepatite crônica deve ser tratado. O tratamento de hepatite crônica associada ao cobre está resumido na **Tabela 4** e envolve a restrição de Cu na dieta e a implementação de métodos para promover a quelação ou impedir a absorção intestinal desse mineral (penicilamina e zinco) (7). É indicada a administração concomitante de medicamentos hepatoprotetores e antioxidantes (S-adenosilmetionina, vitamina E ± ácido ursodesoxicólico). Alguns cães com hepatite crônica associada ao cobre apresentam infiltrados inflamatórios acentuados e podem se beneficiar de um breve curso terapêutico com a dose anti-inflamatória de corticosteroides.

O ideal é que uma nova biopsia com determinação qualitativa e quantitativa de Cu defina o momento em que a quelação pode ser interrompida. Se isso não for possível, a ALT sérica é utilizada como um marcador substituto, embora se reconheça que os níveis podem estar normais apesar da inflamação histológica contínua; portanto, a quelação deve ser mantida por 2-3 meses após a normalização da ALT no soro. Embora alguns trabalhos limitados sugiram que os aspirados por agulha fina corados com rodamina possam ser úteis no monitoramento do cobre hepático, isso não é recomendado até que outros estudos sejam feitos.



© Shutterstock

**Figura 6.** Os Labradores Retrievers são uma das raças que sabidamente têm predisposição genética à intoxicação por cobre.

Em alguns cães, embora o equilíbrio normal de Cu seja restabelecido, a ALT sérica e a evidência histológica de doença inflamatória persistem. Esses cães não tinham hepatite crônica associada ao cobre ou, então, o dano causou a exposição de neopéptopos, incitando uma doença imunológica autoperpetuante.

Normalmente, todos os cães acometidos permanecem com uma dieta restrita em cobre, mas isso não costuma ser suficiente para manter níveis hepáticos normais desse mineral; no entanto, é difícil prever quais cães necessitarão de terapia adicional. Em termos gerais, os cães com Cu hepático inicial elevado (> 2.000 µg/g), aqueles com histórico familiar de hepatopatia crônica associada a esse mineral e outros em que a ALT não normaliza dentro de um período de 6-8 meses de quelação frequentemente receberão uma dieta adequada, em combinação com terapia de manutenção com penicilamina ou zinco.



**“Como o restabelecimento histológico fica atrás da melhora clínica e laboratorial, os ajustes nas recomendações terapêuticas devem prosseguir por alguns meses após a remissão laboratorial antes de tentar suspender o tratamento.”**

Cynthia RL Webster

Estudos limitados sugerem que alguns cães com hepatite crônica idiopática associada ao cobre realmente tenham doença imunomediada e entrem em remissão sob terapia adequada, embora os ensaios clínicos prospectivos sobre imunossupressão na suspeita de hepatite crônica imunomediada sejam escassos. Medicamentos como corticosteroides, azatioprina, micofenolato e ciclosporina são defendidos para tratar um diagnóstico presuntivo de hepatite imunomediada em cães (**Tabela 5**), apesar de também não haver ensaios clínicos prospectivos a respeito. Muitas vezes, os cães com doença imune presuntiva também são submetidos a agentes hepatoprotetores concomitantes.

Novamente, o desfecho terapêutico ideal para avaliar a resposta ao tratamento é a normalização das lesões histopatológicas hepáticas, embora isso muitas vezes não seja possível; nesse caso, conforme já foi dito, a atividade da ALT pode ser utilizada como um marcador substituto. Não se conhece o tempo para remissão em cães com hepatite crônica imune. O controle das enzimas hepáticas pode levar de 2 a 3 anos em seres humanos, embora se observe uma resposta mais satisfatória a longo prazo quando a atividade enzimática é controlada dentro de 3 meses. Como a restabelecimento das lesões histopatológicas acontece depois da melhora clínica e laboratorial (em seres humanos, há um lapso de 3-8 meses), os ajustes nas recomendações terapêuticas devem prosseguir por alguns meses após a remissão laboratorial antes de tentar suspender o tratamento.

**Tabela 5.** Terapia imunossupressora para o diagnóstico presuntivo de hepatite crônica imunomediada.

Medicamentos e dosagem	Comentários e possíveis efeitos colaterais
Azatioprina 1 mg/kg VO a cada 24 horas por 7 dias; em seguida, 1 mg/kg a cada 48 horas	Aumento nas enzimas hepáticas séricas (tipicamente reversível após suspensão) Mielossupressão reversível
Prednisolona 2 mg/kg VO a cada 24 horas (não mais do que 40 mg/dia), reduzidos gradativamente para 0,5 mg/kg a cada 48 horas	Poliúria/polidipsia/polifagia Desarranjo gastrointestinal Hipercoagulabilidade Indução de fosfatase alcalina e GGT séricas Desenvolvimento de hepatopatia induzida por esteroides Aumento na suscetibilidade a infecções (p. ex., infecção do trato urinário) Catabolismo Retenção de sódio Utilize dexametasona em pacientes com ascite
Ciclosporina 5 mg/kg VO a cada 12 horas	Náusea/vômitos Hiperplasia gengival Aumento da suscetibilidade a infecções (p. ex., infecção do trato urinário e fungos oportunistas) Utilize apenas preparações emulsificadas A terapia inicial não deve ser com produtos genéricos
Micofenolato 10 mg/kg VO a cada 12 horas	Diarreia

Dados laboratoriais estáveis dentro dos intervalos de referência ao longo de 12-18 meses podem ser suficientes para considerar a redução gradual dos medicamentos. A taxa de recidiva em cães não é conhecida, mas em humanos chega até 50%. Com frequência, a retomada do controle da doença com a reindução da terapia primária é alcançada rapidamente.

## ●●●●● Prognóstico e complicações

Uma vez diagnosticados, os cães com hepatite crônica geralmente apresentam uma doença progressiva. O tempo de sobrevida foi relatado em diversos estudos, todos retrospectivos (13), e os cães foram tratados com uma variedade de medicamentos e dietas. Em 10 estudos com dados relativos à sobrevivência dos animais afetados (n = 364 cães), a sobrevida média foi de 561 dias ± 268 dias. Em cães com cirrose comprovada por biópsia, a sobrevida foi consideravelmente menor, 23 ± 23 dias (n = 39). Os fatores clinicopatológicos associados a um prognóstico mau incluem hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia, bem como o aumento no TP e TTPa. A presença de ascite e o grau de fibrose à biópsia também são sinais prognósticos negativos; os cães da raça Cocker Spaniel acometidos por hepatite crônica talvez sejam a única exceção, pois podem ter uma sobrevida prolongada mesmo com ascite.

As complicações de hepatite crônica no cão compreendem hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática, ulceração gastrointestinal e coagulopatias (sangramento e trombose) (20,23,24). O sangramento é mais comum na doença em estágio terminal, enquanto a trombose ocorre com mais frequência nos casos em que há o envolvimento de outros fatores pró-trombóticos, como inflamação sistêmica, cirurgia ou corticoterapia (20). A incidência de infecção bacteriana secundária é pouco documentada em cães com hepatite crônica, mas parece ser baixa, em torno de 5% (24).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hepatite crônica pode ocorrer em qualquer raça de cão, e o início pode ser insidioso; além disso, pode haver lesões histopatológicas significativas na ausência de elevação sérica concomitante das enzimas hepáticas. Para obter o diagnóstico definitivo, há necessidade de múltiplas amostras de biópsia; esse procedimento, no entanto, pode acarretar certo risco ao paciente. Sempre que possível, é preferível instituir um tratamento direcionado e específico, embora o agente causal nem sempre é identificado em muitos casos. A terapia deve ser mantida por alguns meses após a resolução dos sinais clínicos.

## REFERÊNCIAS

1. Van den Ingh TSGAM, Van Winkle TJ, Cullen JM, et al. Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver: Hepatocellular death, hepatitis, and cirrhosis-2 (updated version) In: *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases*. Society of Comparative Hepatology. Disponível em: <http://www.vetvisuals.com/lms/moodle/mod/book/view.php?id=1001&chapterid=52859>
2. Twedt DC. Reactive hepatopathies and chronic hepatitis in the dog. *Vet Q* 1998;2:546-47.
3. Bexfield N. Canine idiopathic chronic hepatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:645-663.
4. Poldervaart JH, Favier RP, Penning LC, et al. Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). *J Vet Intern Med* 2009;23:72-80.
5. Kearns S. Infectious hepatopathies in dogs and cats. *Top Companion Anim Med* 2009;24:189-198.
6. Bunch SE. Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1993;23(3):659-670.
7. Dirksen K, Fieten H. Canine copper-associated hepatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:631-644.
8. Thornburg LP, Rottinghaus G, McGowan M, et al. Hepatic copper concentrations in purebred and mixed-breed dogs. *Vet Pathol* 1990;27:81-88.
9. Thornburg LP, Rottinghaus G, Dennis G, et al. The relationship between hepatic copper content and morphologic changes in the liver of West Highland White Terriers. *Vet Pathol* 1996;33:656-661.
10. Johnston AN, Center SA, McDonough SP, et al. Hepatic copper concentrations in Labrador Retrievers with and without chronic hepatitis: 72 cases (1980-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242:372-380.
11. Strickland JM, Buchweitz JP, Smedley RC, et al. Hepatic copper concentrations in 546 dogs (1982-2015). *J Vet Intern Med* 2018;32(6):1943-1950.
12. Subcommittee on Dog and Cat Nutrition, Committee on Animal Nutrition, National Research Council. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. Washington, DC: The National Academy Press; 2006.
13. Webster CRL, Center SA, Cullen JM, et al. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *J Vet Intern Med* 2019;33(3):1173-1200.
14. Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, et al. Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 2012;26(6):1274-1278.
15. [http://www.fedialf.org/images/FEDIAF\\_Nutritional\\_Guidelines\\_2019\\_Update\\_030519.pdf](http://www.fedialf.org/images/FEDIAF_Nutritional_Guidelines_2019_Update_030519.pdf)
16. Watson P. Canine breed-specific hepatopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:665-682.
17. Kemp SD, Panciera DL, Larson MM, et al. A comparison of hepatic sonographic features and histopathologic diagnosis in canine liver disease: 138 cases. *J Vet Intern Med* 2013;27:806-813.
18. Feeney DA, Anderson KL, Ziegler LE, et al. Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *Am J Vet Res* 2008;69:212-221.
19. Warren-Smith CM, Andrew S, Mantis P, et al. Lack of associations between ultrasonographic appearance of parenchymal lesions of the canine liver and histological diagnosis. *J Small Anim Pract* 2012;53:168-173.
20. Buob S, Johnston AN, Webster CR. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med* 2011;25:169-186.
21. Lidbury JA. Getting the most out of liver biopsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:569-583.
22. Webster CR. Hemostatic disorders associated with hepatobiliary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:601-615.
23. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009;39:419-437.
24. Wagner KA, Hartmann FA, Trepanier LA. Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. *J Vet Intern Med* 2007;21:417-424.

# COMO ABORDAR ... O CÃO COM ENZIMAS HEPÁTICAS ALTERADAS

Na clínica de pequenos animais, a elevação das enzimas hepáticas é uma ocorrência comum nos perfis bioquímicos de rotina. Jordi Puig aborda como ele decide se tais achados são significativos ou não.

## PONTOS-CHAVE



## Introdução

O diagnóstico correto de doença hepatobiliar pode não ser uma tarefa fácil. A elevação das enzimas hepáticas é um achado comum em todas as clínicas veterinárias; por isso, precisamos compreender seu significado, a fim de estabelecer o diagnóstico certo e o tratamento adequado. É essencial entender as vantagens e desvantagens dos testes laboratoriais de diagnóstico para evitar a interpretação errônea dos resultados.

## Princípios básicos da enzimologia hepática

A maioria dos métodos utilizados para medir os níveis de enzimas baseia-se no cálculo de sua atividade. A unidade enzimática (U) é a quantidade de uma enzima que catalisa a conversão de 1  $\mu\text{mol}$  de substrato por minuto (1). As faixas de referência variam entre os laboratórios e as metodologias e, ao se comparar os resultados, é preciso levar a magnitude do aumento e não simplesmente os números absolutos em consideração. Além disso, lembre-se de que fatores como hemólise, icterícia ou lipemia podem alterar os resultados da amostra, dependendo do método analítico usado.

A magnitude do aumento na atividade enzimática tende a ser proporcional à gravidade do dano hepático; no entanto, tais testes não predizem a função do fígado, a causa do problema nem o prognóstico.

Por exemplo, nos casos em que há uma doença avançada como cirrose, a elevação das enzimas hepáticas pode ser pequena e discreta. Do mesmo modo, a duração de qualquer aumento depende principalmente da meia-vida média da enzima, da causa do dano e da gravidade do processo patológico. Por conta disso, uma única medição raramente fornece informações suficientes para o clínico, tornando o monitoramento seriado algo muito mais esclarecedor. Qualquer aumento das enzimas hepáticas pode ser classificado em 3 estágios (2):

- **Leve:** < 5 vezes o limite superior da faixa de referência
- **Moderado:** 5-10 vezes o limite superior da faixa de referência
- **Grave:** > 10 vezes o limite superior da faixa de referência

Os principais mecanismos que provocam um aumento das enzimas hepáticas séricas envolvem o dano às células e a indução da síntese enzimática. As enzimas são encontradas principalmente na mitocôndria, no citoplasma ou na membrana celular dos hepatócitos. Nos casos em que as enzimas se encontram elevadas por conta de danos celulares, o extravasamento de enzimas depende de sua concentração e localização dentro da célula. Por exemplo, um aumento das enzimas localizadas na mitocôndria sugere maior dano do que uma elevação das enzimas situadas apenas no citoplasma. As enzimas hepáticas são geralmente classificadas em dois grupos, aquelas que indicam um dano celular (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) e outras que apontam para a síntese enzimática (fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase) (3).



## Jordi Puig,

Dipl. ACVIM (Medicina Interna de Pequenos Animais), Dipl. ECVIM-CA (Medicina Interna),  
Ars Veterinary Hospital, Barcelona, Espanha

O Dr. Puig se formou na Universidade Autônoma de Barcelona em 2008 e, após um curto período na área de clínica geral, fez estágio e, em seguida, residência no Animal Health Trust no Reino Unido. É diplomado pelo American College of Veterinary Internal Medicine (Colégio Norte-americano de Medicina Interna Veterinária de Pequenos Animais) em 2014 e pelo European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals (Colégio Europeu de Medicina Interna Veterinária – Animais de Companhia) em 2017. Em 2015, ele ingressou no Hospital Veterinário Ars, onde atualmente é chefe do Departamento de Medicina Interna de Pequenos Animais. Seus interesses envolvem todos os aspectos da medicina interna, concentrando suas pesquisas em gastroenterologia e endocrinologia.

Por fim, a mensuração das enzimas hepáticas não é uma prova de funcionalidade. A determinação da função hepática baseia-se na avaliação de parâmetros que reflitam sua capacidade de síntese e/ou excreção, como: bilirrubina, glicose, colesterol, ureia, albumina ou teste de estimulação de ácidos biliares (**Tabela 1**).

### Alanina aminotransferase (ALT)

A ALT, anteriormente conhecida como transaminase glutâmico pirúvica (TGP) sérica, é encontrada principalmente no citoplasma dos hepatócitos, com níveis mais elevados na zona 1, a área periportal (**Quadro 1**) (2). A ALT também é detectada em outros órgãos (miocárdio, músculo esquelético, rins e hemácias), mas os níveis dessa enzima no fígado são 4 vezes mais altos que no miocárdio e 10 vezes maiores que nos rins. Caso se constate um aumento na ALT, é importante descartar uma origem não relacionada com o fígado (p. ex., hemólise ou traumatismo muscular grave). Estima-se que a meia-vida média da enzima seja algo em torno de 2-3 dias.

A liberação da enzima, normalmente associada a alterações na permeabilidade da membrana hepatocelular, é causada com maior frequência por toxinas, processos inflamatórios, hipoxia, lesão tecidual ou neoplasia (**Tabela 2**). Os maiores aumentos são observados em casos de necrose e inflamação.

Apesar de se correlacionar com o grau de dano celular, a magnitude do aumento não é específica para nenhum processo em particular. Na cirrose avançada ou vasculopatia, é comum encontrar apenas pequenas elevações. Vale lembrar que o aumento da ALT nem sempre é sinônimo de hepatopatia primária; muitas doenças podem resultar em elevação das enzimas hepáticas e a causa primária pode estar distante do fígado (p. ex., doença metabólica, processos inflamatórios sistêmicos). Em doenças agudas, uma diminuição nos níveis da ALT superior a 50% durante os primeiros dias da enfermidade é considerada um fator prognóstico positivo.

### Aspartato aminotransferase (AST)

A AST, antigamente conhecida como transaminase glutâmico oxaloacético (TGO) sérica, é encontrada na mitocôndria dos hepatócitos em concentrações mais altas que a ALT, sendo mais predominante na zona 3 do ácino hepático (**Quadro 1**) (2). A AST tem uma especificidade mais baixa que a ALT e também pode ser detectada nos músculos e nas hemácias. Assim como a ALT, é importante descartar a origem não relacionada com o fígado (p. ex., aquela causada por hemólise ou traumatismo muscular) caso se detectem níveis elevados da AST, mas o diagnóstico diferencial é semelhante ao da ALT. A meia-vida da AST no cão é de 5 a 12 horas. Na maioria dos casos, a elevação na atividade das enzimas AST e ALT ocorre paralelamente, mas em alguns pacientes a AST se normalizará antes da ALT em virtude de sua meia-vida mais curta e sua localização mitocondrial.

**Tabela 1.** Provas de função hepática.

**As enzimas hepáticas não nos informam sobre a capacidade funcional do fígado. Os testes mais comuns empregados para determinar a função hepática são:**

- **Bilirrubina:** o aumento nos níveis de bilirrubina é observado em casos de disfunção hepática ou coléstase (intra ou extra-hepática). Alguns pacientes apresentam coléstase funcional, em que os hepatócitos não conseguem excretar bilirrubina conjugada para os ductos biliares em função da presença de fatores inflamatórios. Qualquer cão com algum processo infeccioso/inflamatório grave pode ter coléstase funcional. Ao mesmo tempo, os fatores inflamatórios afetam o transporte de ácidos biliares, o que pode causar uma elevação dos níveis séricos.
- **Glicose:** quando > 75% da massa hepática se encontram afuncionais, observa-se uma hipoglicemia causada pelo declínio no glicogênio e no metabolismo de insulina.
- **Colesterol:** altos níveis são associados à coléstase; baixos níveis são atribuídos à queda na produção de colesterol.
- **Ureia e amônia:** em casos de hepatopatia, a alteração do ciclo da ureia pode provocar baixos níveis dessa substância, porém altos níveis de amônia.
- **Fatores de coagulação:** como esses fatores são produzidos no fígado, o comprometimento desse órgão pode levar a atrasos ou prolongamentos nos tempos de coagulação. A coléstase produz defeitos hemostáticos, atribuídos à redução na absorção de vitamina K e na ativação dos fatores II, VII, IX e X.
- **Proteína C:** trata-se de uma proteína anticoagulante que ajuda a diferenciar entre a presença de hipoplasia da veia porta e algum desvio (*shunt*) (4). É importante não fazer confusão com a proteína C-reativa.
- **Albumina:** baixos níveis se devem à produção diminuída quando > 70% da massa hepática estão afuncionais.
- **Teste de estimulação de ácidos biliares:** níveis elevados indicam a existência de hepatopatia ou desvio (*shunt*) portossistêmico.



## Fosfatase alcalina

A fosfatase alcalina é codificada por dois genes: um gene tecidual inespecífico e outro gene intestinal. O gene tecidual inespecífico transcreve as isoenzimas encontradas no fígado e na placenta, bem como nos rins e ossos (2); já o gene intestinal codifica as isoenzimas do intestino e aquelas induzidas por corticosteroides. As isoenzimas catalisam a mesma reação química, mas possuem uma sequência diferente de aminoácidos. A meia-vida da fosfatase alcalina intestinal, renal e placentária é muito curta (menos de 6 minutos). No entanto, a meia-vida da fosfatase alcalina no fígado e nos ossos, bem como a daquela induzida por corticosteroides, é de quase 60 horas. Em animais com menos de 1 ano de idade, a fosfatase alcalina derivada do tecido ósseo compõe a maior parte da fosfatase alcalina total (5). Em animais mais idosos, a isoenzima hepática predomina. A fosfatase alcalina induzida por corticosteroides contribui com 10-30% do total da fosfatase alcalina, com a maior porcentagem observada em cães mais idosos. Por conta disso, a especificidade da enzima gira em torno de 51% para doenças hepatobiliares, mas sua sensibilidade é de 80% (Tabela 3) (Quadro 2).

A fosfatase alcalina derivada do fígado está localizada nos microvilos dos canálculos biliares e na superfície sinusoidal dos hepatócitos. Os dois principais mecanismos responsáveis pelo aumento da fosfatase alcalina hepática são a colestase e a indução farmacológica. A colestase gera um acúmulo de ácidos biliares, o que induz a produção de fosfatase alcalina. Medicamentos como fenobarbital e corticosteroides provocam uma elevação da fosfatase hepática.

A fosfatase alcalina induzida por corticosteroides é produzida no fígado. Os níveis tendem a aumentar em casos de hiperadrenocorticism, mas a isoenzima também pode estar elevada em outros distúrbios, como diabetes mellitus, hepatopatia primária ou outros processos crônicos; isso limita a utilização da fosfatase alcalina induzida por corticosteroides no diagnóstico de hiperadrenocorticism.

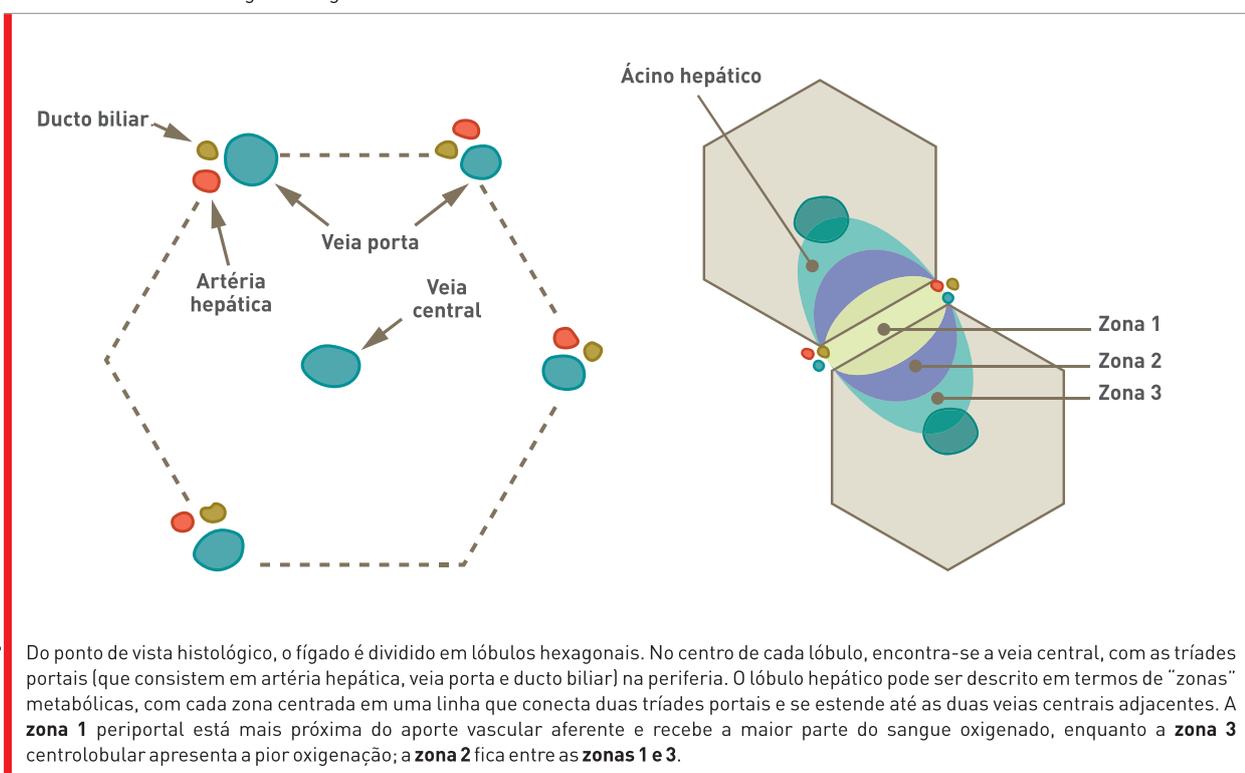
A fosfatase alcalina específica do osso está situada na membrana dos osteoblastos. Os aumentos em casos de osteossarcoma tendem a ser leves. Em cães da raça Husky siberiano, foi descrita uma hiperfosfatemia familiar benigna, com uma elevação da fosfatase alcalina principalmente do osso (5).

As elevações mais notáveis da fosfatase alcalina podem ser observadas na colestase (focal ou difusa), nos quadros de hepatite ou com o uso de corticosteroides. Determinados tumores hepáticos, como carcinomas hepatocelulares, também podem causar um aumento significativo dessa enzima. Os níveis de atividade da fosfatase alcalina não ajudam a distinguir entre colestase hepática e colestase pós-hepática (Tabela 3).

## Gamaglutamiltransferase (GGT)

A GGT é uma enzima encontrada nas células epiteliais do sistema biliar e dos hepatócitos. Também está presente no pâncreas, nos túbulos renais e nas células epiteliais do tecido mamário. A meia-vida em um cão é de 72 horas. A elevação da GGT está relacionada com colestase ou hiperplasia biliar, mas os corticosteroides também elevam sua atividade. Essa enzima GGT é considerada mais específica (87%) que a fosfatase alcalina, porém menos sensível (50%) (3).

Quadro 1. Divisão histológica do fígado.



## Abordagem do paciente com enzimas hepáticas elevadas

Os principais objetivos do autor quando há suspeita de doença hepatobiliar, com base nos perfis bioquímicos, são os seguintes:

- Determinar se há alguma doença hepatobiliar.
- Avaliar a função hepática.
- Definir se a origem é primária ou secundária.
- Estabelecer o diagnóstico correto.
- Monitorar a resposta ao tratamento.

Embora esses objetivos pareçam claros a princípio, as enzimas hepáticas alteradas representam um grande desafio, uma vez que os sinais clínicos podem ser muito inespecíficos e, em alguns casos, ausentes. Além disso, o fígado desempenha um papel importante na detoxificação de toxinas endógenas e exógenas, e existem muitos processos extra-hepáticos que afetam esse órgão de forma secundária. Como o fígado tem uma alta capacidade de reserva, os sinais de disfunção hepática só são observados em processos patológicos avançados (Figura 1).

A primeira etapa requer a integração do histórico, dos sinais clínicos e do exame físico. É de extrema importância obter um histórico completo para identificar qualquer toxina em potencial (dieta, medicamentos, plantas, etc.) e determinar se existem fatores de risco de doenças infecciosas (p. ex., vacinação deficiente). Em função de sua condição anatomofuncional e sua capacidade de metabolizar compostos estranhos (xenobióticos), o fígado pode ser exposto a altas concentrações de substâncias capazes de produzir efeitos tóxicos (6). Também é bem reconhecido que algumas raças caninas são predispostas a certos problemas hepáticos.

A **hepatotoxicidade** por fármacos pode ser dividida em duas categorias: intrínseca e idiossincrásica. A primeira causa danos ao fígado em qualquer animal exposto a uma determinada dose de algum medicamento; a segunda ocorre em animais específicos em que o dano hepático é imprevisível e sem correlação aparente com a dosagem do medicamento.

- Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) foram associados a reações idiossincrásicas. A maior parte dos casos relatados foi atribuída ao carprofeno, embora todos os AINEs sejam capazes de causar danos ao fígado. Embora a gravidade dependa do paciente, o dano costuma ser observado dentro de 3 semanas após o início da medicação. Os sinais são variáveis, mas o aumento das enzimas hepáticas é grave (especialmente da ALT). Embora a maioria dos cães se recupere quando se suspende a administração do AINE e se fornece terapia de suporte, alguns podem vir a óbito por insuficiência hepática aguda.
- A dose tóxica do **paracetamol** (também conhecido como acetaminofeno) em cães está em torno de 150 mg/kg e representa um exemplo de hepatotoxicidade intrínseca. Os metabólitos desse fármaco (principalmente N-acetil-p-benzoquinonaimina ou NAPBQ) estão envolvidos na oxidação de hemácias e hepatócitos. Os achados laboratoriais incluem metemoglobinemia, aumento notável da ALT e hiperbilirrubinemia em grande parte dos cães acometidos (7). A administração intravenosa de acetilcisteína é o tratamento de escolha nesses casos, pois esse agente reduz a toxicidade do NAPBQ. Cimetidina, vitamina C e S-adenosilmetionina (SAME) também podem ser úteis.

**Tabela 2.** Diagnóstico diferencial para o aumento nos níveis da alanina aminotransferase.

- **Toxicidade de medicamentos ou toxinas:** anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), azatioprina, *Cycas revoluta*, fenobarbital, lomustina, paracetamol, sulfonamidas, xilitol, etc.
- **Inflamação:** esse processo pode ser infeccioso (p. ex., leptospirose, colangio-hepatite/colangite, sepse) ou não infeccioso (p. ex., hepatite crônica, acúmulo de cobre, hepatopatia reativa)
- **Cirrose**
- **Distúrbio metabólico:** lipidose, diabetes, glicocorticoides, hipertireoidismo
- **Hipoxia/distúrbio degenerativo:** anemia, congestão, doença respiratória, desvio (*shunt*) portossistêmico
- **Traumatismo**
- **Neoplasia:** primária ou secundária
- **Regeneração** do tecido hepático

**Tabela 1.** Diagnóstico diferencial para o aumento nos níveis da fosfatase alcalina.

- **Colestase intra-hepática:**
  - Hiperplasia nodular
  - Hepatopatia vacuolar
  - Lipidose
  - Neoplásica: primária ou secundária
  - Hepatite
  - Secundária/reactiva à doença inflamatória sistêmica
- **Colestase extra-hepática:**
  - Pancreatite
  - Doença biliar: mucocele, colangite/colangio-hepatite
  - Neoplásica: ductos biliares, duodeno ou pâncreas
- **Indução:**
  - Corticosteroides
  - Fenobarbital
  - Tiroxina
- **Aumento da atividade osteoblástica:** osteossarcoma, remodelagem óssea
- **Hiperfosfataseemia familiar benigna (Husky siberiano)**

**Quadro 2.** Sensibilidade e especificidade.

- A **sensibilidade** de um teste indica a proporção de pacientes doentes que são corretamente identificados como tendo determinada condição. Portanto, ela mede a capacidade do teste em detectar uma doença em uma população de animais doentes. Se houver muitos falso-negativos (i. e., um animal tem uma determinada doença, mas ela não é detectada pelo teste), a sensibilidade será baixa.
- A **especificidade** de um teste indica a proporção de pacientes saudáveis que são corretamente identificados como não tendo determinada condição. Portanto, ela mede a capacidade do teste em verificar se um animal saudável não apresenta a condição para a qual está sendo testado. Se houver muitos falso-positivos (i. e., um animal não tem uma determinada doença, mas testa positivo para ela), a especificidade será baixa.



© Jordi Puig

**Figura 1.** Filhote de 3 meses de idade com ascite causada por hipoplasia da veia porta e hipertensão portal.

- A hepatotoxicidade do **fenobarbital** foi descrita como intrínseca e idiossincrásica. Embora a teoria citada com maior frequência para explicar a elevação da fosfatase alcalina seja a indução, isso é discutível; também podem ocorrer danos hepáticos (8,9). Basicamente, os aumentos da fosfatase alcalina são pequenos e, em alguns casos, há uma leve elevação da ALT. As indicações para suspender o tratamento com fenobarbital incluem níveis elevados da ALT (> que os da fosfatase alcalina) e/ou quando há evidência de disfunção do fígado (hipocolesterolemia, hiperbilirrubinemia, aumento dos ácidos biliares ou hipoalbuminemia). Embora as alterações clínicas e histopatológicas possam ser graves, alguns pacientes podem recuperar a função hepática (10).
- A **azatioprina** é um análogo da purina amplamente utilizado para tratar distúrbios imunomediados. A capacidade desse fármaco em causar hepatotoxicidade (definida como um aumento 2 vezes maior na atividade da ALT) foi descrita em 15% dos cães tratados, geralmente sem sinais clínicos (11). A hepatotoxicidade ocorre normalmente durante as duas primeiras semanas de terapia, antes da mielotoxicidade (que, em média, pode levar 53 dias para se desenvolver); além disso, suspeita-se que os cães da raça Pastor alemão sejam predispostos à hepatotoxicidade por esse medicamento. Em alguns casos, no entanto, o aumento da enzima ocorre mais tardiamente. Nos casos em que há uma pequena elevação na ALT, é aconselhável monitorar o paciente com regularidade; em casos de aumentos moderados ou graves, é recomendável reduzir a dose ou interromper a medicação.
- O aumento da fosfatase alcalina em cães tratados com

**glicocorticoides** é variável e normalmente não está associado a danos hepáticos. Contudo, em alguns casos, o aparecimento de hepatopatia vacuolar grave pode causar sinais de colestase e danos às células hepáticas. Os efeitos são minimizados através da redução da dose, embora a remissão completa possa levar meses. Não é incomum constatar uma pequena elevação dos ácidos biliares em pacientes submetidos a glicocorticoides na ausência de hepatopatia. A administração de hepatoprotetores como a S-adenosilmetionina (SAME) não influencia a histopatologia nem os níveis alterados das enzimas em animais sob o uso de glicocorticoides (12).

- **Lomustina** (CCNU) é um composto alquilante com hepatotoxicidade relatada em 6% dos cães tratados. Os efeitos tóxicos foram descritos como tardios em relação ao curso terapêutico, além de cumulativos, dose-dependentes e irreversíveis. A alteração enzimática varia de ALT moderada a grave, com um aumento, em média, de 11 vezes o limite superior da faixa de referência. O prognóstico é grave em virtude da insuficiência hepática, mas a administração de S-adenosilmetionina (SAME) e silibinina durante o tratamento pode ajudar a minimizar os danos ao fígado (13).



## Que outros testes podem ser realizados?

Em cães com enzimas hepáticas elevadas, o autor sempre avalia o hemograma completo e o perfil bioquímico geral, além da urinálise. Os achados do hemograma podem ser bastante variáveis. Na presença de anemia, ela costuma ser arregenerativa, embora também possa ocorrer sangramento intestinal secundário a uma coagulopatia. Em casos de desvios (*shunts*) portossistêmicos, frequentemente se observa uma microcitose. Em pacientes com insuficiência hepática ou desvios portossistêmicos, é comum encontrar cristais de biurato de amônio no sedimento urinário.



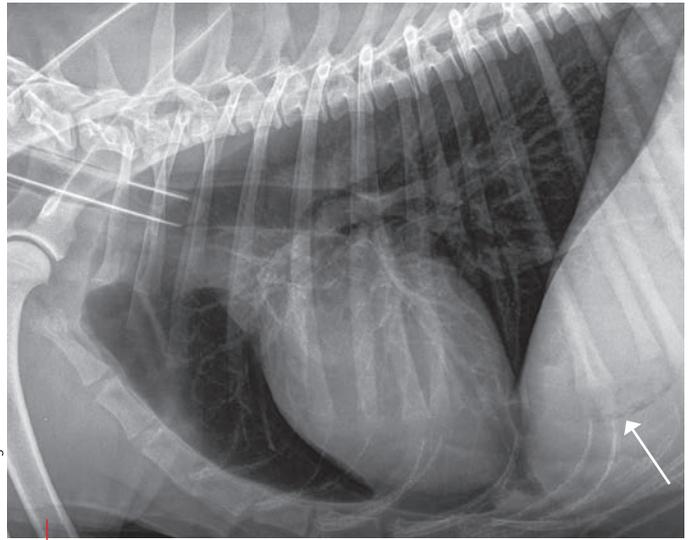
**“A magnitude do aumento na atividade das enzimas hepáticas tende a ser proporcional à gravidade do dano hepático; todavia, isso não prediz a função do fígado, a causa do processo nem o prognóstico.”**

Jordi Puig

A radiografia pode ajudar a determinar aspectos como tamanho, formato, posição, opacidade e bordas do fígado, além de detectar a presença de qualquer gás ou mineralização (**Figura 2**). A ultrassonografia é útil não só para determinar o grau de lesão hepática (focal, multifocal ou difusa), mas também para avaliar a vascularização e, ainda, pode auxiliar na obtenção de amostras para exames (citologia, cultura e biopsia) (**Figura 3**). Vale lembrar que a ausência de alterações ultrassonográficas não é sinônimo de um fígado saudável.

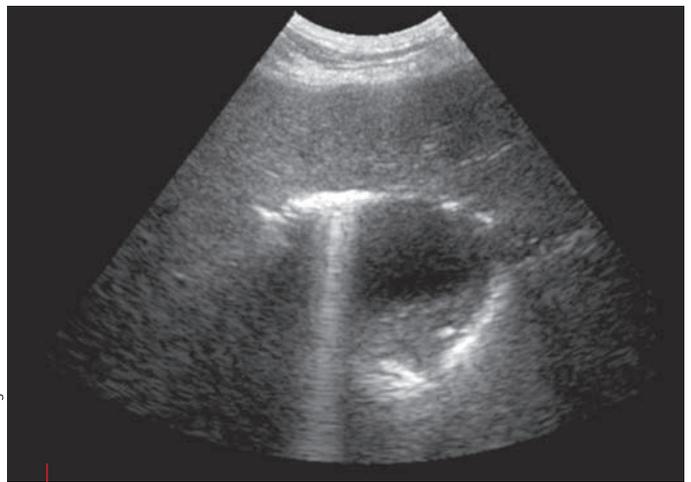
A citologia hepática é especialmente valiosa quando se trata de processos metabólicos ou neoplásicos multifocais ou difusos (p ex., tumor de células redondas, hepatopatas vacuolares) (**Figura 4**). Entretanto, a sensibilidade é baixa quando comparada à da histopatologia; como o processo é rápido, minimamente invasivo e seguro, o autor recomenda a citologia em muitos casos como um dos primeiros passos para obter amostras do fígado. A colecistocentese guiada por ultrassom é outro exame útil e minimamente invasivo, com poucas complicações associadas (14).

A histopatologia é necessária para diferenciar neoplasias (benigna e maligna), identificar alterações vasculares (hipoplasia da veia porta), cirrose, processos inflamatórios ou hepatopatia por acúmulo de cobre ou de outros metais/substâncias (**Figura 5**). Após os testes de coagulação, sempre é essencial obter múltiplas amostras dos lobos hepáticos, podendo-se empregar vários métodos para isso (Tru-Cut®, laparotomia ou laparoscopia). É extremamente importante que o patologista siga as diretrizes da WSAVA (do inglês *World Small Animal Veterinary Association*, Associação Mundial de Médicos-Veterinários de Pequenos Animais) para o exame histopatológico<sup>1</sup> do fígado durante a interpretação das amostras.



© Jordi Puig

**Figura 2.** Radiografia lateral de tórax e parte anterior do abdome do cão. Observe a presença de gás na vesícula biliar (seta) causada por colangite enfisematosa.



© Jordi Puig

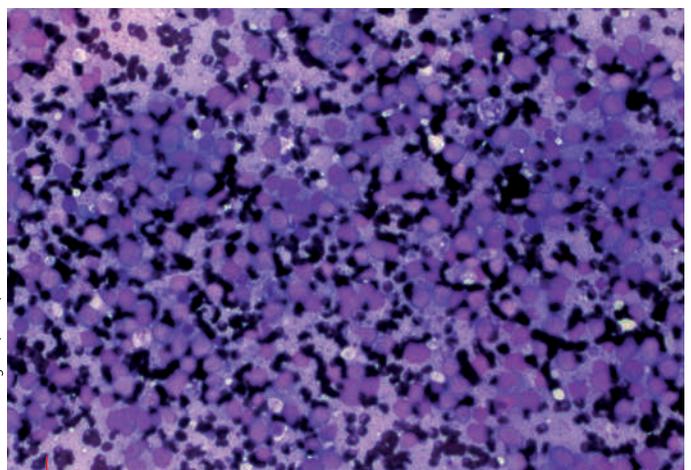
**Figura 3.** Ultrassonografia abdominal de cão com um acúmulo de gás na vesícula biliar atribuído à colangite enfisematosa.



## Hiperbilirrubinemia

Quando o clínico está diante de um cão icterico, é crucial determinar a origem da hiperbilirrubinemia (pré-, pós- ou hepática) por meio da coleta de sangue e da ultrassonografia (**Figura 6**). Estudos recentes demonstraram que os quadros de colangite e colecistite bacterianas em cães são possivelmente mais comuns do que se pensava (15). Os achados clinicopatológicos mais típicos consistem em uma elevação das enzimas hepáticas, além de hiperbilirrubinemia e neutrofilia.

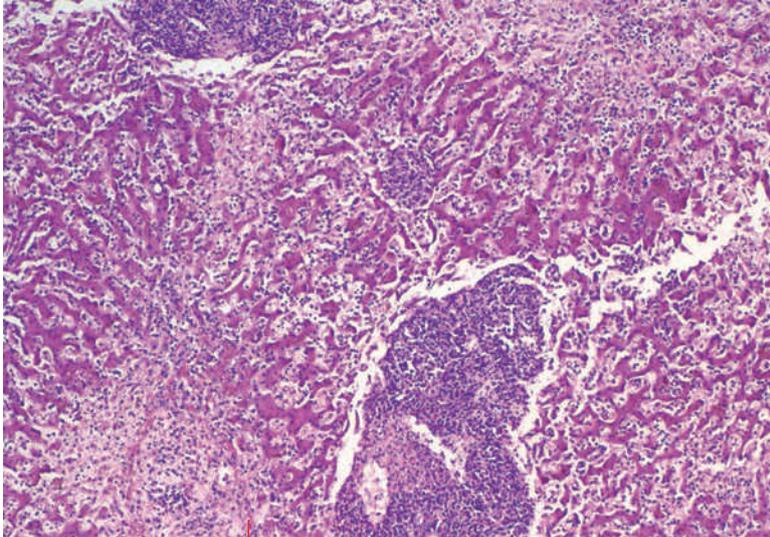
Os achados ultrassonográficos mais frequentes são a distensão dos ductos biliares, o espessamento da parede da vesícula biliar, a distensão da vesícula biliar e a presença de sedimento biliar ou mucocele. A amostragem de bile é importante para verificar a existência de possível resistência antimicrobiana, e o tratamento de escolha para a condição costuma ser o procedimento de colecistectomia, o que também permite a obtenção de biopsias e a realização de culturas. Outros distúrbios comuns da vesícula biliar e dos ductos biliares incluem mucocele, colelitíase e neoplasia.



© Cristina Huguet [dextr]

**Figura 4.** Amostra de citologia hepática, exibindo uma proliferação mononuclear com nucléolos proeminentes, compatível com linfoma.

<sup>1</sup> <https://www.wsava.org/Guidelines/Liver-Disease-Guidelines>



© Carolína Naranjo (ldexx)

**Figura 5.** Histopatologia de tecido hepático corado com hematoxilina & eosina (H&E), exibindo a presença de agregados densos de células redondas monomórficas que se expandem para os tratos portais e as áreas centrolobulares. Tais células estão circulando nos sinusoides e invadindo os cordões hepáticos. Isso é compatível com linfoma.



© Jordi Puig

**Figura 6.** Icterícia grave na esclera de paciente com colangite.

## ●●● Hepatopatia secundária

○ ○

É possível que a parte mais difícil da abordagem de um paciente com enzimas hepáticas elevadas seja distinguir entre hepatopatia primária ou secundária. As alterações encontradas em pacientes com doença hepática secundária são geralmente atribuídas a uma hepatite reativa inespecífica. A maioria dos casos de hepatopatia secundária exibe um aumento nos níveis das enzimas, compatível com dano celular (ALT e AST), além de indução enzimática (fosfatase alcalina e GGT). Contudo, a alteração da função hepática é rara, exceto em colestase funcional.



**“É possível que a parte mais difícil da abordagem de um paciente com enzimas hepáticas aumentadas seja distinguir entre hepatopatia primária ou secundária. As alterações encontradas em pacientes com doença hepática secundária normalmente se devem a uma hepatite reativa inespecífica.”**

Jordi Puig

O exame histopatológico da biópsia demonstrará a presença de infiltrado inflamatório nas áreas portais e no parênquima, sem sinais de necrose hepática. Outras alterações também podem ser observadas, como degeneração vacuolar, lipidose ou colestase, sendo esta última o achado histopatológico mais comum em biópsias. É mais provável que os pacientes com hepatopatia primária tenham sinais clínicos mais graves, como hepatomegalia, micro-hepatia, icterícia ou encefalopatia hepática.



## ●●● Hepatite crônica

○

A hepatite crônica em cães frequentemente se manifesta com sinais clínicos vagos e enzimas hepáticas elevadas. Ao exame histopatológico, essa forma de hepatite caracteriza-se por apoptose ou necrose associada a infiltrado inflamatório (misto ou linfoplasmocitário), o que tende a evoluir para fibrose e cirrose com insuficiência hepática. A etiologia é múltipla (hepatopatia por acúmulo de cobre, agentes infecciosos, fármacos, etc.), embora em muitos casos a causa seja desconhecida (hepatite crônica idiopática).

Algumas raças são predispostas à hepatite crônica; as mais estudadas são aquelas propensas à hepatopatia por acúmulo de cobre. Vale lembrar que, para quantificar o nível de cobre hepático, é necessária uma grande amostra (1-2 gramas) de biópsia do tecido hepático. Vários agentes infecciosos também podem causar hepatite crônica, incluindo *Leptospira*, *Leishmania*, *Babesia*, e *Ehrlichia* spp. O achado histopatológico mais comum em animais com leishmaniose é uma inflamação granulomatosa ou inflamação piogranulomatosa multifocal nas áreas porta-hepáticas.



## E quanto ao paciente assintomático?

É comum detectar o aumento das enzimas hepáticas em um paciente assintomático; um estudo em um grupo de cães saudáveis de diferentes idades revelou que um número significativo de animais apresentava níveis elevados de ALT, AST, fosfatase alcalina e/ou GGT, em 17, 11, 39 e 19%, respectivamente (16). Nesse caso, o primeiro passo consiste em confirmar os resultados (por meio da repetição dos testes ou pela obtenção de uma segunda amostra, evitando hemólise ou lipemia) para descartar erros laboratoriais. É importante obter um histórico clínico para detectar causas como administração de medicamentos (incluindo terapias tópicas ou colírios) ou sinais não identificados previamente pelos tutores. A idade é um fator importante; animais jovens podem ter leves aumentos da fosfatase alcalina, enquanto as elevações das enzimas nos mais idosos tendem a ser compatíveis com processos benignos (hiperplasia nodular), neoplasia ou hepatopatia vacuolares. Uma das etapas mais importantes é determinar a origem da alteração enzimática, já que em muitos casos o processo patológico primário está distante do fígado. O diagnóstico e a resolução da causa primária frequentemente resultarão no retorno das enzimas ao normal; por exemplo, 50% dos cães com colapso da traqueia apresentam um aumento das enzimas hepáticas e dos ácidos biliares, possivelmente por hipoxia hepática. Apesar de o tratamento do problema respiratório reduzir os níveis dos ácidos biliares, as enzimas hepáticas tendem a permanecer elevadas (17).

A elevação da fosfatase alcalina detectada durante check-up anual ou análise pré-anestésica é um achado comum. Como a fosfatase alcalina aumentada pode ser decorrente de uma isoenzima, a obtenção do histórico clínico deve ser exaustiva, ou seja, minuciosa e completa. As endocrinopatias mais comuns associadas ao aumento da fosfatase alcalina incluem diabetes, hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo. Um total de 90% dos casos de hiperadrenocorticismo exibe níveis elevados de fosfatase alcalina, gerados por indução enzimática e vacuolização dos hepatócitos por glicogênio com consequente colestase. No diabetes mellitus, ocorre vacuolização dos hepatócitos com lipidose e coléstase. Conforme mencionado anteriormente, as causas mais comuns de fosfatase alcalina elevada em cães mais idosos assintomáticos são hepatopatia vacuolar, hiperplasia nodular ou neoplasia.

A **hepatopatia vacuolar** pode estar ligada a corticosteroides endógenos ou exógenos e, algumas vezes, isso pode ser grave, com coléstase e dano celular, levando ao aumento da ALT (18). Em 50% dos casos descritos, não há evidências de

doença da(s) adrenal(is) nem da administração exógena de corticosteroides, e a causa exata é desconhecida.

A **hiperplasia nodular** caracteriza-se por múltiplos nódulos no parênquima hepático e trata-se de uma condição benigna em cães mais idosos. Embora a etiologia seja desconhecida, a categorização de hepatopatia estabelecida pela WSAVA a classifica como um processo neoplásico. É importante diferenciar entre hiperplasia e processos relacionados com tumor ou cirrose. A elevação da fosfatase alcalina pode ser acompanhada por pequenos aumentos da ALT, mas a função hepática permanece normal nesses casos. Apesar de não haver nenhum tratamento específico, é recomendável a obtenção do perfil bioquímico, bem como a realização de ultrassonografia com regularidade (i. e., a cada 6-12 meses).



## REFERÊNCIAS

1. Stockham SL, Scott MA. Enzymes. In: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. Iowa; John Wiley & Sons 2008;639-674.
2. Center SA. Interpretation of liver enzymes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007;37(2):297-333.
3. Chapman SE, Hostutler RA. A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43(6):1209-1225.
4. Toulza O, Center SA, Brooks MB, et al. Evaluation of plasma protein C activity for detection of hepatobiliary disease and portosystemic shunting in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(11):1761-1771.
5. Fernandez NJ, Kidney BA. Alkaline phosphatase: beyond the liver. *Vet Clin Pathol* 2007;36(3):223-233.
6. Weingarten MA, Sande AA. Acute liver failure in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care [San Antonio]* 2015;25(4):455-473.
7. Stewart JE, Haslam AK, Puig J. Pathology in practice; acetaminophen (paracetamol) toxicosis. *J Am Vet Med Assoc* 2016;248(9):1009-1011.
8. Müller PB, Taboada J, Hosgood G, et al. Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. *J Vet Intern Med* 2000;14(2):165-171.
9. Gaskill CL, Miller LM, Mattoon JS, et al. Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Vet Pathol* 2005;42(2):147-160.
10. Dayrell-Hart B, Steinberg SA, Van Winkle TJ, et al. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1991;199(8):1060-1066.
11. Wallisch K, Trepanier LA. Incidence, timing, and risk factors of azathioprine hepatotoxicosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2015;29(2):513-518.
12. Center SA, Warner KL, McCabe J, et al. Evaluation of the influence of S-adenosylmethionine on systemic and hepatic effects of prednisolone in dogs. *Am J Vet Res* 2005;66(2):330-341.
13. Skorupski KA, Hammond GM, Irish AM, et al. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of Denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *J Vet Intern Med* 2011;25(4):838-845.
14. Policelli Smith R, Gookin JL, Smolski W, et al. Association between gallbladder ultrasound findings and bacterial culture of bile in 70 cats and 202 dogs. *J Vet Intern Med* 2017;31(5):1451-1458.
15. Tamborini A, Jahns H, McAllister H, et al. Bacterial cholangitis, cholecystitis, or both in dogs. *J Vet Intern Med* 2016;30(4):1046-1055.
16. Comazzi S, Pieralisi C, Bertazzolo W. Haematological and biochemical abnormalities in canine blood: frequency and associations in 1022 samples. *J Small Anim Pract* 2004;45(7):343-349.
17. Bauer NB, Schneider MA, Neiger R, et al. Liver disease in dogs with tracheal collapse. *J Vet Intern Med* 2006;20(4):845-849.
18. Sepesy LM, Center SA, Randolph JF, et al. Vacuolar hepatopathy in dogs: 336 cases (1993-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(2):246-252.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

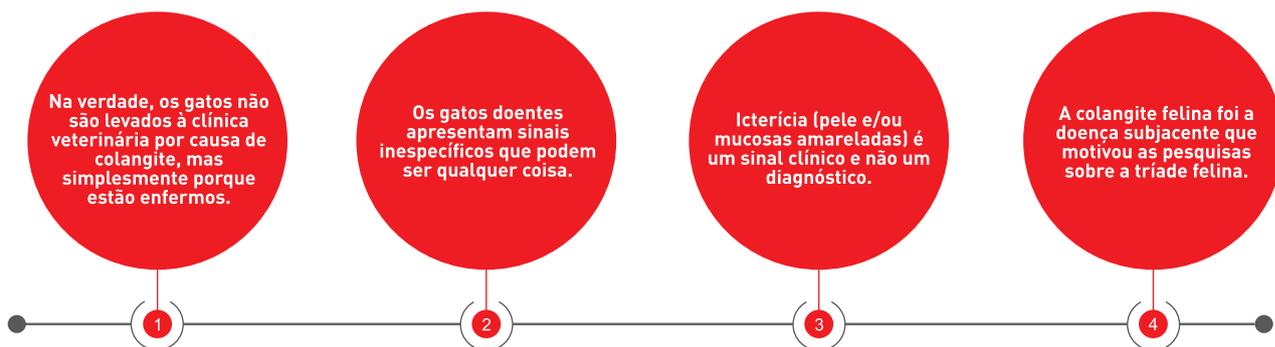
Embora as enzimas hepáticas elevadas sejam um achado comum na clínica de pequenos animais, tais resultados não nos informam sobre a capacidade funcional do fígado do paciente. Existem inúmeras causas para esses achados, mas o clínico deve levar em conta outros testes diagnósticos, além do histórico e dos sinais clínicos do paciente, para fazer o diagnóstico correto e, consequentemente, permitir o tratamento adequado.



# COMO ABORDAR ... O GATO COM COLANGITE

Um gato icterico não é um diagnóstico, mas sim o ponto de partida para o clínico investigar as possíveis causas subjacentes. O professor Craig Webb explica sua abordagem para tais casos.

## PONTOS-CHAVE



## Introdução – uma perspectiva histórica

Já em 1996, a médica-veterinária Dra. Sharon Center resumiu habilmente as peculiaridades do sistema hepatobiliar felino e destacou as diferenças de doenças entre cães e gatos, afirmando que “a colangite e a colangio-hepatite são mais comuns na espécie felina que na canina. A diferença na anatomia do ducto biliar/ducto pancreático é considerada há muito tempo um fator predisponente importante nessa distinção entre as espécies” (1). A Dra. Center coletou, analisou e citou estudos em gatos que remontam à década de 1980, descrevendo os quadros de colangite supurativa e colangite linfocítica crônica (2,3). Também se aprofundou o bastante para descobrir a descrição de 47 gatos ictericos a partir de 1977 (4). Na verdade, ela previu a tríade felina, salientando que “embora a avaliação de enteropatia inflamatória e pancreatite não tenha sido exaustiva (i. e., completa e abrangente) em todos os gatos relatados até o momento, elas parecem estar comumente associadas a condições [com colangite]”.

1996 também foi o ano em que foi publicado o primeiro estudo quantificando a associação em gatos entre hepatopatia inflamatória, enteropatia inflamatória, pancreatite e nefrite (a condição que saiu da equação para deixar o nome “tríade”) (5). Isso marcou o início de um esforço sério e frutífero para compreender melhor a doença hepática em gatos ou (como então era referido) o complexo colangio-hepatite felina ou colangite/colangio-hepatite felina (6).

As pesquisas clínicas tentaram caracterizar a hepatopatia inflamatória linfocítica felina por meio dos exames de ultrassonografia e imuno-histoquímica, bem como através da apresentação clínica (7-9). Foram descritas possíveis etiologias infecciosas, como *Bartonella*, *Enterococcus* e *Helicobacter*, e o primeiro relato de um microrganismo infeccioso que ascendeu a partir do trato gastrointestinal para causar colangite em um filhote felino apareceu na literatura especializada (10-13).

Uma década depois, o Grupo de Padronização do Fígado da WSAVA tentou categorizar as características de definição da doença biliar felina e organizar o vocabulário para a profissão veterinária (14), e o restante desta discussão se concentrará no que aprendemos desde então. No entanto, é importante ter consciência de que, embora a compreensão dessa condição tenha sido auxiliada por novas tecnologias e métodos diagnósticos, a base foi lançada e o caminho aberto por aqueles apresentados no capítulo citado (1), incluindo a própria Dra. Center.

## A abordagem

Começamos com um gato doente. Os gatos enfermos são levados às clínicas veterinárias por queixas diversas como vômitos, diarreia ou diminuição (ou, talvez, ausência) do apetite, perda de peso, aproximação ou afastamento do pet em relação aos tutores (i. e., um gato “pegajoso” ou com hábito de se esconder), menor nível de atividade, vocalização e aparente dor, salivação excessiva ou apenas más condições corporais. As razões para a profundidade e variedade das apresentações clínicas compatíveis com a colangite felina são: i) trata-se de um gato e ii) os gatos frequentemente trazem mais de um problema ao médico-veterinário.



## Craig B. Webb,

Médico-veterinário, PhD, Dipl. ACVIM, Clinical Sciences Department

(Departamento de Ciências Clínicas), Colorado State University (CSU), CO, Estados Unidos

Atualmente, o Dr. Craig Webb é Professor de Medicina de Pequenos Animais e Diretor Interino do Hospital na CSU (do inglês *Colorado State University*, Universidade do Estado do Colorado). Qualificado pela University of Wisconsin-Madison (Universidade de Wisconsin-Madison), ele fez estágio no Alameda East Veterinary Hospital (Hospital Veterinário Alameda East) e residência em Medicina de Pequenos Animais na CSU antes de obter seu doutorado (PhD) em Neurociência na Hahnemann University (Universidade de Hahnemann), Filadélfia. Sua experiência clínica gira em torno da gastroenterologia e endocrinologia. Premiado como Professor Emérito Veterinário pela Zoetis em 2013, ele foi eleito como membro-destaque do corpo docente da Colorado Veterinary Medical Association (Associação Médica-Veterinária de Colorado) em 2014.

Embora a tríade felina seja um exemplo de nome para esse fenômeno, há uma dezena de condições que podem ser facilmente associadas à colangite. Tais condições abrangem enteropatia inflamatória, pancreatite, infecção(ões) bacteriana(s) crônica(s), incluindo pielonefrite, infestação por trematódeos, toxoplasmose, septicemia, colelitíase, obstrução biliar extra-hepática e neoplasia (1). Apesar de haver um longo caminho a percorrer antes do estabelecimento do diagnóstico, as informações potencialmente úteis que podem ser obtidas a princípio, com o histórico e o exame físico, compreendem:

- Sexo e idade
- O gato vive na América do Norte, Europa ou em outra parte do mundo?
- O gato mora em uma área endêmica para trematódeos hepáticos? (uma causa de colangite felina não abordada aqui)
- Há quanto tempo o gato está doente (alguns dias, algumas semanas)?
- O gato perdeu peso?
- O gato está com vômitos, diarreia, náusea, letargia ou anorexia?
- Os sinais clínicos são compatíveis, persistentes, progressivos ou intermitentes?
- O gato está amarelado (ictérico)?
- O gato está febril ou desidratado?
- A palpação abdominal revela a presença de desconforto (se sim, onde?), organomegalia (se sim, qual?) ou líquido livre?

**Tabela 1.** Causas publicadas e presumidas de anemia hemolítica imunomediada em gatos.

Anemia hemolítica imunomediada primária
<b>Infeciosa</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Mycoplasma haemofelis</i>, <i>M. haemominutum</i>, <i>M. turicensis</i></li><li>• FeLV/FIV/PIF</li><li>• <i>Babesia felis</i></li><li>• <i>Cytauxzoon felis</i></li><li>• <i>Dirofilaria</i> spp.</li></ul>
<b>Neoplásica</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Linfossarcoma ou leucemia</li><li>• Doença mieloproliferativa</li></ul>
<b>Inflamatória</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Abscedação</li><li>• Colangite</li><li>• Piorórax</li><li>• Pancreatite</li></ul>
<b>Outras</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reação vacinal (vacina polivalente de vírus vivo modificado)</li><li>• Reação transfusional</li><li>• Isoeritrólise neonatal</li><li>• Metimazol</li><li>• Fragilidade osmótica aumentada (gatos)</li><li>• Deficiência de piruvato quinase</li><li>• Hipofosfatemia</li><li>• Anemia por corpúsculo de Heinz (i. e., cebolas, propitenoicólico)</li></ul>

## Algumas precauções

1. Se, ao observar os olhos (ou mais especificamente, a esclera) do gato na mesa de exame, o clínico notar que o paciente está amarelado (ictérico), ele não deve pular de alegria presumindo que chegou a um diagnóstico simplesmente ao entrar na sala de exames e olhar para o paciente em questão, porque não se deve tirar conclusões precipitadas de que esse gato sofre de doença no fígado. Se o gato estiver com icterícia, é provável que a bilirrubina total esteja  $\geq 2,5-3,0$  mg/dL e, se o clínico tivesse que fazer uma aposta, ele de fato apostaria na hepatopatia primária. Contudo, seria muito mais prudente descartar em primeiro lugar as causas de hemólise pré-hepática (**Tabela 1**).
2. Se, ao observar os olhos do gato na mesa de exame, o clínico notar que o paciente não está amarelado (ictérico), ele não deve anunciar ao tutor que a bilirrubina total de seu gato estará normal e a doença no fígado está “fora de cogitação”, porque os gatos podem ter uma bilirrubina total acima do normal sem estar alta o suficiente para deixá-los icterícios.

Os gatos com bilirrubina total  $\leq 2,5-3,0$  mg/dL, mas acima da faixa de referência normal, são hiperbilirrubinêmicos. Se o clínico tivesse que fazer uma aposta, ele na verdade apostaria em algo diferente de hemólise pré-hepática ou hepatopatia primária (p. ex., doença hepática reativa), mas novamente seria muito mais prudente trabalhar com os diagnósticos diferenciais para outras doenças que possam afetar o fígado como danos colaterais, o que inclui quase tudo.

3. Embora as causas pós-hepáticas de hiperbilirrubinemia (obstrução biliar extra-hepática) sejam raras em gatos, elas ocorrem e precisam ser levadas em consideração (**Tabela 2**).



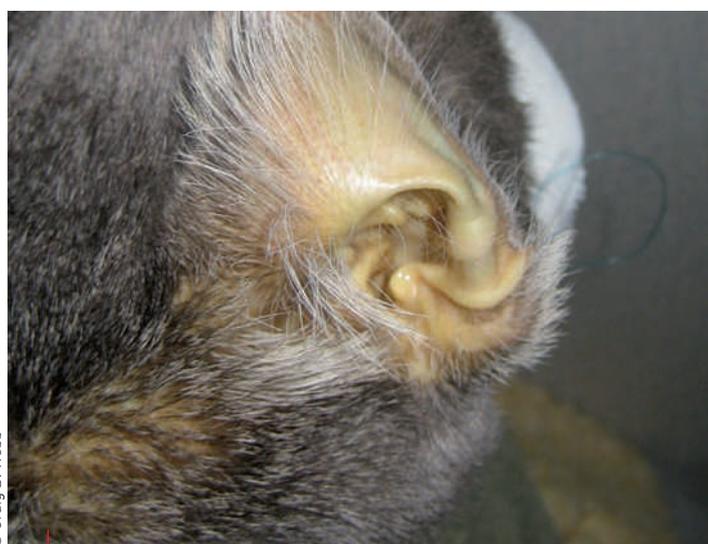
**Tabela 2.** Causas publicadas e presumidas de obstrução biliar extra-hepática em gatos.

Anatômicas
<p><b>Intraluminais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colélitos/coledocolitíase</li> <li>• Bile espessa (lama biliar)</li> <li>• Corpo estranho biliar (p. ex., farpas de gramínea)</li> <li>• Mucocele biliar</li> <li>• Avulsão do ducto biliar comum (traumatismo)</li> <li>• Parasitas (helmintos)</li> </ul>
<p><b>Extraluminais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatite</li> <li>• Neoplasia (p. ex., carcinoma, adenocarcinoma)</li> <li>• Hérnia diafragmática</li> <li>• Congênitas</li> </ul>
Funcionais/inflamatórias
<p>Pancreatite/abscesso pancreático                      Colangite                      Colecistite                      Duodenite                      Dismotilidade da vesícula biliar</p>



© Craig B. Webb

**Figura 1.** Um gato com lipidose hepática submetido à tricotomia para exame ultrassonográfico do fígado; observe o abdome icterício com propensão ao aparecimento de hematomas.



© Craig B. Webb

**Figura 2.** Uma coloração amarelada no pavilhão auricular do gato pode ser o primeiro sinal de icterícia, mas essa coloração não indica automaticamente a presença de hepatopatia.

## ●●● O fígado como o culpado no gato

Tendo considerado e descartado da devida forma as causas pré e pós-hepáticas de hiperbilirrubinemia no gato icterício ou tendo estabelecido o fígado como a etiologia mais provável para o gato doente, passamos a concentrar nossos esforços diagnósticos nesse órgão.

### A terminologia

Embora a lipidose hepática seja uma das condições mais prevalentes diagnosticadas em gatos icterícios (**Figura 1**), isso foge do escopo deste artigo, assim como as hepatopatias reativas, as doenças neoplásicas e os distúrbios vasculares. A colangite crônica associada a trematódeos hepáticos (*Platynosomum concinnum*, também conhecido como *P. fastosum*) (15) é uma doença hepática inflamatória que também não será abordada. O presente artigo se concentrará nas duas hepatopatias inflamatórias mais comuns, segundo a classificação da WSAVA (16), a saber: colangite neutrofílica (aguda ou crônica) e colangite linfocítica, utilizando relatos de casos para identificar as principais características dessas condições e enfatizar a necessidade de uma abordagem metódica para o diagnóstico.

### Apresentação de caso número 1

O paciente é um gato macho castrado da raça Bosques da Noruega de 11 anos de idade, com histórico de 3 meses de vômitos e diarreia progressivos. O gato apresenta uma leve redução do apetite e perdeu um pouco de peso. O tutor nota uma coloração amarelada no pavilhão auricular do gato (**Figura 2**), mas, fora isso, o

animal parece esperto e interativo. O exame físico confirma a presença de icterícia e hepatomegalia, mas de resto não há mais nada digno de nota.

### Principais características

Em primeiro lugar, o paciente é um gato icterício da raça Bosques da Noruega, atendido em uma clínica na Europa; isso já deve ser uma pista! Uma pesquisa recente constatou que as doenças hepáticas mais frequentes em gatos do Reino Unido, com base no exame histopatológico, incluíam colangite neutrofílica (20,5% dos casos) e colangite linfocítica (6,8%) (17). Em outro estudo recente da Holanda, 2 de 14 casos de colangite linfocítica utilizados para investigar marcadores imuno-histoquímicos eram de gatos da raça Bosques da Noruega (18), e a maioria dos estudos clínicos sobre a colangite linfocítica vem da Europa (8, 19). Dito isso, identificou-se que 3 de 44 gatos submetidos à necropsia no Hospital Veterinário da Universidade da Pensilvânia tinham colangite linfocítica (20).

Este paciente em particular é um gato mais idoso e, embora haja generalizações sobre a idade de apresentação, está claro que todas as formas de hepatopatia inflamatória felina podem afetar uma ampla gama de faixas etárias. Vale ressaltar que se trata de um caso crônico e progressivo, embora o gato ainda não esteja letárgico, anorético ou febril. Tal apresentação deve aumentar o índice de suspeita de colangite linfocítica. A cronicidade e a evolução da doença certamente não são patognomônicas, e os gatos com colangite linfocítica podem se apresentar muito doentes, com ascite e em más condições corporais; no entanto, seria incomum para um gato com colangite neutrofílica aguda lidar com tal doença tão bem quanto este gato está na apresentação.

## Diagnóstico

Ao dar prosseguimento à avaliação diagnóstica, é improvável que o hemograma completo esteja acentuadamente anormal, embora alguns gatos apresentem linfocitose significativa e anemia branda (leve) em casos de doença crônica. A elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina total será de leve a moderada. Assim que a bilirrubina estiver alta o suficiente para deixar o gato icterico, o teste de ácidos biliares será redundante, ou seja, estará anormal. Os resultados dos testes para detecção de FeLV/FIV serão negativos, enquanto os tempos de coagulação podem estar um pouco prolongados; entretanto, a alteração bioquímica mais notável provavelmente será uma hiperglobulinemia (com as gamaglobulinas como o pico predominante caso se realize a eletroforese de proteínas). Se presente, o líquido abdominal livre teria um alto conteúdo proteico (novamente, níveis elevados de globulina), além de conter uma variedade de células inflamatórias.

Neste caso, a ultrassonografia abdominal seria uma recomendação diagnóstica razoável, não necessariamente pelo que ela irá revelar (alterações hepáticas inespecíficas e linfadenopatia), mas pelo que não irá mostrar. O mais provável é que a vesícula biliar e a árvore biliar desse gato apareçam normais.

Conforme discutiremos no próximo caso, embora o aspirado do fígado por agulha fina seja um procedimento de baixo risco, os tutores devem ser advertidos de que também se trata de um método diagnóstico de baixo rendimento que frequentemente produz resultados frustrantes e não frutíferos. Se o conteúdo da vesícula biliar e, particularmente, a parede dessa vesícula estiverem normais, os estudos sugerem que a aspiração do conteúdo da vesícula também seria de baixo rendimento (ver o próximo caso).

O argumento mais convincente para a aquisição de uma biópsia do fígado é, obviamente, o fato de que esse procedimento corresponde à melhor forma de obter o diagnóstico definitivo. Nesse caso, a exclusão que aparece em primeiro lugar na lista de diagnósticos diferenciais seria o linfoma, mas a peritonite infecciosa felina (PIF) talvez entre em discussão em gato de idade compatível (ascite com alto conteúdo proteico e hiperglobulinemia). Em qualquer um dos casos, o exame histopatológico do fígado diferenciaria entre essas possibilidades. O outro



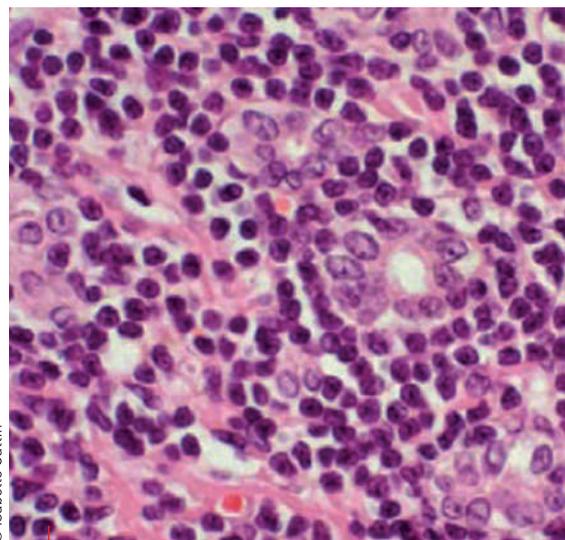
**“Embora as causas pós-hepáticas de hiperbilirrubinemia (obstrução biliar extra-hepática) sejam raras em gatos, elas ocorrem e precisam ser consideradas sempre que o clínico se deparar com um gato icterico.”**

Craig B. Webb

argumento convincente para a coleta de biópsia hepática seria a possibilidade de obter amostras do pâncreas e do trato intestinal também. A identificação e o tratamento de doenças concomitantes são absolutamente cruciais para o sucesso terapêutico de um gato com qualquer forma de colangite.

## Tratamento

Tendo chegado a um diagnóstico definitivo (exame histopatológico **[Figura 3]**) ou presuntivo (apresentação do caso) de colangite linfocítica, os objetivos do tratamento incluem o suporte inespecífico e a etiologia imunomediada. A terapia inespecífica envolverá a administração não só de vitamina K<sub>1</sub> (5 mg/gato SC a cada 24 horas) em várias doses para dar suporte às vias de coagulação do gato antes da realização do aspirado do fígado por agulha fina ou da colocação de tubo (sonda) de alimentação esofágico, mas também do ácido ursodesoxicólico (10-15 mg/kg VO a cada 24 horas por 2-3 meses). Tradicionalmente, esse fármaco é utilizado para ajudar a promover a circulação da bile pelo sistema biliar e pode ter uma série de propriedades benéficas adicionais para o fígado que dela necessita [21].



© Isabelle Cattin

**Figura 3.** Exame histopatológico do fígado de gato com colangite linfocítica. Observe o infiltrado acentuado de pequenos linfócitos na área portal e proliferação biliar concomitante.

Os antibióticos não devem ser necessários se a doença consistir em um infiltrado de linfócitos induzido pelo sistema imunológico. Ainda que a causa inicial desencadeante tenha sido uma infecção bacteriana, a infecção era um evento do histórico no momento da apresentação desse caso. Apesar disso, alguns clínicos recomendam um curso de antibióticos de 2-4 semanas que cubra as bactérias entéricas e/ou anaeróbias no início do tratamento (ver **Caso 2**); além disso, as bactérias podem estar presentes, não como causa, mas como consequência da doença imunomediada (19).

A colocação de tubo de alimentação esofágico é recomendada como uma intervenção precoce e eficaz em qualquer gato que tenha deixado de comer (**Figura 4**). Também representa uma excelente forma de ajudar o tutor a medicar e cuidar de seu gato no conforto de seu próprio lar. Na CSU, utilizamos o tubo de esofagostomia e trocater de 14 French da MILA International, Inc.<sup>1</sup>

O tratamento específico de colangite linfocítica envolve o uso de glicocorticoides, sendo a prednisolona o fármaco de escolha. Alguns clínicos começam a terapia com uma dose de até 4 mg/kg/dia e muitos iniciam com uma dose próxima a 2 mg/kg/dia, mas todos reduzirão a dosagem de maneira gradativa ao longo de um período de 3 meses.

Os sinais clínicos e a cor das mucosas, bem como as alterações nas enzimas hepáticas e na bilirrubina total, são, sem exceção, marcadores razoáveis a serem acompanhados para documentar a resposta à terapia.

## Apresentação de caso número 2

Esse paciente é um gato macho castrado Doméstico de pelo longo de 6 anos de idade, atendido nos Estados Unidos. O gato apresenta um histórico de vômitos, anorexia e letargia há 4 dias. O exame físico revela um gato icterico, febril e desidratado (**Figura 5**) que demonstra desconforto à palpação abdominal e pode estar com náuseas e salivação. O perfil bioquímico exibe hiperbilirrubinemia, hiperglobulinemia, aumento moderado a significativo na atividade da ALT com elevação variável da fosfatase alcalina, além de alterações inespecíficas associadas à desidratação (azotemia), ao

<sup>1</sup> [www.milainternational.com](http://www.milainternational.com); [www.youtube.com/watch?v=qF14Jfajkhw&t=89s](https://www.youtube.com/watch?v=qF14Jfajkhw&t=89s)



**“Os gatos raramente têm um método para sua loucura, mas ter um método ajudará a evitar que você enlouqueça.”**

Craig B. Webb



© Craig B. Webb

**Figura 4.** A colocação de um tubo de alimentação esofágico é recomendada como uma intervenção precoce e eficaz em qualquer gato que tenha parado de se alimentar.

estresse ou à pancreatite aguda (hiperglicemia) e distúrbios eletrolíticos. Além de uma anemia branda (leve), o hemograma completo também mostra algumas alterações significativas não encontradas no **Caso 1**, a saber: linfopenia, leucocitose e neutrofilia com desvio à esquerda.

## Principais características

Ao contrário do caso anterior em um gato da raça Bosques da Noruega, não temos raças exóticas geograficamente específicas nos Estados Unidos e, quanto à idade, esse paciente simplesmente é um gato adulto, embora mais jovem que o gato do **Caso 1** (fora dos Estados Unidos, podemos apresentar raças como Burmês, Persa, Siamês ou Britânico de pelo curto). Os sinais clínicos são muito semelhantes aos do **Caso 1**, mas as maiores diferenças estão na apresentação breve e relativamente mais grave deste paciente. A diferença em termos de gravidade é evidenciada pela presença de febre e leucograma inflamatório, além de maior número de alterações no perfil bioquímico. Tal apresentação deve aumentar o índice de suspeita de colangite neutrofílica. O desconforto à palpação abdominal pode ser o resultado de um fígado agudamente inflamado, infeccionado e aumentado de volume ou atribuído à presença de pancreatite – novamente, é preciso destacar a semelhança e a importância de condições concomitantes (incluindo pancreatite, enteropatia inflamatória, obstrução biliar extra-hepática, colecistite ou colelitíase, etc.). É provável que esse gato tenha algum grau de coagulopatia que exija a administração de vitamina K<sub>1</sub> e, mais uma vez, no momento em que a hiperbilirrubinemia estiver deixando o gato icterico, o teste de ácidos biliares estará anormal e será redundante. É sensato avaliar uma amostra de soro em jejum quanto aos níveis de imunorreatividade da lipase pancreática felina e da

## Diagnóstico

A ultrassonografia abdominal agora será crítica para o que detectamos e o que coletamos (**Figura 6**). A obtenção de imagens da espessura/arquitetura do pâncreas e da parede intestinal ajudará na busca da tríade felina; as alterações no parênquima hepático ainda serão inespecíficas, mas a vesícula biliar provavelmente servirá como o local e a origem do diagnóstico. É possível que um gato com colangite neutrofílica apresente uma imagem normal do sistema biliar, mas em muitos casos a parede da vesícula biliar estará espessa e irregular, até mesmo em paliçada (**Figura 7**) (22). Lodo (**Figura 8**) ou colélitos podem estar presentes; por isso, é importante acompanhar o trajeto do trato biliar até o duodeno para descartar obstrução biliar extra-hepática. O ducto biliar comum está obstruído em muitos desses gatos. Também pode haver a presença de ascite e, nesse caso, é justificável a aspiração com análise do líquido.

A aspiração da vesícula biliar (colecistocentese percutânea guiada por ultrassom) para os exames de citologia e cultura constitui o método que mais provavelmente permitirá a obtenção do diagnóstico, direcionando o tratamento (**Figura 9**) (23). É mais provável que esse procedimento gere resultados anormais na citologia e resultados positivos na cultura bacteriana se a vesícula biliar estiver com uma aparência anormal nas técnicas de diagnóstico por imagem, p. ex., se a espessura da parede for  $> 1$  mm, se houver uma espessura irregular ou em paliçada dessa parede ou se existir um conteúdo hiperecoico significativo ("lodo") (**Figura 10**) (22,24). Vale ressaltar que a ruptura da parede da vesícula biliar e/ou o extravasamento do conteúdo com consequente peritonite biliar é um risco em potencial com a aspiração; no entanto, há pouquíssimas complicações quando essa técnica é realizada por um ultrassonografista experiente em um paciente que



© Craig B. Webb

**Figura 5.** Gato com icterícia evidente, desidratação e em más condições físicas.

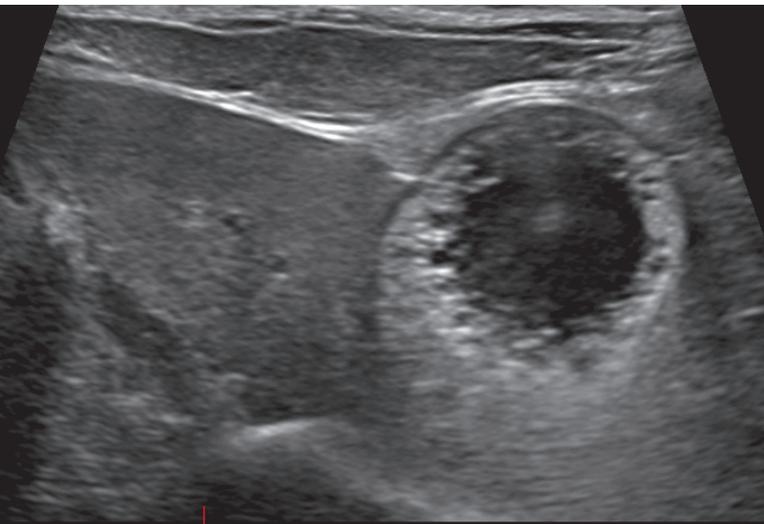
está sedado e/ou que colabora com o exame. Contudo, se a parede da vesícula biliar aparecer enfisematosa, os riscos serão substanciais; nesse caso, deve-se considerar a remoção cirúrgica da vesícula ou a instituição de ensaio terapêutico.

A bile aspirada pode aparecer normal ao exame macroscópico ou na forma de exsudato purulento. Na citologia, é provável um predomínio de neutrófilos em vários estados (i. e., normais a degenerados), com ou sem evidências de bactérias intracelulares (25).

**Figura 6.** A obtenção de imagens da espessura/arquitetura do pâncreas e da parede intestinal ajudará na busca da tríade felina.

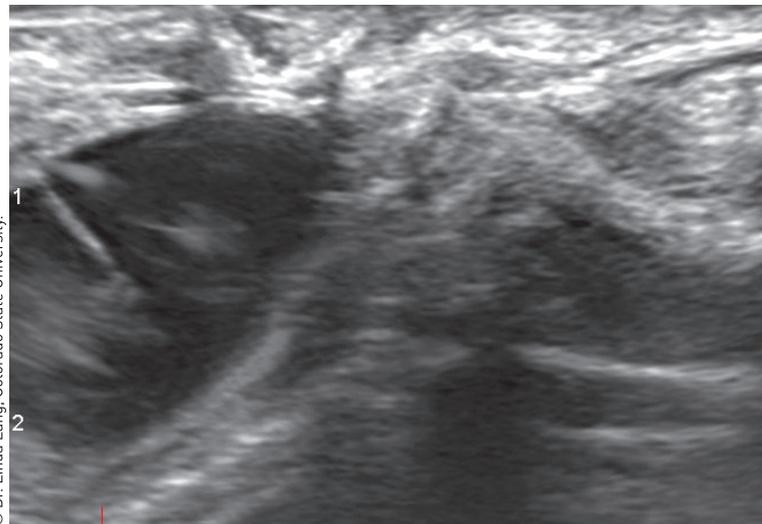


© Shutterstock



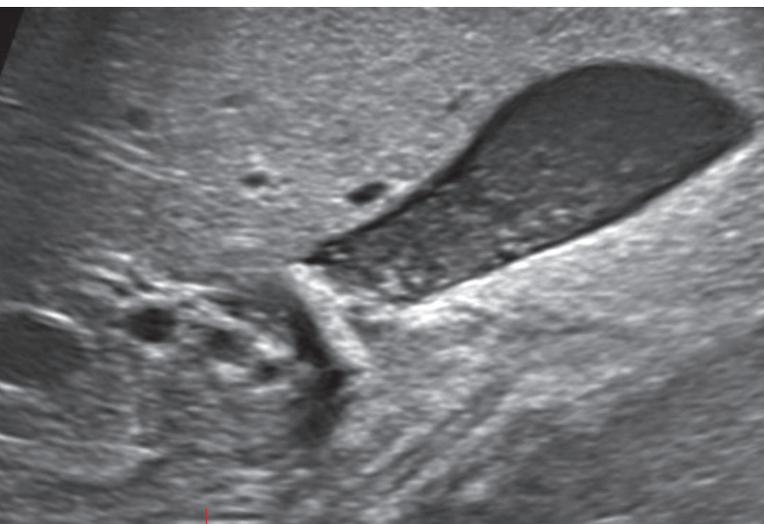
© Dr. Linda Lang, Colorado State University.

**Figura 7.** Imagem ultrassonográfica transversal da vesícula biliar felina, demonstrando a espessura da parede com aspecto em paliçada, compatível com o quadro de colangite.



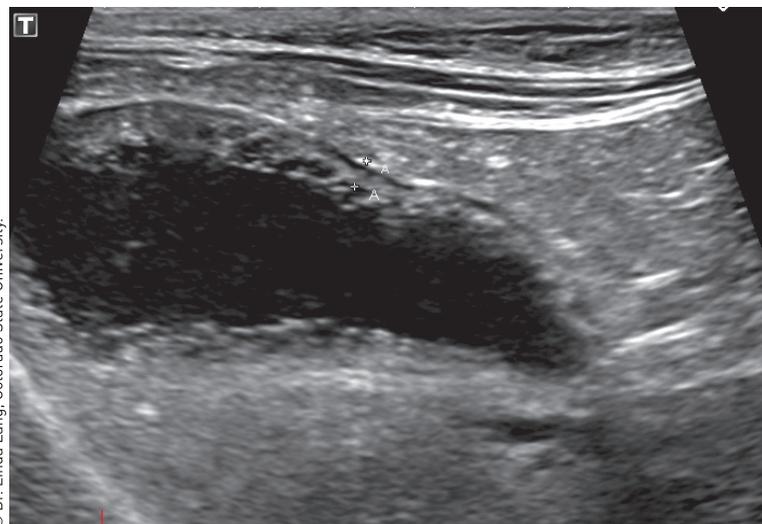
© Dr. Linda Lang, Colorado State University.

**Figura 9.** Varredura da vesícula biliar felina, mostrando a agulha de aspiração como uma estrutura hiperecoica linear no processo de aspirar a bile com lodo (material hiperecoico em redemoinho).



© Dr. Linda Lang, Colorado State University.

**Figura 8.** Tal como acontece com os cães, os gatos também exibem a presença de "lodo" na vesícula biliar. Isso não é necessariamente um sinal de doença. A arquitetura e a largura da parede da vesícula biliar parecem ser um indicador mais sensível de colangite.



© Dr. Linda Lang, Colorado State University.

**Figura 10.** Imagem ultrassonográfica longitudinal da vesícula biliar felina, com os "calibradores" medindo a espessura da parede em 1,9 mm. Essa imagem também mostra o material em forma de "paliçada", "crescendo" desde a parede interna até o lúmen da vesícula biliar.

Não é de se surpreender que o microrganismo recuperado com maior frequência na cultura seja a *E. coli*, seguida por uma lista extensa de microrganismos entéricos e anaeróbios, como espécies de *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Pasteurella*, além de *Salmonella enterica* sorotipo *Typhimurium*.

Mais uma vez, o aspirado do fígado por agulha fina é uma técnica minimamente invasiva, mas muitas vezes de baixo rendimento nesses pacientes. Na CSU, é raro solicitarmos uma amostra de biopsia para exame histopatológico do fígado, mas em muitos desses gatos realizamos uma laparoscopia abdominal, coletamos amostras de biopsia do

fígado e pâncreas e ainda aspiramos a vesícula biliar com visualização direta durante esse procedimento.

Embora a histopatologia ajude a obter o diagnóstico definitivo e a identificar as doenças concomitantes, é mais provável que a colecistocentese seja produtiva em termos diagnósticos e relevante em termos terapêuticos.

### Tratamento

Esses gatos muitas vezes estão doentes o bastante para se beneficiar da internação, dos cuidados de suporte (fluidos, controle da dor, nutrição, etc.) e de medicamentos IV (antibióticos, antieméticos, etc.).

O ideal é que os resultados da cultura bacteriana e do antibiograma (também conhecido como teste de sensibilidade) obtidos a partir da colecistocentese orientem a escolha do antibiótico, mas a seleção inicial pode ser auxiliada através da citologia pela coloração de Gram enquanto se aguardam os resultados da cultura. Se a seleção tiver de ser feita sem o benefício de qualquer um desses métodos diagnósticos, a escolha do(s) antibiótico(s) deverá ser direcionada à *E. coli* com um espectro amplo o suficiente para cobrir os microrganismos entéricos comuns, incluindo anaeróbios (p. ex., amoxicilina/ácido clavulânico [Clavimox®], metronidazol, pradofloxacino, etc.). As recomendações quanto à duração do tratamento variam de 4-6 semanas a 3-6 meses, acompanhando os sinais clínicos e as elevações das enzimas hepáticas para obter informações sobre a eficácia.

Além da colangite neutrofílica crônica, uma das possíveis consequências da colangite neutrofílica aguda pode muito bem ser a colangite linfocítica, com uma infecção que atua não só como a etiologia inicial, mas também como um estímulo incitante para uma resposta imunomediada persistente. Portanto, esses casos podem exigir tratamento com prednisona em algum momento após o curso de antibióticos.

A administração de vitamina K<sub>1</sub> e ácido ursodesoxicólico, conforme descrita no **Caso 1**, o uso de protetores hepáticos (como a S-adenosilmetionina) e a suplementação de cobalamina também devem ser considerados. Tal como no **Caso 1**, é fundamental reconhecer a potencial importância de doenças concomitantes nesses gatos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A colangite neutrofílica (formas aguda e crônica) parece ser a hepatopatia inflamatória felina mais comum tanto nos Estados Unidos como no resto do mundo, enquanto a colangite linfocítica parece mostrar uma preferência pelos gatos fora do continente norte-americano, como nas raças Bosques da Noruega e Persa. Em ambos os casos, parece que as doenças concomitantes são comuns e, normalmente, constituem a causa de óbito do gato. Mais uma vez, os gatos chamam a nossa atenção para o fato de que, independentemente de terem cetoadicose diabética, lipídose hepática ou colangite, eles podem ignorar a “Lei da Parcimônia da Navalha de Occam” (i. e., a ideia de que, se um paciente tem vários sinais clínicos, deve-se buscar um único diagnóstico que explique todas as características clínicas, em vez de atribuir um diagnóstico diferente a cada um) e, no lugar disso, eles assinarão embaixo do ditado de Hickam, o qual afirma que “os pacientes podem ter tantas doenças quanto quiserem”.

## REFERÊNCIAS

1. Center SA. Diseases of the gallbladder and biliary tree. In: *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*, 3<sup>rd</sup> ed. Guilford, Center, Strombeck, et al (eds). Philadelphia, WB Saunders Co 1996;37:860-888.
2. Hirsch VM, Doige CE. Suppurative cholangitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:1223-1226.
3. Prasse KW, Mahaffey EA, DeNovo R, et al. Chronic lymphocytic cholangitis in three cats. *Vet Pathol* 1982;19:99-108.
4. Twedt D, Gilberton S. Icteric cats: A survey of 47 necropsied cats. *Anim Med Ctr Lab Newsletter* 1977;48.
5. Weiss DJ, Gagne JM, Armstrong PJ. Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:1114-1116.
6. Day DG. Feline cholangiohepatitis complex. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995;25:375-385.
7. Newell SM, Selcer BA, Girard E, et al. Correlations between ultrasonographic findings and specific hepatic diseases in cats: 72 cases (1985-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:94-98.
8. Day MJ. Immunohistochemical characterization of the lesions of feline progressive lymphocytic cholangitis/cholangiohepatitis. *J Comp Pathol* 1998;119:135-147.
9. Gagne JM, Armstrong PJ, Weiss DJ, et al. Clinical features of inflammatory liver disease in cats: 41 cases (1983-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1999;214:513-516.
10. Kordick DL, Brown TT, Shin K, et al. Clinical and pathologic evaluation of chronic *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *J Clin Microbiol* 1999;37:1536-1547.
11. Boomkens SY, Kusters JG, Hoffmann G, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in bile of cats. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;42:307-311.
12. Greiter-Wilke A, Scanziani E, Soldati S, et al. Association of *Helicobacter* with cholangiohepatitis in cats. *J Vet Intern Med* 2006;20:822-827.
13. Lapointe JM, Higgins R, Barrette N, et al. *Enterococcus hirae* enteropathy with ascending cholangitis and pancreatitis in a kitten. *Vet Pathol* 2000;37:282-284.
14. Rothuizen J, Bunch SE, Charles JA, et al. (eds.) WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease. WSAVA standardization group. Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2006.
15. Carreira VS, Viera RF, Machado GF, et al. Feline cholangitis/cholangiohepatitis complex secondary to *Platynosomum fastosum* infection in a cat. *Rev Bras Parasitol Vet* 2008;17 Suppl 1:184-187.
16. Gagne JM, Weiss DJ, Armstrong PJ. Histopathologic evaluation of feline inflammatory liver disease. *Vet Pathol* 1996;33:521-526.
17. Bayton WA, Westgarth C, Scase T, et al. Histopathological frequency of feline hepatobiliary disease in the UK. *J Small Anim Pract* 2018;59:404-410.
18. Otte CM, Valtolina C, Vreman S, et al. Immunohistochemical evaluation of the activation of hepatic progenitor cells and their niche in feline lymphocytic cholangitis. *J Feline Med Surg* 2018;20:30-37.
19. Otte CMA, Gutiérrez PO, Favier RP, et al. Detection of bacterial DNA in bile of cats with lymphocytic cholangitis. *Vet Microbiol* 2012;156:217-221.
20. Callahan CJ, Haddad JL, Brown DC, et al. Feline cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986-2008). *J Feline Med Surg* 2011;13:570-576.
21. Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *Eur J Int Med* 2018;47:1-5.
22. Brain PH, Barrs VR, Martin P, et al. Feline cholecystitis and acute neutrophilic cholangitis: clinical findings, bacterial isolates and response to treatment in six cases. *J Feline Med Surg* 2006;8:91-103.
23. Byfield VL, Clark JEC, Turek BJ, et al. Percutaneous cholecystocentesis in cats with suspected hepatobiliary disease. *J Feline Med Surg* 2017;19:1254-1260.
24. Smith RP, Gookin JL, Smolski W, et al. Association between gallbladder ultrasound findings and bacterial culture of bile in 70 cats and 202 dogs. *J Vet Intern Med* 2017;31:1451-1458.
25. Peters LM, Glanemann B, Garden OA, et al. Cytological findings of 140 bile samples from dogs and cats and associated clinical pathological data. *J Vet Intern Med* 2016;30:123-131.

### Further reading

Boland L, Beatty J. Feline cholangitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:703-724.

# TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DO FÍGADO E PÂNCREAS

A obtenção de imagens do fígado e pâncreas pode fornecer informações valiosas ao se investigar possíveis doenças ligadas a esses órgãos. Laurent Blond analisa as opções de técnicas de diagnóstico por imagem.

## PONTOS-CHAVE

1 A radiografia permite avaliar o tamanho e os contornos do fígado, mas não possibilita a avaliação de alterações parenquimatosas, a menos que haja a presença de gás ou mineralização.

2 A ultrassonografia é uma modalidade diagnóstica muito útil para complementar a avaliação do fígado por ser um exame de baixo custo e não invasivo, podendo ser na maioria dos casos realizado sem sedação.

3 A tomografia computadorizada requer o paciente sob anestesia geral, mas é extremamente útil para obter imagens de todo o fígado, sobretudo em cães de grande porte, em que a ultrassonografia pode ser limitada.

4 A ultrassonografia também é de grande utilidade para a obtenção de imagens do pâncreas, embora a avaliação e interpretação completas exijam alguma experiência.

## ●○○ Introdução

As várias modalidades de técnicas de diagnóstico por imagem disponíveis atualmente na clínica de pequenos animais oferecem oportunidades excepcionais para o diagnóstico de muitas condições que acometem o fígado e o pâncreas. Este artigo faz uma breve revisão da anatomia de ambos os órgãos e discute os prós e contras de cada técnica.

## ●●○ O fígado

O fígado é o maior órgão presente na cavidade abdominal, ocupando a maior parte de seu aspecto cranial. Localizado entre o diafragma e o estômago, o fígado é dividido em vários lobos: o lobo direito (lateral e medial), o lobo esquerdo (lateral e medial), o lobo quadrado, e o lobo caudado, o qual possui um processo papilar e outro processo caudado. O fígado tem dois sistemas venosos: portal e sistêmico.

O fígado está intimamente associado à vesícula biliar, localizada entre os lobos medial direito e quadrado, e o rim direito está em contato com o processo caudado do fígado.

### Radiografia

Os exames radiográficos possibilitam a avaliação do tamanho e dos contornos do fígado, mas não permitem avaliar as alterações do parênquima, a menos que associadas a gás ou mineralização. Além de haver a necessidade de duas projeções ortogonais do abdome do paciente (lateral e ventrodorsal), essas radiografias devem ser tiradas à expiração. É importante incluir a borda cranial do diafragma nas radiografias abdominais para avaliar todo o fígado.

Embora não seja possível diferenciá-la do diafragma, a silhueta hepática é delimitada caudalmente pelo estômago. O aspecto caudoventral do fígado normal tem bordas angulares (**Figura 1**). O eixo gástrico pode ajudar a avaliar o tamanho do fígado, pois ele deve ser visualizado em uma projeção radiográfica lateral entre uma linha traçada a 90° em relação à coluna vertebral e uma linha paralela ao último par de costelas. Se o eixo gástrico estiver deslocado além do último par de costelas ou se a borda caudoventral do fígado se estender caudalmente ao aspecto ventral do estômago, isso é indicativo de hepatomegalia. Se o estômago estiver deslocado cranialmente, então é provável que o fígado esteja pequeno, embora isso possa ser normal em cães de tórax profundo, como Boxer, Doberman ou Dogue alemão. As hepatopatias estão frequentemente associadas à ascite, o que pode impedir a avaliação do fígado; no entanto, a presença de líquido peritoneal, caracterizada pela perda de detalhe da serosa e, em casos graves, por abdome pendular, deve ser facilmente reconhecida em radiografias abdominais.

A existência de massa no fígado pode deformar o contorno desse órgão e induzir a diversos efeitos expansivos (i. e., efeitos patológicos secundários causados pela compressão ou pelo deslocamento do tecido circundante pela massa). Um tumor hepático deslocará o piloro no sentido caudomedial se vier do lado direito ou provocará a distorção do contorno cranial do fundo gástrico caso se origine do centro ou do lado esquerdo do fígado.

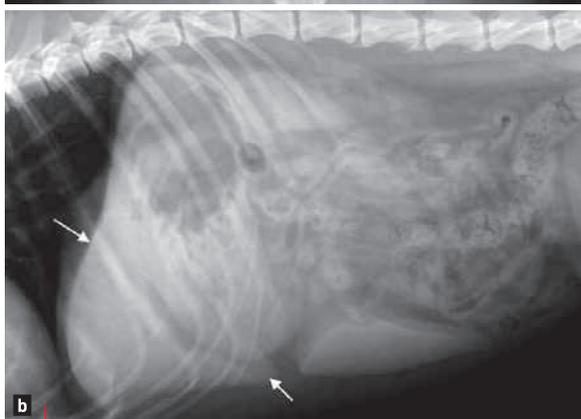
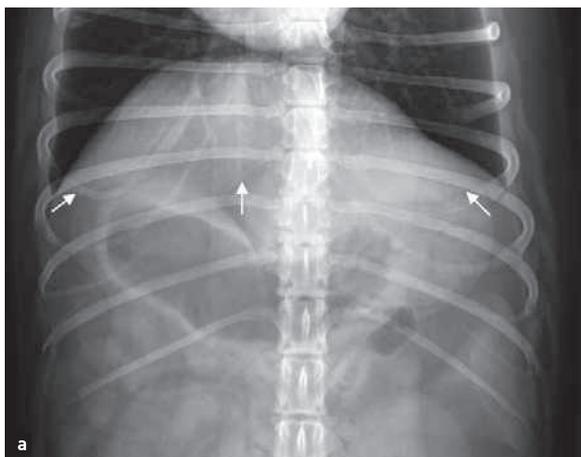
Normalmente, a vesícula biliar não pode ser visualizada nas radiografias. Em alguns gatos, entretanto, o aspecto ventral da vesícula biliar pode se projetar além da borda ventral da silhueta hepática na gordura falciforme e não deve ser confundido com a presença de alguma massa. A colelitíase é uma causa comum de mineralização do fígado e, se envolver os ductos biliares intra-hepáticos, terá uma aparência ramificada no exame radiográfico (**Figura 2**).



## Laurent Blond,

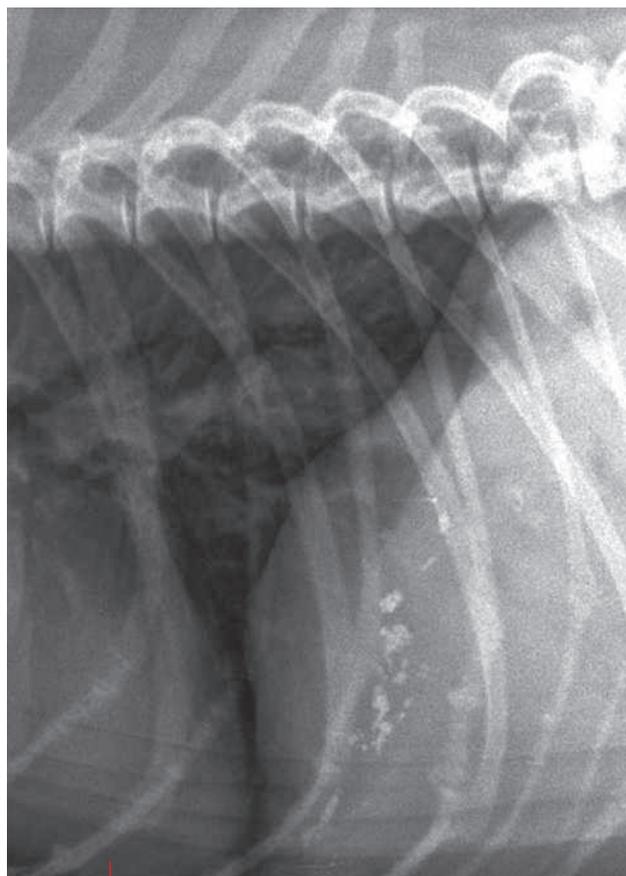
Médico-veterinário, MSc, Dipl. ACVR, Le Centre Hospitalier Vétérinaire, Languedocia, Montpellier, França

O Dr. Blond se formou pela National Veterinary School (Escola Veterinária Nacional) de Toulouse em 1999 e fez estágio na University of Montreal (Universidade de Montreal), Quebec, Canadá, antes de fazer residência em técnicas de diagnóstico por imagem na North Carolina State University (Universidade do Estado da Carolina do Norte), Estados Unidos. Ele foi professor dessas técnicas de imagem na Universidade de Montreal, antes de ingressar na equipe do hospital veterinário Languedocia em 2012. Seus interesses se concentram em todos os aspectos das técnicas de diagnóstico por imagem, além de ser autor de inúmeros artigos científicos e capítulos de livros sobre o assunto.



© Laurent Blond

**Figura 1.** Radiografias abdominais de cão (projeções ventrodorsal **[a]** e lateral **[b]**), exibindo um fígado normal (setas brancas). O aspecto caudoventral do fígado normal apresenta bordas angulares.



© Laurent Blond

**Figura 2.** Radiografia abdominal lateral, mostrando a presença de colelitíase nos ductos biliares intra-hepáticos, com aparência ramificada típica.

## Ultrassonografia

O exame ultrassonográfico é uma modalidade bastante útil para complementar a avaliação do fígado por ser uma técnica de baixo custo e não invasiva, podendo ser na maioria dos casos realizado sem sedação. A ultrassonografia é particularmente recomendada caso se detecte a presença de hepatomegalia ou líquido peritoneal à radiografia, mas sua utilidade pode ser limitada em cães de grande porte ou se houver distensão gástrica acentuada com gás. As imagens do fígado podem ser obtidas com a sonda posicionada imediatamente abaixo do processo xifoide, fazendo uma varredura da esquerda para a direita em um plano sagital ou da porção cranial à caudal no plano transversal, o que permitirá a avaliação de todo o órgão.

A profundidade deve ser devidamente definida, de tal modo a incluir o fígado inteiro. Não é possível diferenciar o diafragma do parênquima hepático, e a borda diafragmática delimitará o aspecto cranial do fígado, tal como na radiografia. Essa borda diafragmática caracteriza-se por uma linha curva de artefatos de reverberação produzidos pelo ar dentro dos pulmões. A imagem em espelho, um artefato comumente encontrado na ultrassonografia hepática, caracteriza-se pela projeção da imagem do fígado cranial ao diafragma; isso deve ser reconhecido e não confundido com hérnia diafragmática ou massa torácica.

O fígado apresenta parênquima homogêneo com ecotextura levemente granular e hipoeicoico em relação à gordura falciforme e ao baço (**Figura 3**), mas iso a hipoeicoico em relação ao rim direito (1). Os contornos do fígado devem ser lisos e regulares, delineados por uma fina cápsula hipereicoica. A separação dos lobos hepáticos deve ser evidente, a menos que haja líquido livre dentro da cavidade peritoneal. As veias hepáticas são facilmente visualizadas no interior do parênquima do órgão como estruturas tubulares anecoicas, enquanto as veias porta-hepáticas são diferenciadas das veias sistêmicas por suas paredes hipereicoicas. Além disso, o grau de visibilidade dos vasos portais também pode ser utilizado para avaliar a ecogenicidade hepática.

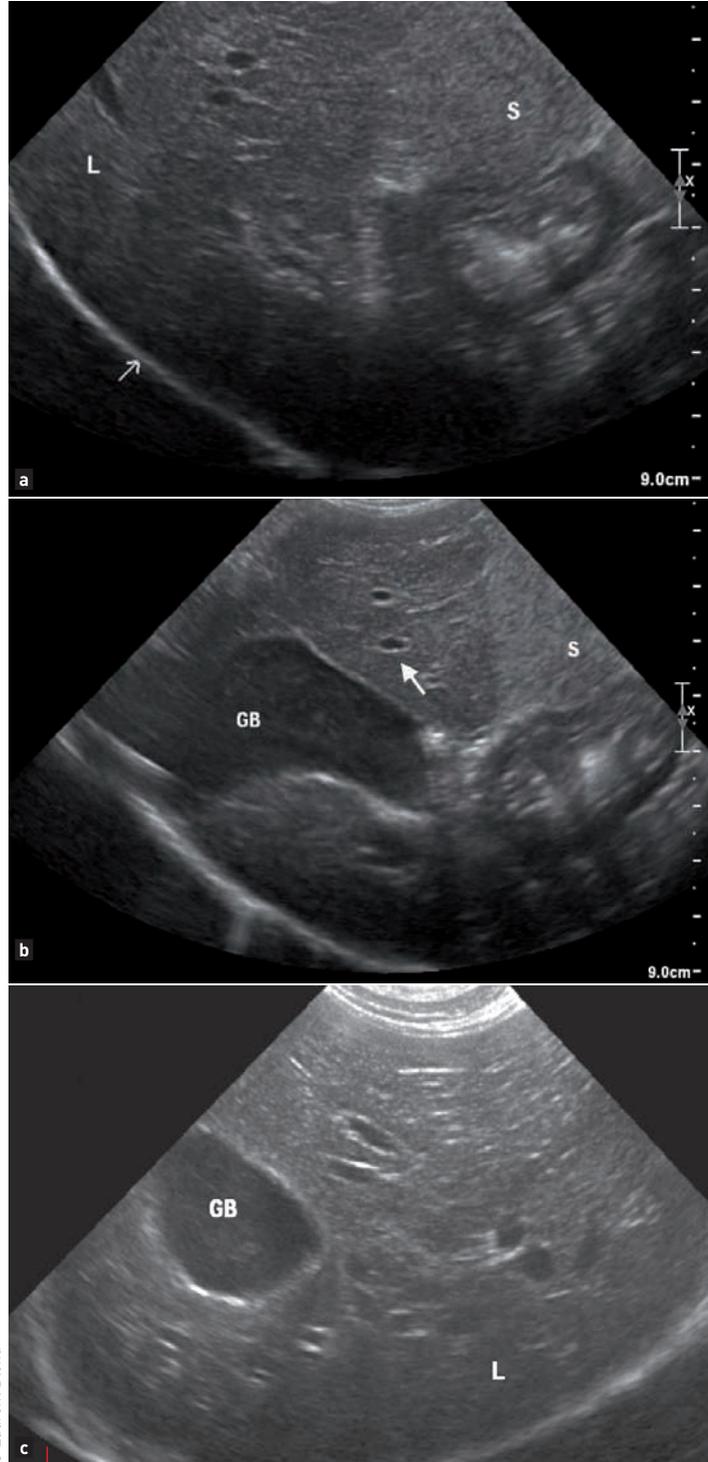
Tal como acontece na radiografia, o tamanho do fígado será avaliado de forma subjetiva, uma vez que o aspecto caudoventral não deve se estender além dos limites do fundo gástrico. Os lobos do lado direito projetam-se mais dorsalmente e, muitas vezes, são mais bem avaliados por meio de uma janela intercostal caudal, entre o 10º ou 11º espaço intercostal direito. Essa janela também é útil para avaliar a vesícula biliar, o que é normalmente visível com um conteúdo anecoico e uma parede hipereicoica muito fina. Na maioria dos cães de meia-idade, observa-se um material ecoico móvel dentro da vesícula biliar. Isso é bastante incomum no gato e, se observado, pode levar a uma investigação mais aprofundada da função biliar. Os ductos biliares intra-hepáticos não são geralmente visíveis.

As principais mudanças que podem ser visualizadas ao exame ultrassonográfico incluem a existência de alterações no tamanho do fígado (mais frequentemente hepatomegalia) e na ecogenicidade ou a presença de nódulo(s) ou massa(s). A ultrassonografia é um exame muito sensível para detectar alterações parenquimatosas, porém é inespecífico; por isso, qualquer alteração deve ser interpretada à luz dos sinais clínicos. Por exemplo, a hepatomegalia hipereicoica pode levar mais a um diagnóstico de lipidose em um gato icterico e será um achado comum em um cão diabético. Nessas duas doenças em particular, o parênquima hepático também será hiperatenuante (**Figura 4**). A hepatite aguda pode ser caracterizada por hepatomegalia hipoeicoica, enquanto nos casos crônicos o fígado pode se tornar heterogêneo com bordas irregulares.



**“A ultrassonografia é um exame muito sensível para detectar a presença de nódulos hepáticos, mas não é específico para identificar sua natureza; isso é um dado importante, pois muitos nódulos hepáticos podem ser de natureza benigna.”**

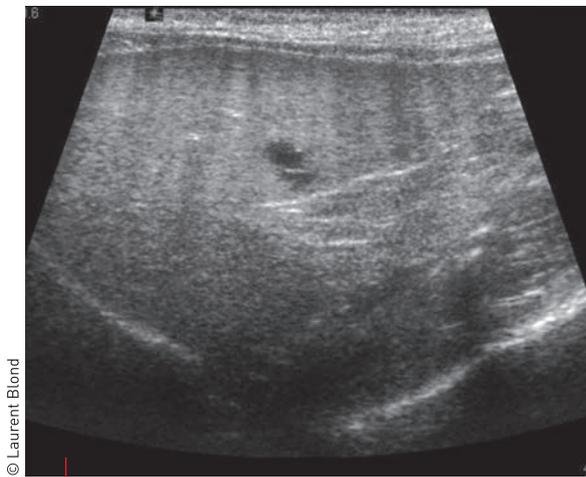
Laurent Blond



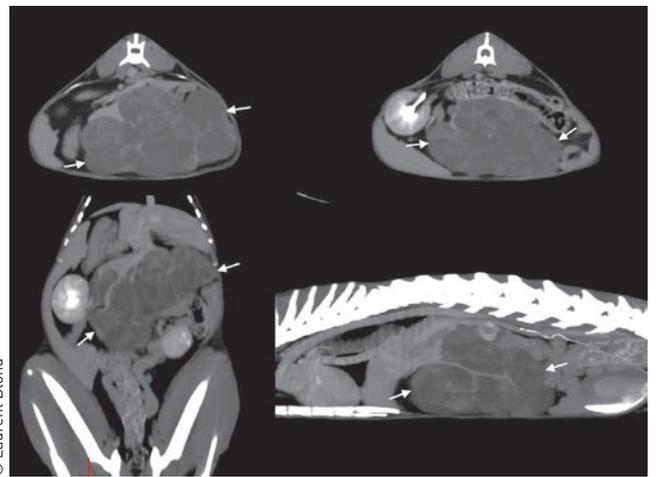
© Laurent Blond

**Figura 3.** Ultrassonografia de fígado canino normal. **(a)** Segmento esquerdo do fígado em uma projeção sagital; além de ter parênquima homogêneo, o fígado é hipoeicoico em relação ao baço (S, do inglês *spleen*). Os vasos portais (seta branca) possuem paredes hipereicoicas. **(b)** Projeção transversal com a vesícula biliar (GB, do inglês *gallbladder*) à direita; os vasos portais (seta branca) apresentam paredes hipereicoicas. **(c)** Segmento direito do fígado em uma projeção sagital.

Embora a aparência de massa(s) hepática(s) possa variar, isso geralmente será visto como uma imagem heterogênea, podendo deformar a borda do fígado. Apesar da possibilidade de identificação da porção envolvida desse órgão, pode não ser uma tarefa fácil focar corretamente no lobo hepático exato acometido. Por outro lado, a ultrassonografia pode ser útil para identificar o fígado ao se investigar a origem de grande massa abdominal.



**Figura 4.** Imagem ultrassonográfica de fígado com parênquima hiperecoico e hiperatenuante (diminuição da ecogenicidade em campo profundo).



**Figura 5.** Imagens de tumor hepático em gato, obtidas por tomografia computadorizada (TC). Imagens no plano transversal (figura de cima) e imagens reformatadas nos planos dorsal e sagital em projeção de intensidade máxima (figura de baixo). Essa grande massa pode ser visualizada no centro do fígado (setas), com contornos bem delineados, o que ajuda no planejamento da remoção cirúrgica.

É importante não interpretar as alterações da vesícula biliar como uma massa hepática, e isso se aplica especialmente aos casos de mucocele, quando essa vesícula se encontra repleta de material heterogêneo, organizado e estático.

A ultrassonografia também é uma técnica muito sensível para detectar a presença de nódulos hepáticos, mas novamente não é específica para identificar a natureza desses nódulos, e muitos deles são benignos. O cisto hepático aparecerá como uma estrutura arredondada anecoica em planos ortogonais, o que induz a um realce acústico. Aspirados por agulha fina ou biopsias, ambos guiados por ultrassom, podem ser realizados, se necessários.

A redução no tamanho do fígado pode ser uma das consequências de hepatite crônica e cirrose; nesse caso, pode-se observar uma marginação irregular à ultrassonografia. Frequentemente, também pode haver ascite. No entanto, um fígado pequeno também pode ser indicativo de desvio (*shunt*) portossistêmico congênito em pacientes mais jovens, sobretudo nos casos em que há um desvio extra-hepático. De modo geral, um desvio intra-hepático pode ser facilmente observado como um vaso anormalmente calibroso, curvo e tortuoso no interior do parênquima hepático, conectando o fluxo portal à porção hepática da veia cava caudal.

Na presença de obstrução biliar crônica, os ductos biliares intra-hepáticos podem ser vistos ao exame ultrassonográfico como estruturas tubulares anecoicas levemente tortuosas; a técnica de Doppler colorido pode ajudar a diferenciar entre os ductos e os vasos sanguíneos.

## Tomografia computadorizada (TC)

As imagens obtidas por tomografia computadorizada exigem o paciente sob anestesia geral, seguida de injeção intravenosa de meio de contraste iodado. Essa técnica é muito útil para obter imagens de todo o fígado, sobretudo em cães de grande porte em que a ultrassonografia pode ser limitada. Os cães podem ser colocados em decúbito dorsal ou ventral, e as imagens adquiridas no plano transversal podem ser reformatadas em diferentes planos.

O fígado normalmente apresenta uma atenuação homogênea de tecidos moles. A tomografia computadorizada é particularmente recomendada para avaliar o local exato e a possível disseminação de massa hepática caso a cirurgia seja considerada (**Figura 5**). Também é de extrema utilidade para avaliar anomalias vasculares e, especialmente, desvios (*shunts*) portossistêmicos (intra ou extra-hepáticos); nesse caso, são necessários três tempos de aquisição pós-injeção do meio de contraste, durante as fases arterial, portal e venosa (2).

## Ressonância magnética (RM)

A ressonância magnética do fígado não é frequentemente utilizada na medicina veterinária, e suas aplicações ainda são limitadas. Todavia, sua resolução de contraste superior pode ajudar a diferenciar entre lesões hepáticas benignas e malignas. Essa técnica requer anestesia geral do paciente, injeção do contraste gadolínio e aparelho de RM de alto campo (de, pelo menos, 1,5 Tesla) para evitar artefatos de movimento induzidos pela respiração do paciente.

## ●●● O pâncreas

O pâncreas é um pequeno órgão que pode ser dividido em três segmentos anatômicos; o lobo direito está situado ao longo da borda mesentérica do duodeno, o corpo do pâncreas acompanha o aspecto caudal do estômago e o lobo esquerdo fica ao lado do cólon descendente. Os contornos do órgão são normalmente irregulares.

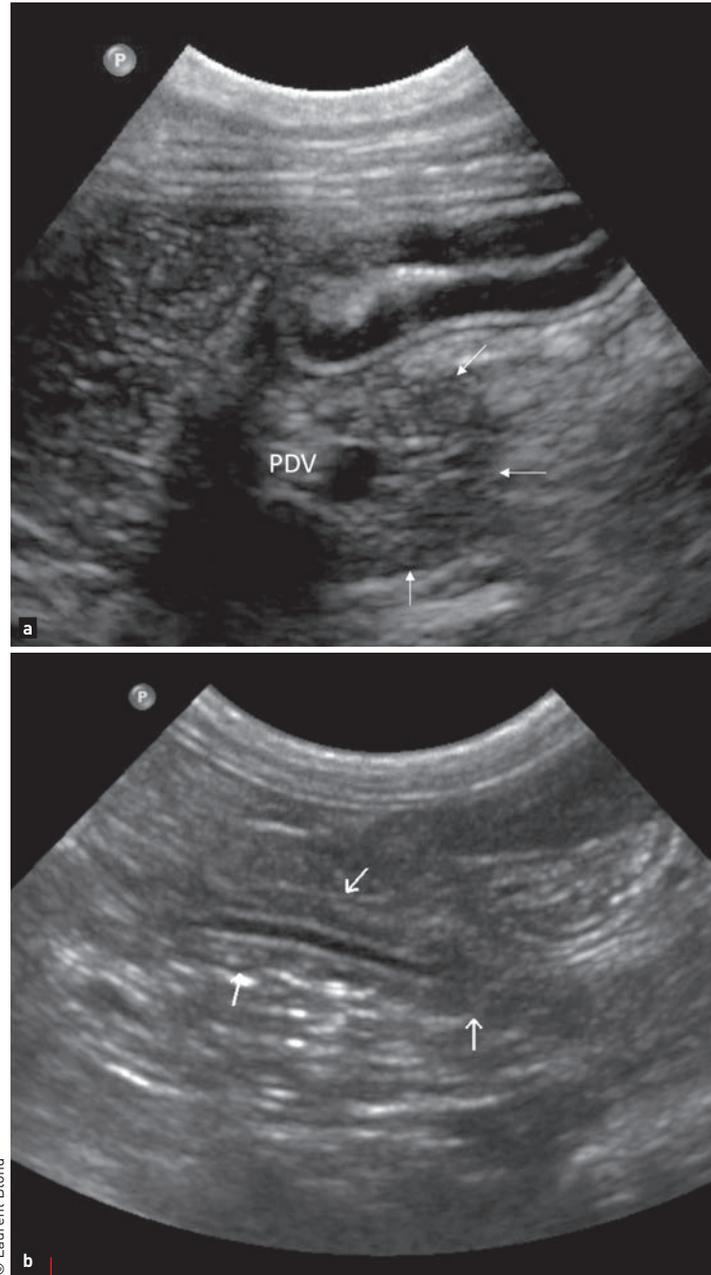
## Radiografia

O pâncreas normal geralmente não pode ser identificado no exame radiográfico, pois se trata de um órgão muito pequeno. Em alguns gatos com sobrepeso e grande quantidade de gordura peritoneal, entretanto, é possível observar o lobo esquerdo do pâncreas ao lado do aspecto medial do baço, adjacente ao polo cranial do rim direito, e isso não deve ser confundido com uma anormalidade. Contudo, as radiografias ainda podem ser úteis na suspeita de doença pancreática, pois a pancreatite pode induzir alterações indiretas, como perda de detalhe da serosa na porção cranial do abdome, aumento do ângulo piloroduodenal e dilatação gasosa do duodeno atribuída à indução secundária de íleo funcional. Além disso, alguns tumores pancreáticos podem sofrer mineralização, e uma massa abdominal cranial com focos de mineralização pode ser de origem pancreática.

## Ultrassonografia

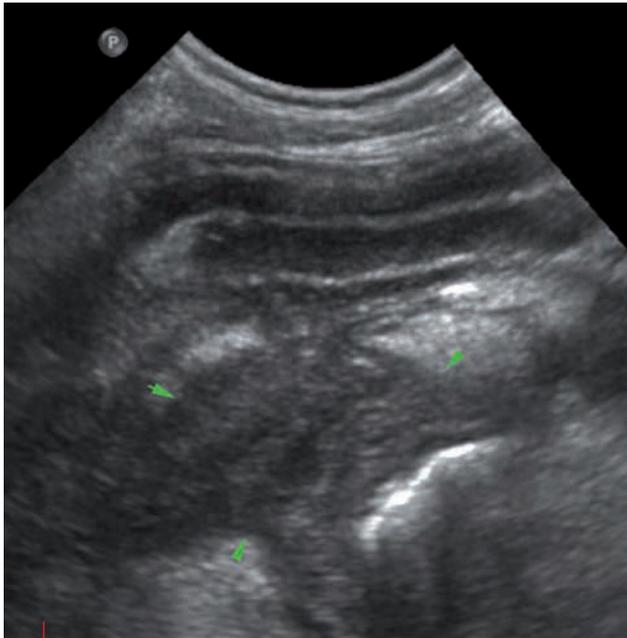
O exame ultrassonográfico é extremamente útil para obter imagens do pâncreas, embora a avaliação completa e minuciosa exija alguma experiência. O pâncreas normal é discretamente heterogêneo e, em geral, um pouco hipoeicoico em relação à gordura circundante, com bordas mal definidas (3). Pode ser isoecoico em relação à gordura circundante em gatos e hipereicoico no Yorkshire Terrier (4). A avaliação do pâncreas depende principalmente da identificação de pontos específicos de referência. Para avaliar o lobo direito, é importante obter imagens do duodeno, desde o rim direito caudalmente até o piloro cranialmente. No cão, a veia pancreaticoduodenal pode ser identificada com facilidade como uma estrutura tubular anecoica tortuosa, paralela ao aspecto medial do duodeno (**Figura 6a**); o tecido ao redor desse vaso corresponde ao pâncreas. O Doppler colorido pode ser usado para caracterizar melhor esse vaso. No gato, é o ducto pancreático que será visualizado nesse local, mas isso ajudará a situar o lobo direito do pâncreas. O ducto pancreático é fisiologicamente dilatado no gato (e, sobretudo, nos mais idosos, com até 3 mm de diâmetro); nessa espécie, tal estrutura se une ao ducto biliar comum ao nível da papila duodenal maior. O corpo do pâncreas está situado caudalmente ao piloro e ventralmente à veia porta entre o estômago e o cólon transverso. O lobo pancreático esquerdo pode ser visualizado no aspecto lateral do cólon descendente, caudalmente ao fundo gástrico, medialmente ao baço e cranialmente ao polo cranial do rim esquerdo. O ducto pancreático também pode ajudar a localizar esse lobo no gato (**Figura 6b**). A espessura do pâncreas pode ser medida em gatos e não deve ultrapassar 1 cm (5).

De modo geral, a pancreatite aguda caracteriza-se por espessamento hipoeicoico e heterogêneo do pâncreas, circundado por gordura hipereicoica e hiperatenuante. Com frequência, há líquido presente nas proximidades do pâncreas. A parede duodenal adjacente costuma estar espessada e pregueada, com perda de definição de suas camadas (**Figura 7**). Muitas vezes, a presença de dor abdominal pode limitar o exame do pâncreas e exigir analgesia ou sedação. Pode ocorrer a formação concomitante de abscesso(s) ou cisto(s) que será(ão) identificado(s) como estrutura(s) arredondada(s) repleta(s) de líquido hipo a anecoico. Tais lesões podem ser drenadas sob orientação ultrassonográfica. Apesar de sua identificação ser mais difícil, a pancreatite crônica pode ser caracterizada por áreas heterogêneas dentro do parênquima pancreático e focos de gordura hipereicoica adjacentes a ele.



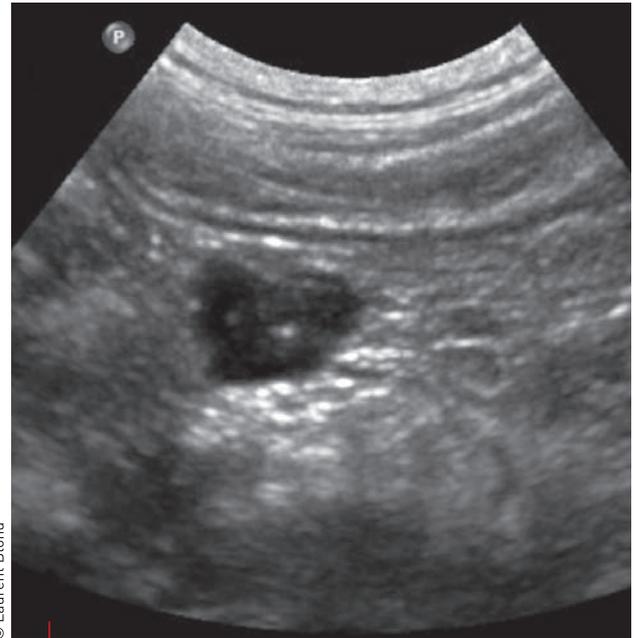
**Figura 5. (a)** Imagem ultrassonográfica de pâncreas normal (setas brancas) em cão. O lobo pancreático direito encontra-se ao lado do duodeno, podendo ser localizado pela visualização da veia pancreaticoduodenal (PDV, do inglês *pancreaticoduodenal vein*). **(b)** Imagem ultrassonográfica de pâncreas normal (setas brancas) em gato; o ducto pancreático pode ajudar na identificação desse órgão.

Em gatos mais idosos, comumente se observa hiperplasia nodular, caracterizada por nódulos hipoeicoicos bem definidos com menos de 1 cm de diâmetro (6). Os tumores do pâncreas costumam ser hipoeicoicos e levemente heterogêneos, provocando a distorção dos contornos desse órgão (**Figura 8**). O carcinoma pancreático está geralmente associado à carcinomatose, o que se caracteriza pelo acúmulo de líquido peritoneal e nódulos hipoeicoicos dispersos no mesentério e peritônio.



© Laurent Blond

**Figura 7.** Imagem ultrassonográfica de pancreatite em cão: o pâncreas encontra-se espessado, hipoeicoico (pontas de seta verdes) e circundado por gordura hipereicoica. A parede duodenal adjacente também está espessa.



© Laurent Blond

**Figura 8.** Imagem ultrassonográfica de carcinoma pancreático em gato, visto como nódulo hipoeicoico bem definido.

Os insulinomas normalmente aparecem como pequenos nódulos hipoeicoicos, podendo ser de difícil visualização. Com frequência, são detectadas metástases no fígado ou nos linfonodos adjacentes antes de se identificar o tumor primário.

### Tomografia computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada é útil para avaliar todo o pâncreas, aparecendo como um órgão atenuante de tecidos moles com margens irregulares ao longo dos pontos de referência, descritos na seção anterior.

A técnica pode ser particularmente proveitosa na pesquisa de insulinomas, pois não será limitada pela presença de gás no trato gastrointestinal; além disso, ela é mais sensível para a detecção de pequenas lesões, embora isso geralmente exija uma tomografia computadorizada em duas fases. As imagens do insulinoma caracterizam-se pela presença de nódulo hipoeicoico com forte realce durante a fase arterial do estudo, mas não durante as outras fases (7).



### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora as imagens possam ser valiosas na investigação de doenças do fígado e pâncreas, é essencial que o clínico esteja familiarizado com a anatomia e a aparência normais desses órgãos na modalidade de imagem escolhida. Também é necessário estar ciente das limitações ao utilizar tais técnicas de diagnóstico por imagem, mas a implementação dos devidos cuidados e o uso de abordagem padronizada devem permitir a obtenção de resultados benéficos na maioria dos casos.



### REFERÊNCIAS

1. Larson MM. Ultrasound imaging of the hepatobiliary system and pancreas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016;46(3):453-80.
2. Zwingenberger AL, Schwarz T, Saunders HM. Helical computed tomographic angiography of canine portosystemic shunts. *Vet Radiol Ultrasound* 2005;46(1):27-32.
3. Hecht S, Henry G. Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin Tech Small Anim Pract* 2007;22(3):115-121.
4. Granger LA, Hilferty M, Francis T, et al. Variability in the ultrasonographic appearance of the pancreas in healthy dogs compared to dogs with hyperadrenocorticism. *Vet Radiol Ultrasound* 2015;56(5):540-548.
5. Etue SM, Penninck DG, Labato MA, et al. Ultrasonography of the normal feline pancreas and associated anatomic landmarks: a prospective study of 20 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2001;42(4):330-336.
6. Larson MM, Panciera DL, Ward DL, et al. Age-related changes in the ultrasound appearance of the normal feline pancreas. *Vet Radiol Ultrasound* 2005;46(3):238-242.
7. Mai W, Cáceres AV. Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2008;49(2):141-148.



# PANCREATITE AGUDA FELINA



## Karin Allenspach,

Médica-veterinária, FVH, Dipl. ECVIM-CA, PhD, FHEA, AGAF, Iowa State University, Ames, Estados Unidos

A Dra. Allenspach se formou na Zurich University (Universidade de Zurique) em 1994, antes de fazer estágio em emergências e cuidados intensivos na Tufts University (Universidade de Tufts). Ela prosseguiu com uma residência em medicina de pequenos animais na University of Pennsylvania (Universidade da Pensilvânia) e obteve seu diploma pelo ECVIM (do inglês *European College of Veterinary Internal Medicine*, Colégio Europeu de Medicina Interna Veterinária) em 2001. Também obteve seu doutorado pelos estudos em imunologia em 2005 e, atualmente, é Professora de Medicina Interna na Iowa State University (Universidade do Estado de Iowa).

A pancreatite felina é uma das doenças mais comumente encontradas na clínica de pequenos animais. A professora Allenspach oferece uma breve revisão da doença e discute uma abordagem holística para o tratamento.

## PONTOS-CHAVE

1. A pancreatite em gatos é uma condição comum, embora muitas vezes negligenciada. O diagnóstico deve ser formulado com base nos sinais clínicos e testes apropriados.

2. É desejável uma intervenção precoce em qualquer gato anorético com pancreatite; a administração de dieta rica em proteínas por via enteral constitui o método preferido de suplementação nutricional.

## ●●○ Introdução

A pancreatite em gatos é uma doença muito comum: em um estudo retrospectivo, 67% de 115 gatos apresentavam lesões histológicas encontradas no exame *post-mortem* [1]. Contudo, a condição provavelmente também é subdiagnosticada, pois muitos dos sinais clínicos associados à pancreatite felina são bastante inespecíficos. Tal como acontece com os cães, a etiologia da pancreatite em gatos é basicamente desconhecida; entretanto, ao contrário da condição em cães, a indiscrição alimentar não é uma causa comum em gatos. Por outro lado, deve-se dar uma atenção especial à toxoplasmose, incluindo-a como uma possível causa infecciosa de pancreatite felina [2]. Outras etiologias associadas ao início agudo de pancreatite em gatos incluem anestesia geral recente, hipoxia secundária a episódios de insuficiência cardíaca aguda, e intoxicação por organofosforados.

Do ponto de vista clínico, os gatos com pancreatite apresentam sinais menos específicos que os cães, com anorexia, letargia, desidratação, perda de peso, hipotermia, vômitos, icterícia e febre estando entre os sinais mais comuns. Em alguns casos, pode haver dor abdominal, e o paciente também pode ter diarreia. No entanto, é importante considerar o fato de que qualquer gato com suspeita de pancreatite pode ter dor abdominal, e talvez o tratamento adequado possa melhorar o comportamento clínico desse paciente.

## ●●○ Diagnóstico

No exame de sangue, muitos gatos acometidos exibem anemia ou hemoconcentração; a anormalidade de leucocitose ou leucopenia também é comum. O perfil bioquímico frequentemente inclui hipoalbuminemia, o que também pode ser um indicador prognóstico negativo. Também pode haver hipocalcemia (por saponificação da gordura mesentérica), devendo ser tratada, se presente.

Na radiografia, ocasionalmente é possível identificar efusão bicavitária (i. e., derrame nas cavidades pleural e peritoneal) em gatos afetados. Conforme exposto anteriormente, a hipoalbuminemia é um achado comum em casos de pancreatite felina e também pode contribuir para isso. Embora a ultrassonografia seja frequentemente utilizada como um auxílio para o diagnóstico de pancreatite, foi demonstrado que essa técnica possui uma sensibilidade bastante variável, entre 10-70%. Isso depende não só da experiência do ultrassonografista, mas também da gravidade dos sinais clínicos. Na pancreatite aguda, a sensibilidade do exame ultrassonográfico é muito maior do que nos casos crônicos. Os sinais típicos observados na avaliação ultrassonográfica incluem tecido pancreático hiper ou hipoeico, líquido livre ao redor do pâncreas, e gordura mesentérica hiperecoica.

Atualmente, a imunorreatividade da lipase pancreática felina e a medição da atividade da lipase pelo método DGGR [do inglês *1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester*, éster de 1,2-o-dilauryl-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6'-metilresorufina)] são os testes laboratoriais que oferecem a melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de pancreatite em gatos, quando comparados com a identificação histológica de pancreatite como padrão-ouro. Como não conhecemos a relevância da pancreatite histológica no contexto clínico, os resultados desses testes devem ser cuidadosamente interpretados à luz de outros achados clínicos. Na verdade, a pancreatite felina é sempre um diagnóstico clínico, e o diagnóstico nunca deve ser feito com base em um único teste, mas sim em uma combinação de sinais clínicos, exames laboratoriais e achados ultrassonográficos.

Em um grande estudo retrospectivo recente de 157 gatos com pancreatite, fatores como hipoglicemia, azotemia, efusão pleural e anorexia persistente durante a hospitalização foram os mais comumente associados a desfechos mais desfavoráveis (3). Isso aponta para a importância do suporte nutricional, o que na maioria das vezes é mais fácil de alcançar por meio de tubo de alimentação nasoesofágico ou esofágico (Figura 1). Além disso, a suspensão de antibioticoterapia foi associada a um desfecho pior nesses gatos.

Isso é um achado importante e está de acordo com a literatura especializada recente que indica infecções bacterianas em gatos com pancreatite. Presume-se que infecções do fígado e pâncreas por bactérias sejam o resultado de infecção ascendente da porção anterior do intestino delgado através dos ductos biliares e pancreáticos. Nesses casos, é mais comum o encontro de DNA bacteriano de espécies da *E. coli* (4). Portanto, é prudente admitir a presença de infecção bacteriana por espécies entéricas em casos gravemente enfermos de pancreatite aguda e instituir tratamento empírico com antibióticos.



**“Os gatos são capazes de digerir grandes quantidades de gordura e, atualmente, não há evidências de que a restrição desse nutriente seja indicada quando se trata de pancreatite felina.”**

Karin Allenspach



© Rene Doerfelt

**Figura 1.** Colocação de tubo de alimentação por esofagostomia. O tubo desvia-se da boca e da faringe, podendo ser deixado no local por várias semanas (se necessário); no entanto, há necessidade de anestesia geral para a colocação, o que pode não ser ideal em um paciente comprometido.

## ●●● Tratamento clínico

Conforme mencionado previamente, a analgesia é muito importante para todos os gatos com pancreatite. As melhores opções são os derivados de morfina, como a buprenorfina administrada por via parenteral. Também devem ser administrados antieméticos; foi empiricamente demonstrado que o uso de maropitanto e ondansetrona, algumas vezes em combinação, tem boa eficácia nesses casos. Além disso, embora não haja relatos históricos da ocorrência de receptores dopaminérgicos D2 em gatos, a metoclopramida pode exercer um efeito no íleo funcional em casos de pancreatite aguda e, portanto, também pode desempenhar um papel no tratamento.

## ●●● Manejo nutricional

Na medicina veterinária, está bem estabelecida a premissa de que o trato gastrointestinal desempenha um papel importante durante doenças críticas e que a nutrição enteral é preferível à nutrição parenteral, sempre que possível. A falta de nutrição enteral pode levar à diminuição da motilidade gastrointestinal, bem como a alterações morfológicas da anatomia intestinal, como atrofia das vilosidades. Tais alterações são associadas a uma maior taxa de translocação de bactérias e endotoxinas para a corrente sanguínea periférica. Portanto, o suporte nutricional enteral precoce é importante em qualquer gato anorético, mas principalmente na suspeita de pancreatite. Na verdade, como a maioria dos gatos é levada ao médico-veterinário quando já se encontram anoréticos há vários dias, a nutrição enteral deve ser iniciada o mais rápido possível. Em um estudo, a alimentação nasogástrica foi avaliada em 55 casos de pancreatite aguda felina (5). O tratamento com infusão parenteral de aminoácidos/dextrose foi comparado à alimentação enteral.



© Rene Doerfelt

**Figura 2.** Os tubos de alimentação nasoesofágicos são fáceis de colocar sem anestesia geral e podem ser removidos, sempre que necessário.

Além de a alimentação nasogástrica ter sido muito bem tolerada no estudo (**Figura 2**), não houve diferenças entre os grupos em termos de variáveis ou desfechos clínicos. A alimentação enteral só é contraindicada em gato com vômitos intratáveis ou incontroláveis; em tais pacientes, no entanto, deve-se tentar o uso de antieméticos. Os tubos inseridos por esofagostomia ou gastrostomia representam uma boa opção a médio e longo prazo; entretanto, como ambos necessitam de anestesia em um paciente (às vezes, debilitado), os tubos nasoesofágicos podem ser muito eficazes, sobretudo nos primeiros dias de tratamento (6).



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O clínico deve ser alertado para o fato de que a pancreatite em gatos pode causar sinais vagos e inespecíficos e, conseqüentemente, a doença pode ser subdiagnosticada. A pancreatite felina é essencialmente um diagnóstico clínico que se baseia na combinação de sinais clínicos, exames laboratoriais e achados ultrassonográficos. A intervenção precoce considerada deve melhorar as taxas de recuperação, e isso envolve o uso de medicação apropriada, incluindo analgesia e antibióticos, e a instituição de suporte nutricional adequado com dieta rica em proteínas administrada – sempre que possível – por via enteral.

A dieta fornecida a esses pacientes deve ser rica em proteínas, em virtude da considerável necessidade desse nutriente na alimentação dos gatos (7). Essa necessidade proteica elevada também os torna suscetíveis à perda de massa muscular magra durante a inanição, o que precisa ser evitado, sempre que possível. Além disso, a anorexia pode resultar em uma diminuição no consumo de determinados aminoácidos, como arginina e metionina, o que pode levar à lipidose hepática, uma vez que esses aminoácidos são essenciais para a formação de apolipoproteínas. Tais apolipoproteínas, por sua vez, participam da redistribuição da gordura do fígado para outros órgãos do corpo. Além disso, em pessoas com doenças graves, há um acúmulo de evidências de que outros nutrientes, como glutamina, triptofano e ácidos graxos, podem desempenhar um papel na modulação de mecanismos inflamatórios e imunomediados. A suplementação desses nutrientes críticos demonstrou estar associada à diminuição no tempo de internação hospitalar e a menores taxas de infecção (8). Observe, no entanto, que os gatos são capazes de digerir quantidades muito altas de gordura e, atualmente, não há evidências de que a restrição desse nutriente seja indicada em pacientes dessa espécie com pancreatite.



## REFERÊNCIAS

1. De Caock HE, Forman MA, Farver TB, *et al.* Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet Pathol* 2007;44(1):39-49.
2. Carpenter D. Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats: 100 cats (1952-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1993;203;1556-1565.
3. Nivy R, Kaplanov A, Kuzi S, *et al.* A retrospective study of 157 hospitalized cats with pancreatitis in a tertiary care center: Clinical, imaging and laboratory findings, potential prognostic markers and outcome. *J Vet Intern Med* 2018;32(6):1874-1885. doi:10.1111/jvim.15317. Epub 2018 Oct 13.
4. Twedt DC, Cullen J, McCord KJ, *et al.* Evaluation of fluorescence *in situ* hybridization for the detection of bacteria in feline inflammatory liver disease. *J Feline Med Surg* 2014;16(2):109-117. doi: 10.1177/1098612X13498249.
5. Klaus JA, Rudloff E, Kirby R. Nasogastric tube feeding in cats with suspected acute pancreatitis: 55 cases (2001-2006). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2009;19(4):337-346. doi:10.1111/j.1476-4431.2009.00438.x.
6. Doerfelt R. A quick guide to feeding hospitalized cats. *Vet Focus* 2016;26(2):46-48.
7. Jensen KB, Chan DL. Nutritional management of acute pancreatitis in cats and dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2014;24(3):240-250. doi: 10.1111/vec.12180. Epub 2014 Apr 1.
8. Sakai K, Maeda S, Yonezawa T, *et al.* Decreased plasma amino acid concentrations in cats with chronic gastrointestinal diseases and their possible contribution in the inflammatory response. *Vet Immunol Immunopathol* 2018;195:1-6. doi: 10.1016/j.vetimm.2017.11.001. Epub 2017 Nov 8.

# INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM CÃES

A insuficiência pancreática exócrina é uma doença debilitante, subdiagnosticada em cães. María-Dolores Tabar Rodríguez aborda o problema, bem como seu diagnóstico e tratamento.

## PONTOS-CHAVE



## Introdução

A insuficiência pancreática exócrina em cães pode causar má absorção e má digestão dos alimentos, e os animais acometidos apresentam uma deterioração progressiva e grave de seu estado de saúde. O médico-veterinário deve conhecer as raças predispostas ao problema e estar familiarizado com a apresentação clínica, além de ter consciência da possível presença de doenças concomitantes. Portanto, o clínico deve ficar alerta para a possibilidade de insuficiência pancreática exócrina quando estiver diante de um cão com um ou mais dos sinais tipicamente encontrados na doença, o que permitirá o início de testes diagnósticos apropriados.

## Insuficiência pancreática exócrina – uma visão geral

As doenças pancreáticas exócrinas têm uma prevalência significativa em pequenos animais, embora sejam frequentemente subdiagnosticadas. Algumas vezes, o diagnóstico pode ser complexo e complicado, em virtude de alguns fatores, tais como: (a) a presença de sinais clínicos inespecíficos, (b) a possibilidade de doenças concomitantes e (c) as dificuldades na interpretação dos resultados dos testes laboratoriais e das técnicas de diagnóstico por imagem. Os processos patológicos mais comuns do pâncreas exócrino são pancreatite e insuficiência pancreática exócrina; no entanto, a porção exócrina do pâncreas também pode ser afetada por processos neoplásicos que, apesar de raros em pequenos animais, podem ser confundidos com outras lesões, como cistos, pseudocistos ou abscessos pancreáticos.

O pâncreas exócrino é responsável pela secreção de várias substâncias que ajudam em diversas funções importantes, incluindo (i) digestão de proteínas, carboidratos e lipídios (via enzimas digestivas); (ii) como um meio auxiliar na neutralização do duodeno (via bicarbonato, cloro e água); (iii) estímulo na absorção de cobalamina (via fator intrínseco); e (iv) regulação da flora bacteriana do intestino delgado (via proteínas antibacterianas). A insuficiência pancreática exócrina é um distúrbio do trato gastrointestinal, caracterizado pela produção insuficiente de enzimas digestivas pelas células acinares do pâncreas; os sinais clínicos aparecem quando há perda de mais de 90% da função pancreática exócrina.

## Causas de insuficiência pancreática exócrina

Para confirmar a etiologia subjacente da insuficiência pancreática exócrina, há necessidade de biópsia com avaliação histopatológica; portanto, na maioria dos casos, um diagnóstico simples costuma ser feito com base no histórico do paciente, bem como nos resultados dos testes laboratoriais e/ou das técnicas de diagnóstico por imagem. Contudo, os dados da literatura especializada apontam para a atrofia acinar pancreática e a pancreatite crônica como as causas mais prováveis de insuficiência pancreática exócrina canina.

## Atrofia acinar pancreática

Esta é a causa mais comum de insuficiência pancreática exócrina em cães, sobretudo em raças como Pastor alemão, Rough Collie (Collie de pelo longo), Eurasier e Chow Chow (1). Os estudos conduzidos nessas raças indicam a presença de processo autoimune em indivíduos geneticamente suscetíveis, com o desenvolvimento de infiltração linfocítica progressiva e a consequente destruição gradativa do tecido acinar. A função endócrina geralmente não é afetada.



## María-Dolores Tabar Rodríguez,

Médica-veterinária, Dipl. ECVIM-CA, Acred. AVEPA Internal Medicine,  
Hospital Veterinário San Vicente, San Vicente del Raspeig-Alicante, Espanha

Formada pela Universidade de Zaragoza em 2001, a Dra. Rodríguez fez estágio em pequenos animais e residência europeia em Medicina Interna no Hospital Clínic Universitari com a Universidade Autônoma de Barcelona (UAB). Diplomada pelo European College of Veterinary Internal Medicine-Companion Animals (Colégio Europeu de Medicina Interna Veterinária, com especialidade em animais de companhia) em 2010, atualmente ela é responsável pelo departamento de medicina interna do Hospital Veterinário San Vicente de Alicante.

Também se presume que a insuficiência pancreática exócrina seja de natureza hereditária, embora isso não seja totalmente compreendido até o momento; é provável que muitos fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos em sua etiopatogenia (2).

Na evolução da atrofia acinar pancreática, foram identificados dois estágios: uma fase subclínica e outra fase clínica. A progressão da primeira para a segunda fase é imprevisível, pois alguns cães levam anos para chegar ao estágio clínico, enquanto outros talvez nunca manifestem sinais clínicos. A fase subclínica caracteriza-se por atrofia acinar parcial, em que o cão acometido não apresenta sinais clínicos. À medida que os processos de inflamação e destruição tecidual progredem, ocorre uma grave atrofia do tecido, levando à segunda fase, em que os sinais clínicos característicos de função pancreática insuficiente se tornam aparentes. Alguns autores sugerem o termo *pancreatite linfocítica atrófica imunomediada* para descrever as alterações patológicas que definem a fase anterior à atrofia terminal do tecido acinar (1).

### Pancreatite crônica

Esta é a causa mais frequente de insuficiência pancreática exócrina em gatos e a segunda causa mais comum em cães, sobretudo em raças como Cavalier King Charles Spaniel e Cocker Spaniel (1). Ao contrário da atrofia acinar pancreática, nos casos de pancreatite crônica, há geralmente uma destruição progressiva de ambos os tecidos do pâncreas (endócrino e exócrino). Portanto, é preciso considerar a possibilidade de diabetes mellitus, pancreatite crônica e insuficiência pancreática exócrina concomitantes nesses pacientes ou ficar atento para os sinais de insuficiência pancreática exócrina que se desenvolve após o diagnóstico de diabetes.

### Hipoplasia pancreática congênita

Embora seja um distúrbio muito menos comum, há relatos de casos em filhotes caninos, alguns dos quais apresentam insuficiência endócrina e exócrina concomitante, com insuficiência pancreática exócrina e diabetes mellitus. Todavia, podem ocorrer alguns casos de atrofia acinar pancreática em uma idade muito precoce (3), tornando impossível a avaliação da causa sem a biópsia do pâncreas.

### Neoplasia pancreática

Esta é uma causa muito rara de insuficiência pancreática exócrina em pequenos animais.

## Apresentação clínica

Conforme referido previamente, a insuficiência pancreática exócrina pode ocorrer em muitas raças diferentes de cães, mas é observada com maior frequência em determinadas raças, como Pastor alemão, Rough Collie, Chow Chow, Cavalier King Charles Spaniel, West Highland White Terrier e Cocker Spaniel (4). Para as raças com atrofia acinar pancreática como etiologia subjacente, os sinais clínicos costumam aparecer em jovens adultos antes dos 4 anos de idade, embora em alguns casos a doença possa se desenvolver em uma fase mais tardia.



© María-Dolores Tabar Rodríguez

**Figura 1.** Fezes moles e amareladas com partículas de alimento não digerido são frequentemente vistas em casos de insuficiência pancreática exócrina.

No entanto, quando a causa corresponde a uma pancreatite crônica, a idade de apresentação é tipicamente maior, em torno de 7 anos. Em algumas raças, como Pastor alemão, Chow Chow e Cavalier King Charles Spaniel, observa-se uma predisposição nas fêmeas (4).

Os sinais clínicos mais característicos consistem em um aumento na frequência e no volume das fezes, que costumam ser amareladas e gordurosas (esteatorreia), juntamente com perda de peso e flatulência (**Figura 1**). Os cães acometidos também tendem a ter uma diminuição na consistência das fezes (i. e., diarreia do intestino delgado [**Tabela 1**]), além de polifagia e coprofagia. Alguns pacientes podem ter episódios de dor abdominal, o que pode se manifestar como ataques de agressividade. De modo geral, os cães afetados apresentam más condições do corpo e da pelagem (**Figura 2**), muitas vezes com seborreia (**Figura 3**). De maneira atípica, ocasionalmente podem ocorrer vômitos em alguns cães.

Cabe salientar que, embora as manifestações de diarreia, polifagia e perda de peso sejam os sinais clínicos, nem todos podem estar presentes em todos os cães envolvidos. Alguns estudos relataram que 5% dos cães acometidos não tinham diarreia, 35% estavam com apetite normal, 12% apresentavam redução do apetite e 13% exibiam peso normal ou aumentado (5).

Para os pacientes com diarreia do intestino delgado em que há suspeita de enteropatia crônica, é essencial descartar a presença de insuficiência pancreática exócrina que, no caso, é um dos principais diagnósticos diferenciais (**Quadro 1**). A insuficiência pancreática exócrina é a causa extragastrointestinal mais frequente de diarreia crônica em cães (6).

**Tabela 1.** Diferenciação entre diarreias do intestino delgado e do intestino grosso.

Sinal	Diarreia do intestino delgado	Diarreia do intestino grosso
Frequência de defecação	Normal ou um leve aumento (3-5 vezes por dia)	Um aumento acentuado (> 5 vezes por dia)
Volume das fezes	Volume normal ou aumentado	Volume diminuído
Muco nas fezes	Em geral, ausente	Muitas vezes, presente
Sangue nas fezes	Melena	Hematoquezia
Tenesmo	Ausente	Com frequência, presente
Urgência	Não	Sim
Esteatorreia	Ocasionalmente	Ausente
Perda de peso	Frequente	Pouco frequente

## Diagnóstico

A insuficiência pancreática exócrina é um diagnóstico funcional, estabelecido com base na detecção de um declínio da capacidade secretora por meio de provas de função do pâncreas. Para confirmar a etiologia subjacente, há necessidade de biopsia desse órgão.

O teste de escolha é a mensuração da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica. O pâncreas secreta tripsinogênio no intestino, onde é transformado na enzima ativa tripsina, uma potente protease digestiva. Além disso, pequenas quantidades de tripsina podem se formar no pâncreas. Sob condições normais, parte do tripsinogênio entra na corrente sanguínea, onde é possível detectá-lo. A tripsina só estará presente no soro quando houver inflamação pancreática. O tripsinogênio e a tripsina plasmática são degradados nos rins e pelo sistema mononuclear fagocitário. A imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica é um imunoenensaio capaz de detectar tripsinogênio, tripsina e tripsina ligada a inibidores de proteases [7].



© María-Dolores Tabar Rodríguez

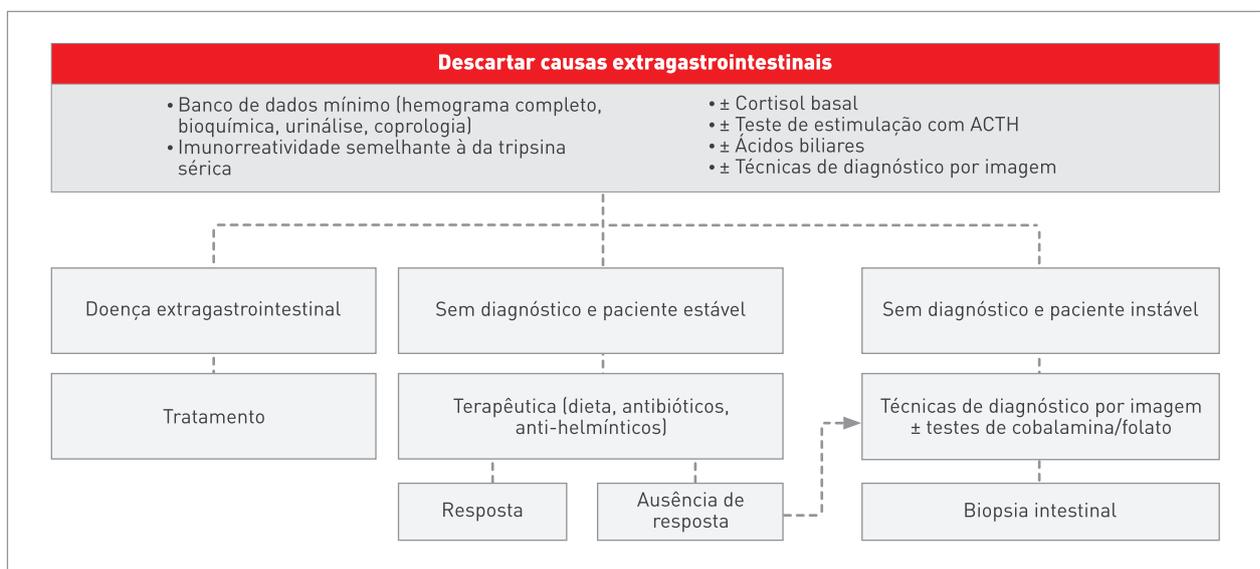
**Figura 2.** Cão da raça Schnauzer gigante em más condições corporais causadas por insuficiência pancreática exócrina.



© María-Dolores Tabar Rodríguez

**Figura 3.** O mesmo cão da Figura 2, com alterações cutâneas evidentes secundárias à insuficiência pancreática exócrina, incluindo seborreia e descamação.

**Quadro 1.** A abordagem diagnóstica para cães com diarreia crônica do intestino delgado.



O teste é uma medida específica e espécie-específica da função do pâncreas e, portanto, deve-se utilizar a técnica definitiva para a espécie canina (imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica canina). Os níveis aumentam no período pós-prandial; por essa razão, o paciente deve ficar em jejum por 12 horas antes da coleta da amostra. Alguns autores recomendam a suspensão do fornecimento de enzimas pancreáticas pelo menos 1 semana antes de qualquer mensuração, pressupondo que isso poderia resultar em níveis errôneos no teste. Entretanto, vários estudos indicaram que a suplementação de enzimas pancreáticas não influencia a medição da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica em animais saudáveis (8) ou em cães com insuficiência pancreática exócrina (9); logo, não há necessidade de suspender o tratamento quando se lida com um paciente para o qual se exige um diagnóstico definitivo, mas que já recebeu enzimas pancreáticas.

Em geral, ao se interpretar os resultados da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica canina (**Quadro 2**), valores abaixo de 2,5 µg/L são considerados como confirmatórios para a presença de insuficiência pancreática exócrina. Caso se obtenham resultados duvidosos ou inconclusivos (entre 2,5-5,7 µg/L), o teste deverá ser repetido um mês depois, uma vez que nem todos os cães dessa categoria evoluirão para níveis baixos de imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica. Tais casos, sobretudo se for em uma raça predisposta à atrofia acinar pancreática, podem estar na fase subclínica, em que ainda existe uma função secretora adequada e que ainda não evoluiu para atrofia pancreática total, quando os sinais clínicos se tornam aparentes (1).

Embora a imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica possa estar aumentada em pacientes com pancreatite, não se trata de um teste diagnóstico confiável, uma vez que ela só permanece elevada por 24-36 horas após o insulto inicial; a presença de pancreatite deve ser confirmada com outros testes. A imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica também pode vir a sofrer um aumento por outros motivos, dentre os quais se podem incluir alguns indivíduos com enteropatias, conforme relatado em pessoas e gatos com vários distúrbios gastrointestinais (10-12). Alguns autores também sugerem que pequenas quantidades de tripsina possam ser sintetizadas no intestino (10) e, em seres humanos, a tripsina está presente no intestino delgado e epitélio biliar, bem como em algumas neoplasias ovarianas e hepatobiliares (7).

Em termos gerais, um resultado normal da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica descarta a presença de insuficiência pancreática exócrina. Em raras ocasiões, o resultado da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica pode estar normal



**“A hipocobalaminemia é muito comum nos casos de insuficiência pancreática exócrina e pode se desenvolver, inclusive, em cães que já estão em tratamento com a suplementação de enzimas pancreáticas; portanto, é essencial monitorar os níveis dessa vitamina regularmente.”**

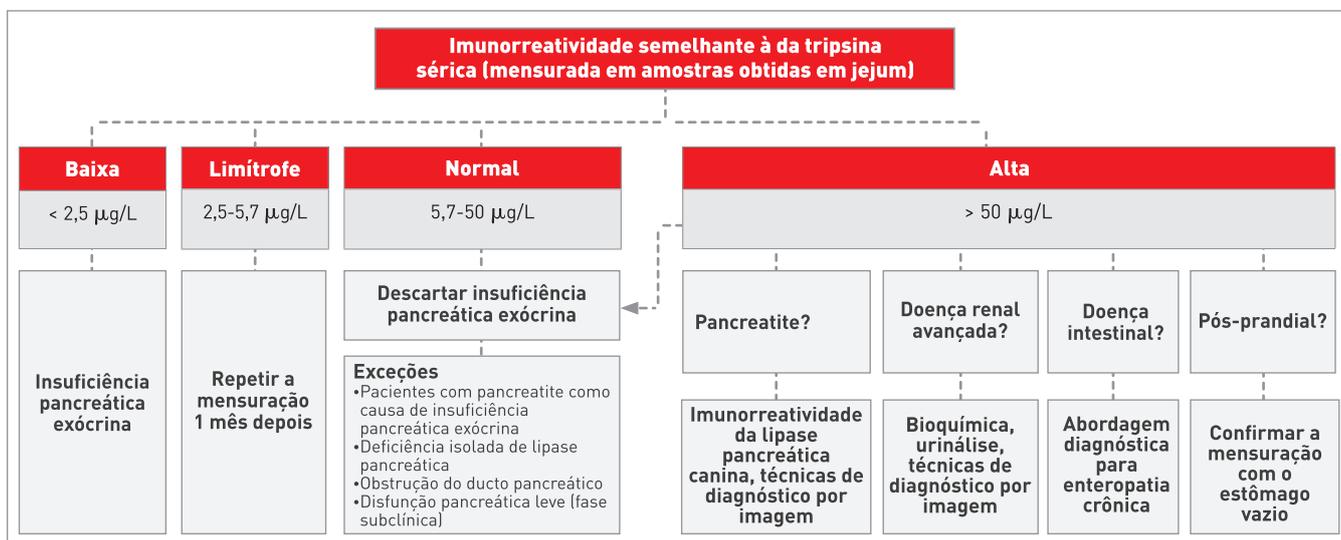
Maria-Dolores Tabar Rodriguez

apesar da existência de insuficiência pancreática exócrina, por exemplo com uma obstrução do ducto pancreático (13) ou se o paciente tiver uma deficiência independente de lipase pancreática (14).

A interpretação da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica em cães com insuficiência pancreática exócrina causada por pancreatite crônica pode ser mais difícil. Se o paciente tiver episódios de pancreatite aguda (com sinais digestivos, anorexia, dor abdominal, etc.), é recomendável medir o nível mínimo da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica 1 semana após o episódio – uma vez estabilizado o paciente – para diagnosticar a insuficiência pancreática exócrina. Mesmo assim, para os cães com pancreatite crônica e perda de peso em que não há outra explicação válida, especialmente se eles apresentarem valores *limitrofes* da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica repetidas vezes, é aconselhável um ensaio terapêutico com enzimas pancreáticas.

Outros testes laboratoriais têm menor utilidade para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina. A imunorreatividade da lipase pancreática está diminuída em quase todos os pacientes com insuficiência pancreática exócrina, mas há uma sobreposição de valores entre pacientes doentes e saudáveis; no entanto, um teste específico da lipase pancreática canina pode ser útil no caso de deficiência isolada dessa enzima (14).

**Quadro 2.** Interpretação dos valores da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica canina.



**Quadro 3.** Suplementação da vitamina B<sub>12</sub> para cães com hipocobalaminemia.

Opção da administração subcutânea: 50 µg/kg (ou dose de acordo com a tabela) semanalmente por 6 semanas e, depois, manter a cada 2-4 semanas							
Peso	< 5 kg	5-10 kg	10-20 kg	20-30 kg	30-40 kg	40-50 kg	> 50 kg
Dose (µg)	250	400	600	800	1000	1200	1500

Opção da administração oral: 50 µg/kg (ou dose de acordo com a tabela) diariamente por, no mínimo, 12 semanas e, em seguida, ajustar de acordo com a necessidade			
Peso	1-10 kg	10-20 kg	> 20 kg
Dose	¼ de 1 comprimido de 1 mg	½ de 1 comprimido de 1 mg	1 comprimido de 1 mg

Os testes para avaliar a atividade proteolítica fecal não são recomendados, em virtude da baixa sensibilidade e especificidade. O teste de elastase pancreática é amplamente utilizado em seres humanos para avaliar a função do pâncreas exócrino, mas em cães esse teste é muito inespecífico; valores altos descartam a insuficiência pancreática exócrina, mas valores baixos não a confirmam (1,13).

A cobalamina sérica deve ser medida em todos os cães com insuficiência pancreática exócrina e geralmente está reduzida na maioria dos pacientes. Além de ser um fator prognóstico importante (15), a cobalamina influencia o tratamento, pois os cães com baixos níveis devem receber suplementação dessa vitamina.

## Tratamento

A terapia de pacientes com insuficiência pancreática exócrina envolve principalmente a administração de enzimas pancreáticas, recomendações dietéticas e suplementos de vitamina B<sub>12</sub> ou cianocobalamina.

### Suplementação de enzimas pancreáticas

Essas enzimas podem ser administradas na forma de pó ou grânulos, cápsulas ou comprimidos revestidos (para proteger as enzimas da acidez do estômago); alguns clínicos também sugerem o fornecimento de pâncreas cru, mas isso aumenta a possibilidade da transmissão de doenças infecciosas. Embora alguns relatos tenham indicado maior eficácia com o uso de suplementos não revestidos, estudos recentes demonstraram a eficácia de suplementos revestidos (9,16). As enzimas pancreáticas devem ser fornecidas juntamente com os alimentos (caso se utilize a forma de grânulos, eles devem ser misturados aos alimentos imediatamente antes das refeições). A pré-incubação das enzimas antes da administração não aumenta a eficácia do produto (13). A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades do paciente (i. e., dependendo dos sinais clínicos), embora a capacidade digestiva geralmente não se recupere por completo, mesmo em pacientes suplementados da devida forma (1). Os efeitos colaterais das enzimas pancreáticas são mínimos, embora haja relatos de sangramento oral em cães submetidos a altas doses; isso foi controlado por meio da redução da dose (1).

### Dieta

A absorção de gordura não normaliza completamente com a suplementação de enzimas pancreáticas. Contudo, embora dietas com baixo teor de gordura já tenham sido a regra para cães com insuficiência pancreática exócrina, isso pode ser prejudicial para os cães muito magros, porque o conteúdo

calórico fica muito restrito e isso não os ajuda a ganhar peso. Também é recomendável evitar o fornecimento de dietas ricas em fibras, uma vez que esse tipo de dieta altera a atividade das enzimas pancreáticas e pode diminuir a assimilação de outros nutrientes (17). De modo geral, são recomendadas dietas de alta digestibilidade, com nível moderado de gorduras e baixo teor de fibras. Alguns cães respondem bem às dietas de manutenção. No entanto, vários estudos não demonstraram benefícios claros ao se comparar dietas específicas, e cada animal responde de uma forma distinta a diferentes tipos de dietas. Na prática, devem ser realizadas tentativas dietéticas em cada cão para verificar qual a dieta mais eficaz (17,18).

### Suplementação de cobalamina

A hipocobalaminemia é muito comum em animais com insuficiência pancreática exócrina e pode se desenvolver, inclusive, em cães que já estão sendo tratados com suplementos de enzimas pancreáticas. Portanto, é essencial monitorar os níveis de cobalamina; diversos estudos indicam o fator prognóstico negativo da hipocobalaminemia em pacientes com insuficiência pancreática exócrina, com um grande impacto na sobrevida a longo prazo (5,15). Todos os pacientes com baixos níveis de cobalamina devem ser suplementados com essa vitamina. Do ponto de vista histórico, isso era feito por meio de injeção subcutânea; todavia, estudos recentes indicam que o uso de suplemento oral diário é provavelmente eficaz (Quadro 3) (19).

### Antibióticos

Não há evidências satisfatórias de que os cães com insuficiência pancreática exócrina melhoram com antibióticos. Eles costumam ter proliferação bacteriana excessiva ou disbiose da flora intestinal, mas isso tende a ser subclínico. Entretanto, se houver uma resposta incompleta à suplementação de enzimas e à modificação da dieta, antibióticos como ampicilina, metronidazol ou tilosina poderão ser prescritos (17). Como os cães com insuficiência pancreática exócrina podem ter disbiose, também se pode considerar o uso de probióticos. Vários estudos não só indicam que os probióticos podem ter um possível papel na redução da inflamação intestinal e na regulação da disbiose intestinal, mas também incentivam o uso de terapias com um bom perfil de risco-benefício (sobretudo quando se leva em consideração o surgimento de resistência bacteriana com o uso de antibióticos) (20). Por outro lado, há necessidade de mais estudos para confirmar a eficácia e as indicações de probióticos em pacientes com insuficiência pancreática exócrina. Além disso, vale lembrar que pode haver uma enteropatia concomitante; portanto, se não houver uma resposta adequada à suplementação de enzimas e ao tratamento de suporte, seria pertinente prosseguir com um protocolo de testes diagnósticos em busca de enteropatias crônicas (Quadro 1).

## Antiácidos

Teoricamente, os antiácidos podem ser utilizados para diminuir a hidrólise gástrica das enzimas pancreáticas suplementadas, mas a eficácia desses agentes não foi comprovada; sendo assim, é provavelmente melhor aumentar a dose do suplemento enzimático, se necessário. Foi demonstrado que os antiácidos reduzem a destruição da lipase, embora isso não se traduza em benefício clínico (17).

## Glicocorticoides

O uso de glicocorticoides pode ser justificado em pacientes com enteropatia crônica concomitante (p. ex., enteropatia inflamatória) ou em casos de pancreatite crônica em raças como Cocker Spaniel inglês, em que há evidência de etiologia imunomediada (21). Conforme citado anteriormente, em alguns pacientes, talvez haja necessidade de outros testes diagnósticos para detectar outros problemas concomitantes que possam exigir um tratamento diferenciado, e a administração de glicocorticoides pode ser apropriada em certos casos. Qualquer eficácia e benefício do uso de imunossuppressores como a azatioprina na fase subclínica de insuficiência pancreática exócrina não foram comprovados e, portanto, esse uso não é recomendado.



## Prognóstico

Uma série de estudos indica que ~60% dos pacientes com insuficiência pancreática exócrina respondem bem ao tratamento, 17% apresentam uma resposta parcial e 23% exibem uma resposta insatisfatória, levando à eutanásia em alguns casos (5). Em termos gerais, uma resposta inicial positiva está relacionada com maior sobrevida (5).

Para os casos com pancreatite crônica subjacente, é importante monitorar a existência de outros possíveis problemas concomitantes, como a presença de diabetes mellitus. A constatação de hipocobalaminemia no momento do diagnóstico, especialmente se não estiver acompanhada de altos níveis de folato, é um sinal prognóstico mau (15). Em todo o caso, a atrofia acinar pancreática é um processo irreversível que requer tratamento vitalício (i. e., por toda a vida). É importante estabelecer uma comunicação adequada com os tutores; se eles estiverem dispostos a aceitar as implicações financeiras necessárias e a participar do manejo e tratamento da doença, o prognóstico geralmente será bom, com no mínimo uma melhora do quadro clínico para a maioria dos pacientes.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

**A insuficiência pancreática exócrina é uma doença debilitante que resulta da atrofia ou destruição do tecido acinar pancreático após pancreatite crônica. A insuficiência pancreática exócrina deve ser descartada em todos os pacientes com suspeita de enteropatia crônica e sinais clínicos sugestivos (como perda de peso, polifagia e diarreia), bem como em cães com pancreatite crônica e perda de peso inexplicável por outros motivos. A suplementação de enzimas pancreáticas e cobalamina, juntamente com a administração de dieta adequada, são pilares fundamentais no tratamento dos cães acometidos.**



## REFERÊNCIAS

1. Westermarck E, Wiberg M. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: historical background, diagnosis and treatment. *Top Companion Anim Med* 2012;27:96-103.
2. Clark LA, Cox ML. Current status of genetic studies of exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Top Companion Anim Med* 2012;27:109-112.
3. Alvarez MS, Herreria-Bustillo V, Utset AF, et al. Juvenile diabetes mellitus and concurrent exocrine pancreatic insufficiency in a Labrador retriever; long-term management. *J Am Anim Hosp Assoc* 2015;51(6):419-423.
4. Batchelor DJ, Noble PJ, Cripps PJ, et al. Breed associations for canine exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 2007;21(2):207-214.
5. Batchelor DJ, Noble PJ, Taylor RH, et al. Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. *J Vet Intern Med* 2007;21:54-60.
6. Volkman M, Steiner JM, Fosgate GT, et al. Chronic diarrhea in dogs – retrospective study in 136 cases. *J Vet Intern Med* 2017;31:1043-1055.
7. Stockham SL, Scott MA. Exocrine pancreas and intestine. In: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology* 2<sup>nd</sup> ed. Ames IA, Blackwell Publishing, 2008;739-762.
8. Villaverde C, Manzanilla EG, Molina J, et al. Effect of enzyme supplements on macronutrient digestibility by healthy adult dogs. *J Nutr Sci* 2017;6:e12.
9. Parambath JC, Fosgate GT, Suchodolski JS, et al. Randomized placebo controlled clinical trial of an enteric coated micro-pelleted formulation of a pancreatic enzyme supplement in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 2018; 32(5):1-9.
10. Steiner JM. Review of commonly used clinical pathology parameters for general gastrointestinal disease with emphasis on small animals. *Toxic Pathol* 2014; 42:189-194.
11. Swift NC, Marks SL, MacLachlan NJ, et al. Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217:37-42.
12. Simpson KW, Fyfe J, Cornetta A, et al. Subnormal concentrations of serum cobalamin [vitamin B<sub>12</sub>] in cats with gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med* 2001;15:26-32.
13. Steiner JM. Exocrine pancreatic insufficiency. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 8<sup>th</sup> ed. Ettinger SJ, Feldman EC, Coté E (eds). St Louis, MO; Elsevier, 2017;1694-1697.
14. Xenoulis P, Fradkin J, Rapp S, et al. Suspected isolated pancreatic lipase deficiency in a dog. *J Vet Intern Med* 2007;21:1113-1116.
15. Soetart N, Rochel D, Drut A, et al. Serum cobalamin and folate as prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: an observational cohort study of 299 dogs. *Vet J* 2019;243:15-20.
16. Mas A, Noble PJ, Cripps PJ, et al. A blinded randomized controlled trial to determine the effect of enteric coating on enzyme treatment for canine exocrine pancreatic insufficiency. *BMC Vet Res* 2012;8:127.
17. German A. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: breed associations, nutritional considerations, and long-term outcome. *Top Companion Anim Med* 2012;27 (2);104-108.
18. Biourge VC, Fontaine J. Pancreatic insufficiency and adverse reaction to food in dogs: a positive response to a high-fat, soy isolate hydrolysate-based diet. *J Nutr* 2004;134:2166S-2168S.
19. Toresson L. Oral cobalamin supplementation in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 2017;31(4):1283.
20. Makielski K, Cullen J, O'Connor A, et al. Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2019;33:11-22.
21. Coddou MF, Constantino-Casas F, Blacklaws B, et al. Identification of IgG4-related disease in the English Cocker Spaniel and dogs of other breeds. *J Vet Intern Med* 2018; 32(1):538.





# A SAÚDE DO SEU PET PRECISA DE ATENÇÃO

Você percebeu que seu cão precisa de cuidados com a saúde oral ou está menos ágil?

CONHEÇA OS NOVOS ALIMENTOS:



**RESULTADOS COMPROVADOS**  
Até **69%**  
DE REDUÇÃO NA  
FORMAÇÃO DE TÁRTARO

**ROYAL CANIN**  
DENTAL CARE  
CUIDADO DENTAL  
MINI  
Nutrição sob medida para ajudar na prevenção de placa dental e tártaro.

**69%**

**CUIDADO DENTAL**



**RESULTADOS COMPROVADOS**  
**97%**  
DE TUTORES SATISFEITOS  
em 28 dias

**ROYAL CANIN**  
JOINT CARE  
CUIDADO ARTICULAR  
MAXI  
Nutrição sob medida para ajudar a manter a mobilidade articular.

**97%**

**CUIDADO ARTICULAR**

Confira também a linha de alimentos ROYAL CANIN® para sensibilidades de cães:



 [royalcanin.com/br](http://royalcanin.com/br)

 [/royalcanindobrasil](https://www.facebook.com/royalcanindobrasil)

 0800 703 55 88

 [royalcaninbrasil](https://www.instagram.com/royalcaninbrasil)

Aponte a câmera do seu celular para o QR code e saiba mais sobre a importância da alimentação específica para cada sensibilidade.



# NUTRIÇÃO PARA O GATO DIABÉTICO

O diabetes mellitus pode ter efeitos de grande alcance no metabolismo do corpo. A Dra. Vandendriessche oferece uma abordagem sensata (i. e., prática) ao paciente e revisa como escolhas cuidadosas da dieta, juntamente com mudanças no estilo de vida, podem ajudar a alcançar o controle ideal do problema.

## Veerle Vandendriessche,

Médica-veterinária, Dipl. ECVCN, Pavo Horse Nutrition, Heijen, Holanda



Graduada em 2005 pela Faculdade de Medicina Veterinária da Ghent University (Universidade de Ghent), a Dra. Vandendriessche trabalhou em clínicas particulares mistas por 8 anos, antes de concluir residência em nutrição de animais de companhia e equinos na mesma universidade em 2016. Ela se tornou nutricionista certificada pelo European College of Veterinary & Comparative Nutrition (ECVCN, Colégio Europeu de Nutrição Veterinária e Comparada) em 2017 e, atualmente, trabalha como nutricionista em uma empresa de pet food.

### PONTOS-CHAVE

1 O diabetes felino tipo II é uma doença muito comum, e o sucesso do tratamento requer uma abordagem holística (i. e., que considera o todo), incluindo insulino-terapia e atenção à dieta.

2 A dieta de um gato diabético deve ser elaborada de modo a permitir a perda de peso gradual, ao mesmo tempo em que garante a saciedade e o controle glicêmico satisfatório do paciente.

### ●○○ Introdução

O diabetes mellitus é provavelmente a endocrinopatia felina mais comum, embora o tipo II seja encontrado em uma frequência muito maior que o tipo I. O diabetes mellitus tipo II, no caso, é diagnosticado em até 95% dos gatos diabéticos. Cada novo paciente felino com diabetes é um desafio tanto para o médico-veterinário como para o nutricionista, pois exige que levemos em consideração muitos fatores distintos, com o objetivo final de atingir a normoglicemia e melhorar a qualidade e expectativa de vida do paciente.

É necessário iniciar não só o tratamento médico correto com uma insulina de ação prolongada, mas também se devem ajustar a nutrição e o manejo geral do paciente felino para reduzir a dosagem de insulina (e, idealmente, eliminar essa necessidade um dia) e permitir que o gato alcance seu peso corporal ideal. Todas essas mudanças devem ser implementadas, de acordo com as competências do tutor e as preferências do gato; do contrário, é pouco provável que a conformidade dos tutores às modificações propostas seja bem-sucedida. Como médica-veterinária atuante e nutricionista certificada, espero fornecer aos leitores algumas dicas e sugestões adquiridas a partir das minhas experiências ao longo dos anos em que lido com tais pacientes, para ajudá-los a abordar esses casos com mais confiança no futuro.

### ●●○ Obesidade e dieta

Muitos gatos com diabetes tipo II apresentam uma forma leve a grave de obesidade (**Figura 1**). Por isso, é necessário modificar sua dieta por um alimento especificamente elaborado para fazer com que eles percam peso; no entanto, é essencial que a perda de peso seja alcançada de maneira controlada, para que os gatos permaneçam saudáveis, embora a dieta escolhida deva limitar a carga glicêmica. Esse tipo de dieta é normalmente hipocalórica (i. e., com baixo teor de calorias), rica em fibras e proteínas, mas pobre em carboidratos solúveis; também deve ser enriquecida com antioxidantes e L-carnitina.

**Figura 1.** A maioria dos gatos com diabetes tipo II é, no mínimo, levemente obesa; por isso, é essencial garantir que eles recebam uma dieta especificamente elaborada para ajudá-los a perder peso.



© Shutterstock

Uma dieta com baixo conteúdo calórico permite ao tutor fornecer um volume maior de alimento, o que ajuda a manter a saciedade entre as refeições; isso é auxiliado pela maior quantidade de fibras insolúveis na dieta. A fração de fibras solúveis no alimento retarda a absorção de nutrientes, ajudando assim a controlar a carga glicêmica. O alto conteúdo proteico é necessário para evitar a degradação muscular, em virtude da restrição calórica na alimentação; isso tem um efeito sinérgico com o aumento nos níveis de atividade (ver adiante) – o que, juntos, ajuda a melhorar a formação da massa corporal magra. Os antioxidantes neutralizam os efeitos negativos da inflamação crônica relacionada com a obesidade, enquanto a L-carnitina facilita a utilização da gordura – em vez da glicose – como fonte de energia pelas células.

A escolha entre uma dieta seca e úmida deve ser feita em consulta com o tutor, devendo-se levar em conta as preferências e os hábitos do gato antes do diagnóstico. De modo geral, as dietas úmidas costumam ser melhores para alcançar a saciedade; por essa razão, umedecer os croquetes também pode ser uma boa opção se o gato não gostar de sachês ou patês. Outra vantagem de umedecer os croquetes ou usar os alimentos úmidos está na possibilidade de melhora da saúde do trato urinário, uma vez que a cistite recorrente é uma comorbidade comum em gatos diabéticos e/ou obesos. Contudo, o mais importante é garantir que o gato tenha uma ingestão alimentar consistente (regular) e previsível (o que, para alguns gatos, só pode ser alcançado com alimentos secos).

A quantidade de alimento a ser fornecida deve ser calculada utilizando uma estimativa do peso corporal ideal do gato e, como ponto de partida, o objetivo deve ser o fornecimento de 293 KJ por kg de peso corporal: o ideal é que o gato perca entre 0,5 e 2% de seu peso corporal a cada semana uma vez sob a nova dieta. Portanto, a avaliação do peso deve ser feita a cada consulta de acompanhamento (**Figura 2**), fazendo os ajustes das porções de acordo com a perda de peso.

## ●●● Esquema de alimentação

A supervisão das refeições também é um fator crucial no manejo desses pacientes, e a alimentação deve ser ajustada de acordo com as injeções de insulina. Na prática, isso significa que duas refeições mais volumosas (2 x 30% da quantidade diária) devem ser fornecidas em intervalos de 12 horas, antes das aplicações de insulina, e o restante da alimentação entre os períodos em porções menores.

Quando o paciente só consome dietas úmidas, a agenda do tutor ditará os horários das refeições, uma vez que esse tipo de alimento deverá ser servido fresco; se o gato ingere alimentos secos, no entanto, é imprescindível investir em um (ou mais) comedouros automáticos. Esses dispositivos permitem que o gato seja alimentado com várias refeições em pequenas quantidades ao longo do dia, mimetizando assim seu comportamento natural (**Figura 3**). A vantagem de ter mais de um comedouro automático está no fato de que o gato se exercita mais para obter o alimento – i. e., ele precisa se movimentar mais entre os pontos de alimentação. Entretanto, vale ressaltar que é fundamental alterar a programação diariamente, para que o gato não saiba qual comedouro se abrirá em algum horário específico. Se isso não for feito, o gato simplesmente ficará esperando na frente do comedouro o qual ele sabe que será aberto em seguida.



© Shutterstock

**Figura 2.** Todos os gatos diabéticos devem ser submetidos a check-ups regulares do peso e a dieta ajustada, se necessário.



© Shutterstock

**Figura 3.** Um comedouro automático permite que o gato seja alimentado com várias refeições em pequenas quantidades ao longo do dia, o que mimetiza seu comportamento alimentar natural.



© Shutterstock

**Figura 4.** O tutor deve fornecer o alimento em uma área suspensa, para que o gato tenha que pular para se alimentar. Isso ajuda o animal a gastar mais energia para chegar até a refeição.



**Figura 5.** Os brinquedos dispensadores de alimentos não só garantem que o gato gaste energia para obtê-los, mas também proporcionam estimulação mental.



**Figura 6.** Os gatos diabéticos devem ser incentivados a manter seu nível de atividade física; tanto o grau de atividade como a perda de gordura corporal podem contribuir para a remissão do estado diabético. Ao enriquecer o ambiente com coisas como caixas, túneis e estruturas para escalar, o gato será estimulado a explorar os seus arredores.

## Estimulação dos níveis de atividade

Conforme mencionado anteriormente, é necessário estimular a atividade física nesses pacientes e, em muitos casos, os níveis de atividade do gato podem ser aumentados simplesmente através da modificação da forma como ele é alimentado.

Algumas das opções disponíveis incluem:

- Aconselhar o tutor a não alimentar seu pet no chão, mas sim a fornecer o alimento em uma área elevada, para que o gato tenha de saltar para se alimentar (**Figura 4**). Isso, no entanto, deve levar em consideração as habilidades do gato para pular; portanto, será preciso abordar essa questão com o tutor e, se necessário, o local escolhido para alimentar o gato talvez tenha de ser alterado conforme ele perde peso. Quanto mais peso o paciente perder, mais difícil será para ele alcançar seu alimento.
- Incentivar o tutor a distribuir a alimentação por toda a área de convívio do gato, em vez de fornecê-la apenas em uma única tigela. Isso pode ser feito facilmente com dietas secas e úmidas.
- Sugerir que o tutor faça uso de brinquedos dispensadores de alimentos, para que o gato gaste mais energia para obtê-los (**Figura 5**).
- Enriquecer o ambiente onde vive o gato de todas as maneiras possíveis; isso o estimula a explorar seus arredores e proporciona estimulação tanto física como mental (**Figura 6**).



**“A escolha entre uma dieta seca e úmida deve ser feita em consulta com o tutor, devendo-se levar em consideração as preferências e os hábitos do gato antes do diagnóstico de diabetes.”**

Veerle Vandendriessche



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, todo gato com diabetes tipo II deve ser submetido a uma revisão de seu esquema alimentar e, se necessário, receber uma dieta especificamente elaborada para alcançar uma perda saudável de peso, facilitar o controle glicêmico e reduzir o tempo necessário para atingir a normoglicemia. Juntamente com mudanças simples no estilo de vida e no ambiente do gato, isso promove uma melhora na qualidade de vida do animal e ajuda a obter a perda de peso desejada.



## SUGESTÕES DE LEITURA

- Gottlieb S, Rand JS, Marshall R, *et al.* Glycemic Status and Predictors of Relapse for Diabetic Cats in Remission. *J Vet Intern Med* 2015;29:184-192.
- de Godoy MRC, Shoveller AK. Overweight adult cats have significantly lower voluntary physical activity than adult lean cats. *J Feline Med Surg* 2017;19(12):1267-1273.
- Gottlieb S, Rand JS. Managing feline diabetes: current perspectives. *Vet Med Res Reports* 2018;9:33-42.
- Larsen JA. Risk of obesity in the neutered cat. *J Feline Med Surg* 2017;19(8):779-783.
- Roomp K, Rand JS. Management of Diabetic Cats with Long-acting Insulin. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43:251-266.
- Zoran DL, Rand JS. The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43:233-243.

# DIAGNÓSTICO DE PANCREATITE CANINA



## Iwan A. Burgener,

Médico-veterinário, PhD, Dr. habil, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA,  
University of Veterinary Medicine, Viena, Áustria

O professor Burgener se formou como médico-veterinário pela University of Bern (Universidade de Bern), na Suíça em 1996. Desde então, sua carreira incluiu vários cargos acadêmicos nas universidades de Baton Rouge (Estados Unidos), Bern, Leipzig e Utrecht, antes de ser transferido para seu cargo atual como Professor e Presidente de Medicina Interna de Pequenos Animais em Viena, onde também é Chefe de Clínica de Pequenos Animais. Seus interesses de pesquisas concentram-se em assuntos relacionados com gastroenterologia; além disso, ele publicou mais de 60 artigos em publicações revisadas por pares, além de ser revisor *ad hoc* para mais de 30 periódicos científicos diferentes.

## PONTOS-CHAVE

Embora a pancreatite canina seja uma doença geralmente encontrada, a fisiopatologia é pouco compreendida, e a etiologia permanece desconhecida na maioria dos casos.

1

O diagnóstico de pancreatite continua sendo um grande desafio para o clínico, em função de uma série de fatores; o exame histopatológico ainda é considerado o teste com padrão-ouro, mas raramente é utilizado.

2

Apesar de a pancreatite ser uma doença comumente encontrada na clínica geral, o diagnóstico está longe de ser algo simples, conforme descreve Iwan Burgener em um artigo que foca nos prós e contras das opções diagnósticas disponíveis.



## Introdução

A síntese e o armazenamento de enzimas digestivas no pâncreas acarretam o risco de autodigestão e subsequente inflamação; i. e., pancreatite. Estritamente falando, o termo *pancreatite* refere-se à inflamação (i. e., infiltração de células inflamatórias) do pâncreas exócrino, mas também costuma ser expandido de modo a incluir doenças pancreáticas exócrinas caracterizadas principalmente por necrose (pancreatite necrosante) ou alterações estruturais irreversíveis, como fibrose (pancreatite crônica), algumas vezes apenas com um componente inflamatório mínimo (1).

O pâncreas exócrino possui vários mecanismos para prevenir a autodigestão (p. ex., precursores enzimáticos, armazenamento de enzimas em grânulos separados dos lisossomos, altos níveis de pH local, boa irrigação sanguínea, etc.). A pancreatite se desenvolverá apenas se todos esses mecanismos protetores forem violados ao mesmo tempo. A dose em si evolui em dois estágios. No primeiro estágio, a enzima tripsina (ativada a partir do tripsinogênio) é liberada, ativando outras enzimas digestivas. Isso leva a alterações locais, como edema, hemorragia e infiltração de células inflamatórias, além de necrose das células acinares e da gordura peripancreática. No segundo estágio, o processo inflamatório existente avança com o recrutamento de células inflamatórias e a liberação de citocinas, o que pode levar a distúrbios sistêmicos e, por fim, ao óbito.



## Etiologia

A pancreatite é o distúrbio mais comum do pâncreas exócrino em cães. Apesar disso, a fisiopatologia é pouco compreendida, e sua etiologia permanece desconhecida na maioria dos casos. É mais provável que os cães da raça Schnauzer miniatura apresentem pancreatite, em comparação com outras raças (2), e isso provavelmente se deve a mutações no gene *SPINK*, responsável pela codificação e síntese de inibidores específicos da tripsina pancreática, como os inibidores serinoproteases tipo Kazal 1. Outras raças com um risco potencialmente elevado de pancreatite incluem Cavalier King Charles Spaniel, Cocker Spaniel, Boxer, Border Collie e Yorkshire Terrier (3).

Os fatores de risco de pancreatite englobam ingestão de alimentos gordurosos, traumatismos, isquemia local, endocrinopatias (hiperadrenocorticismo, diabetes mellitus, e hipotireoidismo) e uso de vários fármacos. Cálcio, glicocorticoides, L-asparaginase, azatioprina, brometo de potássio, zinco e antimonio de meglumina (Glucantime®) foram identificados como fatores de risco em cães, mas a relação causal, na verdade, não é comprovada para todos esses medicamentos. Ao fazer comparações a partir da literatura humana especializada, também é prudente considerar outros fármacos, como: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), diuréticos tiazídicos, furosemida, alcaloides da vinca, inibidores da colinesterase, estrogênios e salicilatos, como possíveis indutores de pancreatite. Também foi demonstrado que a hiperlipidemia e, particularmente a hipertrigliceridemia, provocam pancreatite em cães. Por outro lado, infecções bacterianas e fúngicas raramente são constatadas como fatores desencadeantes ou gatilhos, embora a *Babesia canis* seja conhecida como um agente causal (4).

## ●●● Diagnóstico



O diagnóstico *antemortem* de pancreatite continua sendo um grande desafio para o clínico. Isso acontece por diversos motivos, incluindo: (a) etiologia indefinida, (b) sinais clínicos geralmente leves e inespecíficos, (c) baixa sensibilidade e especificidade da maioria dos achados nos testes clinicopatológicos e nas técnicas de imagem, (d) presença frequente de distúrbios concomitantes, e (e) dificuldade na obtenção ou interpretação de amostras de biopsia. Embora o exame histopatológico ainda seja considerado o padrão-ouro no diagnóstico de pancreatite, raramente ele é utilizado.

## ●●● Sinais clínicos

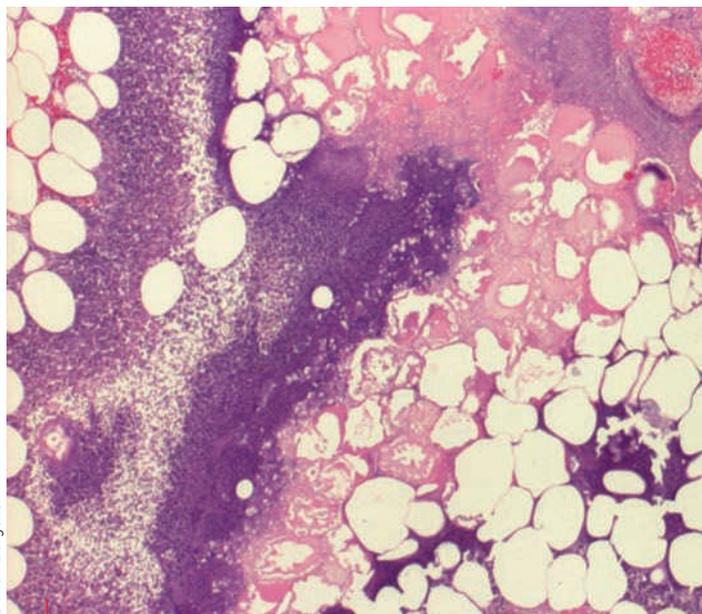


A pancreatite apresenta diferenças clinicamente pronunciadas, variando desde uma condição subclínica até falência múltipla de órgãos. O quadro clínico geralmente corresponde ao quadro de abdome agudo, sendo comuns os sinais de anorexia, vômitos, dor abdominal e desidratação, com ou sem diarreia. Em casos de pancreatite grave, podem ser observadas complicações sistêmicas importantes (p. ex., coagulação intravascular disseminada [CID], tromboembolia pulmonar, choque cardiovascular e falência múltipla de órgãos). A forma crônica da pancreatite (em que os sinais clínicos são ainda mais inespecíficos do que na forma aguda) é menos comum em cães do que em gatos.

## ●●● Técnicas de diagnóstico por imagem



As radiografias abdominais podem revelar perda de detalhe na porção cranial do abdome e/ou efeito expansivo tipo massa. No entanto, o exame radiográfico é insensível e inespecífico para o diagnóstico de pancreatite, sendo recomendado principalmente para descartar doenças concomitantes, como obstrução intestinal e corpos estranhos. A ultrassonografia abdominal geralmente é considerada a modalidade de imagem de escolha para o diagnóstico de pancreatite, além de ser útil para o diagnóstico ou a exclusão de outras doenças que causam sinais clínicos semelhantes.



© Iwan Burgener

**Figura 1.** Lâmina histopatológica mostrando esteatite necrosante do tecido adiposo circundante na pancreatite aguda.

Existe apenas um número limitado de estudos que avaliaram sistematicamente o desempenho da ultrassonografia abdominal para o diagnóstico de pancreatite canina, revelando sensibilidades de 69% no mínimo, e a maioria desses estudos tem mais de uma década (5). Desde então, houve avanços significativos na qualidade dos equipamentos e na experiência dos radiologistas. É de extrema importância enfatizar o fato de que o desempenho da ultrassonografia abdominal para o diagnóstico de pancreatite depende fortemente da habilidade do ultrassonografista e da qualidade do aparelho utilizado. Os achados ultrassonográficos, como pâncreas hipoeicoico, mesentério hipereicoico e efusão abdominal, são relativamente específicos para pancreatite, embora outras lesões pancreáticas (p. ex., neoplasia, nódulos hiperplásicos) possam parecer semelhantes à pancreatite. É importante reconhecer que algumas alterações detectadas durante a ultrassonografia abdominal podem estar relacionadas com a idade, como dilatação do ducto pancreático – um achado que era considerado específico de pancreatite.



**“Como a biopsia não é algo prático na maioria dos casos, atualmente não existe nenhum exame com padrão-ouro para o diagnóstico de pancreatite canina; uma abordagem combinada – envolvendo a obtenção de histórico clínico e exame físico completos, além de análise laboratorial meticulosa e avaliação ultrassonográfica diligente – é o melhor método para obter um parecer diagnóstico não invasivo e preciso (i. e., exato) de pancreatite.”**

A tomografia computadorizada (TC) com contraste é um recurso extremamente valioso para a avaliação de pacientes humanos com suspeita de pancreatite. Até o momento, poucos estudos avaliaram a adequabilidade da TC como ferramenta diagnóstica para a pancreatite canina, mas um relato recém-publicado confirmou que a angiografia por TC era melhor do que o ultrassom na identificação de cães com pancreatite aguda grave e trombose venosa portal [5]. A ressonância magnética (RM) e a colangiopancreatografia por RM estão se tornando a modalidade de imagem de escolha em seres humanos para os tratamentos pancreático e biliar, mas até o momento há apenas uma experiência limitada dessas técnicas em cães.



## Ensaio de lipase à base de DGGR

Os níveis da lipase podem ser determinados pela medição da atividade dessa enzima ou por meio de ensaios imunológicos. Os ensaios enzimáticos medem (como o próprio nome diz) a atividade das enzimas, enquanto os ensaios imunológicos detectam certas partes da proteína/isoenzima através de anticorpos [6,7]. A maioria dos ensaios enzimáticos utiliza 1,2-diglicerídeo como substrato, ao passo que alguns usam trioleína e outros ainda empregam DGGR [do inglês *1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester*, éster de 1,2-o-dilaúril-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6'-metilresorufina)].

Recentemente, alguns relatos sugeriram que os ensaios à base de DGGR sejam mais específicos para a mensuração da lipase pancreática no soro canino do que outros ensaios da atividade total da lipase [8,9]. Contudo, outro estudo relatou que a especificidade do ensaio à base de DGGR para a medição da atividade sérica da lipase em cães era menor que a dos ensaios mais tradicionais à base de 1,2-diglicerídeo [10]. Se o DGGR fosse um substrato específico para lipase pancreática, os cães com insuficiência pancreática exócrina deveriam ter uma atividade sérica insignificante da lipase quando mensurada com um ensaio à base desse substrato. De fato, foi demonstrado que a atividade sérica da lipase é significativamente menor em cães com insuficiência pancreática exócrina do que em cães saudáveis de grupo-controle [11]. Todavia, 33 de 48 (69%) cães com insuficiência pancreática exócrina nesse estudo tinham atividades séricas da lipase dentro do intervalo de referência, sugerindo que o DGGR não seja exclusivamente hidrolisado pela lipase pancreática; portanto, os ensaios à base de DGGR não são específicos para essa enzima. Isso sugeriria que o DGGR também atue como substrato para lipases não pancreáticas; no entanto, ainda não se sabe quais as outras lipases detectadas pelo ensaio à base de DGGR.

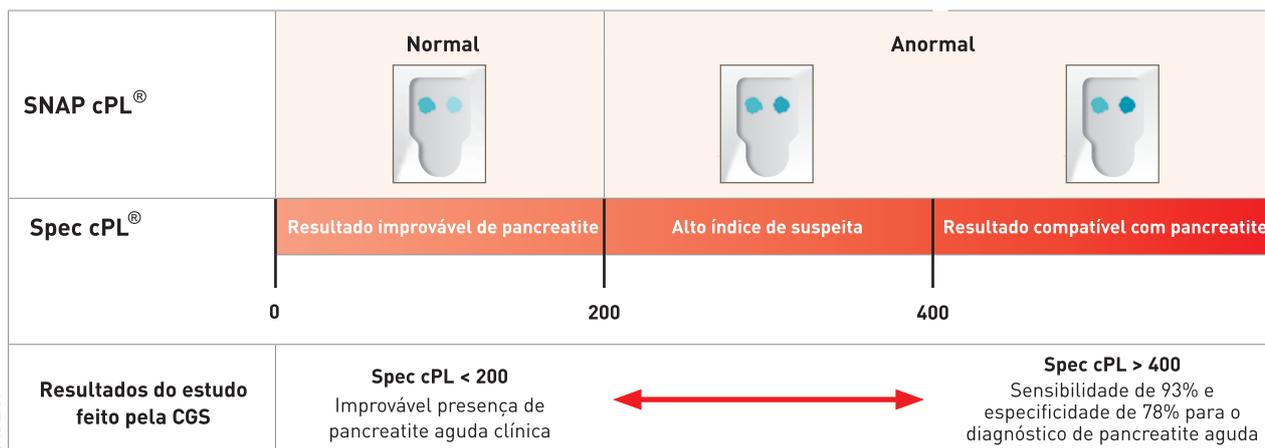
Diante do exposto, apenas o uso do DGGR como substrato muito provavelmente não levará a resultados semelhantes em diferentes ensaios à base desse substrato. Entretanto, há relatos de sensibilidade e especificidade moderadas a boas em dois ensaios de lipase à base de DGGR. Um ensaio de lipase à base de DGGR<sup>1</sup> demonstrou ter uma elevada concordância com o teste mais consagrado para a imunorreatividade da lipase pancreática (Spec cPL®, Idexx, Estados Unidos) em cães com suspeita de pancreatite [8], mas a concordância entre a ultrassonografia e os resultados de ambos os ensaios de lipase era apenas razoável.

<sup>1</sup> Lipase colorimétrica para Roche Cobas Integra 800, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suíça.

## Exames de sangue de rotina

Os testes de hematologia e bioquímica não são específicos para pancreatite e não parecem fazer uma distinção significativa entre os pacientes com as formas aguda e crônica dessa doença. Os achados anormais mais comuns na bioquímica sérica incluem elevação da fosfatase alcalina e da alanina aminotransferase, bem como azotemia (principalmente pré-renal), icterícia (sobretudo pós-hepática) e hipercolesterolemia; tipicamente, entre 50-70% desses parâmetros estarão fora do intervalo normal de referência. As atividades séricas da lipase e amilase são inespecíficas ao pâncreas e, particularmente, não são sensíveis para pancreatite, mas podem ser utilizadas para o diagnóstico em uma emergência se o quadro clínico se enquadrar ao caso. Por fim, uma concentração aumentada da imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica é bastante específica para pancreatite, mas tem uma sensibilidade de apenas cerca de 30-50%.

**Figura 2.** Um estudo independente recente feito pela Comparative Gastroenterology Society (CGS, Sociedade de Gastroenterologia Comparada) comparou os resultados obtidos com o teste SNAP cPL (Teste SNAP da lipase pancreática canina) e descobriu que eles tinham uma boa correlação com os resultados do teste Spec cPL (Teste Spec da lipase pancreática canina).



Outro ensaio de lipase à base de DGGR<sup>2</sup> demonstrou um excelente nível em termos de precisão, reprodutibilidade e linearidade, além de uma concordância considerável entre o ensaio de lipase à base de DGGR e o Spec cPL, com sensibilidade e especificidade semelhantes para o diagnóstico de pancreatite aguda e crônica, ainda que a população do estudo fosse muito pequena [9].

## Imunorreatividade da lipase pancreática

Em contraste com a atividade da lipase no soro, a imunorreatividade da lipase pancreática mede apenas as lipases sintetizadas pelas células acinares do pâncreas exócrino. Os anticorpos usados no teste Spec cPL<sup>2</sup> são específicos e não apresentam reatividade cruzada com outras lipases [6,7,12]. A imunorreatividade da lipase pancreática sérica é altamente específica para a função do pâncreas exócrino e demonstra alta sensibilidade para pancreatite moderada a grave [13]. Além disso, o teste Spec cPL demonstrou as melhores características de desempenho geral (sensibilidade e especificidade), em comparação com amilase, lipase e imunorreatividade semelhante à da tripsina para o diagnóstico de lesões histopatológicas de pancreatite em cães [13].

Nos últimos anos, um teste para uso ao lado da gaiola no paciente também se tornou disponível (SNAP cPL, Idexx, Estados Unidos). Esse teste é semiquantitativo e deve ser utilizado para descartar pancreatite com um resultado negativo. Um resultado positivo nesse teste feito ao lado da gaiola deve ser acompanhado pela determinação da concentração de imunorreatividade da lipase pancreática para confirmar o diagnóstico e pela subsequente mensuração de acompanhamento. O resultado do teste SNAP cPL parece ter uma boa correlação com o teste Spec cPL – ambos os testes foram desenvolvidos pelo mesmo laboratório e empregam os mesmos anticorpos de diagnóstico [14] (**Figura 2**). Outro estudo também demonstrou uma alta correlação entre os dois testes, sugerindo que o teste realizado ao lado da gaiola seja o único teste mais sensível que pode ser feito dentro da própria clínica [15].

<sup>2</sup> DiaSys Lipase DC FS, Holzheim, Alemanha.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

**Como atualmente não existe nenhum exame com padrão-ouro para o diagnóstico antemortem de pancreatite em cães, a obtenção de histórico clínico e exame físico completos, combinados com a mensuração da imunorreatividade da lipase pancreática e a avaliação ultrassonográfica do pâncreas, é a melhor abordagem para o diagnóstico preciso (exato) e não invasivo de pancreatite. O ideal é que o diagnóstico seja confirmado através dos exames de citologia e/ou histopatologia pancreáticas (guiados por ultrassom ou, então, realizados por laparoscopia ou laparotomia), mas isso raramente é feito. A ultrassonografia abdominal é um método útil, mas requer experiência; todavia, o encontro de achados normais não exclui o quadro de pancreatite.**

Com vistas para o futuro, novos ensaios imunológicos comerciais de lipase estão se tornando disponíveis, mas alguns deles ainda não são validados na literatura especializada. Por exemplo, em um estudo recente, um ensaio recém-lançado para a mensuração da lipase pancreática canina demonstrou uma tendenciosidade (*bias*) significativa e baixa concordância com interpretações clínicas parcialmente diferentes, quando comparado com o ensaio validado [16]. Portanto, há necessidade de mais pesquisas antes que os ensaios recém-lançados possam ser recomendados para uso clínico.

## REFERÊNCIAS

1. Xenoulis PG. Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *J Small Anim Pract* 2015;56(1):13-26.
2. Bishop MA, Xenoulis PG, Levinski MD, et al. Identification of variants of the *SPINK1* gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *Am J Vet Res* 2010; 71(5):527-533.
3. Watson PJ, Roulois AJ, Scase T, et al. Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J Small Anim Pract* 2007;48(11):609-618.
4. Möhr AJ, Lobetti RG, Van der Lugt JJ. Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *J S African Vet Assoc* 2000;71:232-239.
5. French JM, Twedt DC, Rao S, et al. Computed tomographic angiography and ultrasonography in the diagnosis and evaluation of acute pancreatitis in dogs.
6. Steiner JM, Teague SR, Williams DA. Development and analytic validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Can J Vet Res* 2003;67:175-182.
7. Steiner JM, Williams DA. Development and validation of radioimmunoassay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum of dogs. *Am J Vet Res* 2003;64:1237-1241.
8. Kook PH, Kohler N, Hartnack S, et al. Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester [DGGR] lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2014;5:28(3):863-870.
9. Goodband EL, Serrano G, Constantino-Casas F, et al. Validation of a commercial 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for diagnosis of canine pancreatitis. *Vet Rec Open* 2018;26;5(1):e000270.
10. Graca R, Messick J, McCullough S, et al. Validation and diagnostic efficacy of a lipase assay using the substrate 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6' methyl resorufin)-ester for the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Vet Clin Pathol* 2005;34:39-43.
11. Steiner JM, Suchodolski JS, Gomez R. DGGR is not a specific substrate for pancreatic lipase. In: *Proceedings, WSAVA-FASA-VA Congress 2015, Bangkok, Thailand*.
12. Neilson-Carley SC, Robertson JE, Newman SJ, et al. Specificity of a canine pancreas-specific lipase assay for diagnosing pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. *Am J Vet Res* 2011;72(3):302-307.
13. Trivedi S, Marks SL, Kass PH, et al. Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2011;25:1241-1247.
14. McCord K, Morley PS, Armstrong J, et al. A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the SPEC cPL<sup>TM</sup> and SNAP<sup>®</sup> cPL<sup>TM</sup> in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:888-896.
15. Kalenyak K, Schadow A, Burgener IA. Diagnosis of canine pancreatitis dependent on SNAP cPL<sup>TM</sup> and Spec cPL<sup>TM</sup>. In: *Proceedings, 22<sup>nd</sup> ECVIM-CA/ESVIM Congress 2012, Maastricht, The Netherlands*.
16. Hofel E, Rieker T, Suchodolski JS, et al. Measurement of canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity – analytical comparison of new commercial assays with established assays. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2015;43(6):399-408.

# CONHEÇA O NOVO PORTAL VET

Com a **CALCULADORA  
PARA PRESCRIÇÕES** fica  
mais fácil prescrever o  
alimento ideal!



## O que implementamos?

- Versão Mobile
- Reorganização de conteúdo e menu
- Adaptação ao guide visual Royal Canin
- Newsletter e CRM

**Acesse o PORTAL VET para utilizar a ferramenta**

**PORTALVET**  
portalvet.royalcanin.com.br

