

Cirrose Hepática – Revisão Bibliográfica e Relato de Caso*(Liver Cirrhosis - Literature Review and Case Report)*YAMAMOTO, L.K.¹.; OCHI, P.².; SUHETT, W.G.¹.; CAZANGI, D.¹.; MENDES, L.M.P.¹.; PEREIRA-JUNIOR, O.C.M.³¹Médico Veterinário Residente do Hospital Veterinário – UEM. 1-Av. Cerro Azul, 755. Zona 02. Maringá/PR CEP 87010-000. E-mail: kiabolky@gmail.com² Médica Veterinária Autônoma³ Professor da Universidade Estadual de Maringá

Artigo enviado em 28/03/2013, aceito para publicação em 23/05/2013.

RESUMO

Cirrose Hepática é a alteração crônica e irreversível do fígado caracterizada por um grau de fibrose difusa e substituição de tecido hepático por nódulos regenerativos de estrutura anormal. Os sinais clínicos são semelhantes aos da insuficiência hepática crônica. Exames bioquímicos e ultrassonografia são importantes para o diagnóstico da Cirrose Hepática. O tratamento é feito com protetores hepáticos, dieta controlada e constante monitoramento, já que a Cirrose Hepática não tem cura.

Palavras-chave: Cirrose Hepática, Fígado, Ultrassonografia, Silimarina, Ursacol.

ABSTRACT

Cirrhosis is a chronic and irreversible alteration of the liver characterized by diffuse fibrosis and replacement of liver tissue by regenerative nodules of abnormal structure. The clinical signs are similar to those of chronic liver failure. Biochemical tests and ultrasound are important for the diagnosis of Liver Cirrhosis. The treatment is done with hepatic protectors, controlled diet and constant monitoring because the Liver Cirrhosis has no cure.

Key-words: Liver Cirrhosis, Liver Ultrasound, Silymarin, Ursacol.

INTRODUÇÃO

O fígado é o maior órgão parenquimatoso do organismo, pesando ao redor de 5% do peso corporal nos animais jovens e 3% nos adultos (ROTHUIZEN, 2001), que desempenha funções essenciais para a sobrevivência e possui grande capacidade de armazenamento, reserva e regeneração (THRALL et al., 2007). Devido à sua capacidade de regeneração, estima-se que remoção de 70% a 80% de tecido não resulte em nenhum efeito clínico notável (ROTHUIZEN, 2001; WATSON e BUNCH, 2010). Além disso, desempenha papel hemostático fundamental no equilíbrio de diversos processos biológicos e estima-se que ele realize pelo menos 1500 funções bioquímicas (CENTER, 1997).

Anatomicamente, localiza-se na parte interna da porção intratorácica do abdômen (WEBSTER, 2004), e se constitui de seis lobos: lateral esquerdo,

medial esquerdo, quadrado, medial direito, lateral direito e caudado (KEALY *et al.*, 2005). Os pontos de referência para o exame ultrassonográfico correspondem à localização hepática no abdômen cranial limitado pelo diafragma, ventralmente à gordura falciforme, caudalmente pelo rim direito, à direita, pelo estômago e centralmente pelo baço, à esquerda (NYLAND, 2004).

A Cirrose Hepática é o estágio final irreversível da lesão hepática crônica (SAUNDERS, 1998), onde há morte hepatocítica, a qual se qualifica por fibrose difusa e substituição de tecido hepático por nódulos regenerativos de estrutura anormal. Por outro lado, CULLEN (2007) afirma que o termo cirrose é impreciso e não tem significado descritivo suficiente para justificar seu uso, já que este termo teve sua origem como um adjetivo para designar a coloração alterada do fígado e recomenda que o termo cirrose

seja substituído pela expressão “fígado de estágio terminal”. A cirrose grave e avançada gera perda de função no fígado dos animais afetados tornando evidente a insuficiência hepática (HOSKINS, 2005).

A insuficiência hepática ocorre quando cerca de 70% a 80% da massa funcional do fígado estiver comprometida, impedindo o órgão de realizar suas funções adequadamente e pode ser resultado ou não de uma doença hepática (THRALL et al., 2007)

Como o agente etiológico deflagrador nos casos de hepatopatia em estágio terminal raramente é determinado, denomina-se os casos de cirrose com etiologia desconhecida pela expressão “doença hepática idiopática crônica dos cães” (ROZZA, 2003). Diversas causas podem gerar um quadro de Cirrose Hepática, tais como toxicose hepática por cobre, hepatite inflamatória crônica, enteropatia inflamatória crônica, hipóxia hepática, medicamentosas, infecções virais, Leptospirose, complexo colângio-hepático. (TILLEY & SMITH, 2008; HUGHES & KING, 1995).

Após a destruição do parênquima hepático, pode ocorrer regeneração do parênquima, substituição por fibrose e hiperplasia biliar. O resultado de um insulto hepático depende da natureza e duração da lesão e da sobrevivência do paciente (CULLEN e MACLACHLAN, 2001). A regeneração hepática deve ser considerada uma resposta natural do fígado às agressões, mas há certas limitações nesse processo, que depende de que as áreas afetadas possuam adequado suprimento sanguíneo, drenagem livre de bile e arquitetura hepática normal. Os hepatócitos proliferantes podem diferir dos hepatócitos normais em algumas de suas reações enzimáticas, mas há evidências de que eles sofram diferenciação e, dessa forma, podem substituir aqueles hepatócitos residuais danificados e restaurar o fígado normal se a agressão cessar (SILVA, 2005).

Fibrose hepática é o resultado da maioria das lesões hepáticas crônicas (SILVA, 2005). Os estágios iniciais da formação da fibrose podem responder a tratamentos anti-fibróticos ou à remoção da causa da

lesão, mas estágios muito avançados são geralmente irreversíveis (CULLEN e MACLACHLAN, 2001). No entanto BEYON e IREDALE (2000) acreditam que a resolução da fibrose, mesmo em estágios avançados, como na cirrose, é possível através da compreensão da natureza e da origem da matriz extracelular fibrótica, dos métodos pelos quais a matriz extracelular é degradada e dos processos essenciais que ocorrem quando a fibrose sofre resolução com restauração da arquitetura hepática normal, proporcionando o estabelecimento de terapias anti-fibróticas efetivas.

A cirrose causa disfunção hepática generalizada; e os sinais clínicos são semelhantes aos da insuficiência hepática crônica. Uma combinação de icterícia, ascite e encefalopatia hepática é altamente sugestiva de cirrose (SAUNDERS, 1998). Entretanto, os sinais clínicos durante o início da injúria são vagos e inespecíficos, como anorexia, letargia, perda de peso, êmese, diarreia, poliúria e polidipsia. Ascite, icterícia, tendências hemorrágicas, encefalopatia hepática também são observados (TILLEY & SMITH, 2008).

O tratamento de afecções hepáticas crônicas consiste em terapia de suporte, incluindo uso de dietas modificadas e medicações específicas para diminuir o processo fibrótico (REIS, 2001). O tratamento envolve agentes antioxidantes, citoprotetores, anti-inflamatórios e antifibróticos. Esses agentes aprimoram os mecanismos de defesa natural para inibir a inflamação e fibrose, prevenir a apoptose, ou proteger contra lesão oxidativas pela manutenção de um equilíbrio de redução adequado (WEBSTER, 2009).

A fluidoterapia adequada é importante para a correção dos desequilíbrios dos hidroeletrólíticos e ácido-básicos, manutenção e expansão do volume vascular visando melhorar a perfusão dos tecidos, acelerar a recuperação e prevenir a coagulação intravascular disseminada (CID), além de acelerar a excreção renal dos metabólitos (MORIM, 2008). É importante o monitoramento bioquímico do paciente para realizar as correções necessárias, porém, a solução indicada para início do tratamento, antes que obtenha

os resultados dos testes diagnósticos, é a solução de ringer com vitaminas do complexo B (BUNCH, 1997).

O tratamento para a encefalopatia hepática é direcionada a reduzir a formação de amônia pela flora bacteriana entérica e restaurar o funcionamento neurológico normal (HUGHES, 1995; BUNCH, 1997). Em primeiro lugar, segundo os mesmos autores, necessita-se evitar a ingestão oral de alimento nas primeiras 24 a 72 horas ou até que a função neurológica tenha se normalizado. Fármacos hepatoprotetores como a metionina, muito utilizada em pacientes humanos são contra indicados em animais com hepatopatias, pois servem de fonte de aminoácidos para que as bactérias intestinais produzam toxinas encéfalo-hepáticas, acarretando ou piorando quadros de encefalopatia hepática (ANDRADE et al, 2002).

O ácido ursodeoxicólico é um ácido biliar hidrofílico que compete com outros ácidos biliares pela absorção no íleo e altera o perfil dos ácidos biliares em favor das formas hidrofílicas menos tóxicas. Seu uso pode reduzir a lesão hepatocelular e a fibrose, modular a resposta imune e age indiretamente como antioxidante pela prevenção da peroxidação induzida pelos ácidos biliares. A silimarina é um antioxidante e aumenta a síntese proteica e a regeneração hepatocelular, além de conservar a fluidez da membrana plasmática, suprimir a fibrinogênese e promover a fibrólise

Os fármacos mais usados em animais com fibrose hepática são os corticosteróides, pelo efeito anti-inflamatório e antifibrótico, mas são contra indicados em doenças hepáticas crônicas (ANDRADE et al., 2002). Segundo o mesmo autor, após a correção dos quadros agudos e também visando manter controlado um paciente hepatopata é necessário um manejo nutricional adequado e específico. A dieta para uma paciente com hepatopatia deve ser restrita em proteínas, ser palatável, ter alta digestibilidade e densidade calórica, ter níveis moderados de gordura e fibras solúveis.

O conhecimento das causas e sinais das hepatopatias é importante para que estes distúrbios sejam diagnosticados corretamente. O diagnóstico é feito através de histórico do animal, exame físico, radiografias e ultrassonografias, biópsia hepática (CENTER, 1997), exames laboratoriais como ALT, AST, fosfatase alcalina, de concentração de amônia, bilirrubina, proteínas, ácidos biliares, colesterol, testes de coagulação e urinálise (KERR, 2003). Testes bioquímicos de função hepática devem ser considerados apenas como auxiliares no diagnóstico, pois em alguns casos de cirrose os resultados desses testes podem ser vagos ou insidiosos (JOHNSON, 1997). O nível sérico da enzima hepática ALT, pode estar normal ou somente um pouco elevado, provavelmente devido a diminuição do parênquima hepático viável (SILVA, 2005). A Fosfatase Alcalina geralmente está elevada em casos de colestase intra-hepática, observada na cirrose em decorrência da fibrose e dos nódulos regenerativos que impedem o fluxo normal da bile. A maioria dos cães com cirrose tem níveis elevados de bilirrubina e amônia séricas, enquanto que a uréia e albumina aparecem diminuídas (SILVA, 2005).

A fibrose faz com que o parênquima tenha aspecto heterogêneo, em razão da presença de nódulos de regeneração, normalmente isoecogênicos, e eventualmente hipoecogênicos multifocais (TAMURA, 1993). Na cirrose, observam-se nódulos de regeneração no parênquima, que causam distorções da arquitetura hepática (SILVA, 2007). O fígado cirrótico com superfície irregular nem sempre está pequeno e, mesmo atrofiado, os contornos podem estar normais (BILLER et al., 1992). A incidência de cirrose em cães é desconhecida, embora em um estudo ela tenha representado 15% dos casos de doença hepática avaliados por biópsia (ETTINGER & FELDMAN, 2008).

O prognóstico é desfavorável, pois não se pode eliminar a causa primária. O presente trabalho

tem como objetivo descrever um relato de caso atendido no HV-UEM.

DESENVOLVIMENTO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Maringá, Campus de Umuarama, um cão, macho, Poodle com sete anos, pesando 5Kg (Figura 1). A queixa principal do proprietário era hiporexia, iniciada aproximadamente há duas semanas antes do atendimento, concomitante à edema de membros ocasionado esporadicamente.



Figura 1. Paciente atendido no HV-UEM

Na anamnese foi relatada diminuição da ingestão hídrica e êmese esporádica. Há 11 dias o paciente havia sido consultado com outro veterinário e medicado com Silimarina 90mg SID, 6 gotas de Paracetamol® e 1 ampola de Epoclear®. Ração associada à comida caseira constituíam os hábitos alimentares do paciente, o qual estava com vacinação desatualizada, desverminação em dia e parasitado por carrapatos. De ambiente urbano, convivia com mais dois cães e apresentou Erlichiose há quatro anos.

ao exame físico, a mucosa oral estava levemente icterica e os parâmetros vitais estavam sem alterações. Na palpação abdominal foi constatada ascite (Figura 2 e 3). Foi realizada abdominocentese, com o objetivo de aliviar a distensão abdominal e coleta delíquido para análise de líquidos cavitários.



Figura 2 e 3. Ascite em paciente atendido no HV-UEM

Foi solicitado bioquímico sérico, ultrassonografia e análise de líquido abdominal.

Prescreveu-se Cobavital®, 2ml, via oral(VO) a cada 12 horas(BID), por sete dias. Um comprimido de Ursacol® 50mg duas vezes ao dia e 2 comprimidos de Silimarina 90mg, VO duas vezes ao dia. Foi marcado retorno para reavaliação do paciente e avaliação dos resultados laboratoriais.

No bioquímico sérico verificou-se hipoalbuminemia. Já a Transaminase Pirúvica e Fosfatase Alcalina estavam muito acima dos valores de referência. ALT 426U/L (Ref. 10 a 88 U/L) e FA 1.690U/L (Ref. 20 a 150 U/L). O laudo ultrassonográfico apresentou fígado com o tamanho menor que o normal relatado em literatura para a espécie em questão, com ecogenicidade difusamente aumentada, bordos irregulares em todos os lobos hepáticos e grande quantidade de líquido livre no espaço peritoneal, compatível com cirrose hepática e ascite (Figura 4 e 5).





Figura 4 e 5. Exame Ultrassonográfico com evidência de alteração de tamanho, ecogenicidade e bordos irregulares, compatível com cirrose hepática

Com base nos exames solicitados, o diagnóstico foi sugestivo de Cirrose hepática e o protocolo terapêutico instituído foi: meio comprimido de espironolactona 25mg, VO, BID, por seis dias, dois comprimidos de silimarina 90mg, VO, BID e um comprimido de ursacol® 50mg, BID até novas recomendações, constante monitoramento do paciente e estimular a ingestão hídrica.

Após 20 dias de tratamento, o paciente retornou para novas avaliações. No exame físico, todos os parâmetros vitais estavam normais. Foi observado perda de peso, mas ausência de ascite (Figura 6 e 7). Na anamnese, o proprietário relatou que o paciente estava bem ativo, normorexia, normodipsia, normúria e normoquezia.



Figura 6 e 7. Paciente após 20 dias de tratamento com Espironolactona, Ursacol e Silimarina. Evidência de diminuição da ascite

O fígado é um órgão essencial para o organismo e realiza muitas funções de extrema importância para a sobrevivência. Possui grande capacidade de armazenamento, reserva e regeneração (THRALL et al., 2007). A principal função é a detoxificação ou o catabolismo de compostos exógenos e endógenos sendo muitos excretados pela bile (ROTHUIZEN, 2001).

Em doenças hepáticas crônicas a hipoalbuminemia é fator que contribui para a ascite, pois os baixos níveis séricos de albumina levam a uma diminuição na pressão oncótica sanguínea, levando a um acúmulo de líquido na cavidade peritoneal. Quando a ascite é causada por doenças hepáticas é um sinal de processo já crônico e associado à cirrose hepática (TENNANT, 1997). O edema subcutâneo é o acúmulo de líquido fora da cavidade abdominal e está ligado a mesma patogenia da ascite.

A icterícia relaciona-se ao metabolismo e excreção da bilirrubina, ou seja, está intimamente ligada a numerosas doenças hepáticas e não hepáticas. A bilirrubina acumula-se no sangue e migra para os tecidos, como olhos, pele e mucosas, os quais ficam ligeiramente amarelados.

Esses dois sinais clínicos, de icterícia e ascite, foram os quais mais evidenciaram a doença hepática do paciente, citado por SAUNDERS (1998), junto com os exames complementares, como bioquímico sérico e ultrassonografia. Os outros sinais clínicos, de vômito e letargia, são mais inespecíficos e precisaram ser associados a outros achados para conclusão do diagnóstico.

O diagnóstico é feito através de histórico do animal, exame físico, radiografias e ultrassonografias, biópsia hepática (CENTER, 1997), exames laboratoriais como ALT, AST, Fosfatase Alcalina, de concentração de amônia, bilirrubina, proteínas, ácidos biliares, colesterol, testes de coagulação e urinálise (KERR, 2003).

O proprietário não se queixou de quadro hepatopático anterior e negou administração de

medicamentos hepatotóxicos, os quais poderiam levar à doença. Desta forma, os exames complementares foram essenciais na confirmação do diagnóstico, como citado na literatura. O bioquímico sérico revelou alterações hepáticas, como aumento na concentração sérica de ALT, FA e hipoalbuminemia e no exame ultrassonográfico apresentou fígado diminuído de tamanho, com ecogenicidade difusamente aumentada, bordos irregulares em todos os lobos hepáticos e grande quantidade de líquido livre no espaço peritoneal, compatível com cirrose hepática e ascite.

O protocolo terapêutico de escolha foi o recomendado por NELSON & COUTO (2006). Optou-se pelo diurético espironolactona para a ascite, pois é um diurético poupador de potássio. Os outros medicamentos, Silimarina e Ursacol®, são hepatoprotetores e serão ministrados por toda a vida do paciente, uma vez que a cirrose não é reversível e o tratamento, segundo a literatura, consiste em terapia de suporte, incluindo uso de dietas modificadas e medicações específicas administradas para diminuir o processo fibrótico (REIS, 2001) e evitar a encefalopatia hepática. A dieta balanceada para hepatopatas, como citado na literatura, foi sugerida para tratamento, mas não foi possível de ser aplicada nesse relato, pois o proprietário não concordou em fazer.

CONCLUSÃO

É necessária à ciência do proprietário sobre tratar-se de uma doença que não tem cura e este deve estar disposto a zelar pelo paciente para que tenha uma qualidade de vida próxima ao normal. A raça Poodle é predisponente à doenças hepáticas, todavia há dificuldade em estabelecer a causa primordial da lesão hepática por tratar-se de paciente adulto sem histórico relacionado. Os sinais clínicos de ascite e mucosas ictericas foram fundamentais para estabelecer a suspeita clínica, ainda mais quando associados aos sinais inespecíficos.

Deve-se ressaltar a influência dos exames complementares, visto que foram de suma importância

para o fechamento do diagnóstico de cirrose hepática. O tratamento se baseia nos sinais clínicos apresentados pelo paciente, assim como auxílio de protetores hepáticos e uma dieta específica para hepatopata.

REFERÊNCIAS

- BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. 1.ed. São Paulo: Roca, 1998. cap.8, p.812-856.
- CENTER, S.A., HORNBUCKLE, W.E. O fígado e o pâncreas. In: HOSKINS, J.D **Pediatria Veterinária, cães e gatos do nascimento aos seis meses**. 2.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. cap. 11, p.235-256.
- CENTER, S. A. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das afecções hepatobiliares. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. Ed. São Paulo: Manole, 1997. 2 v., p. 1745-1816.
- ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. v.2, cap.106, p.1745-1899.
- GANONG, W. F. **Fisiologia médica**. 22 ed. São Paulo: MacGraw-Hill; 2007.
- HUGHES, D.; KING, L. G. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Pennsylvania, v.25, n.2, 1995.
- JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6.ed. São Paulo: Editora Manole, 2000. p.423-514.
- KEALY, J. K., McALLISTER, H. O Fígado. **Radiologia e Ultra-sonografia do Cão e do Gato**. 3ª Ed. São Paulo: Manole, 2005. p.31-39.
- KELLY W.R. Liver and biliary system. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. **Pathology of Domestic Animals**. 4.ed. San Diego: Academic Press, 1993. v.2, p. 319-406.
- MACLACHLAN, N. J., CULLEN, J. M. Fígado, Sistema Biliar e Pâncreas Exócrino. In: CARLTON, W. W., McGAVIN, M. D. **Patologia Veterinária Especial de Thonson**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. cap.2. p.95-131.
- NELSON, R. W.; COUTO, C.G. **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. **Ultrassom diagnóstico em pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2004. p.95-130.
- REIS KAA, ROQUETE MLV, PENNA FJ. **Esteatohepatite não alcoólica na infância e adolescência: revisão**. *Pediatria*. 2001;23(4):329-39.
- Rev. Ciên. Vet. Saúde Públ., v. 1, n. 1, p. 008-014, 2014*

ROTHUIZEN, J. Hepatopatias e doenças do trato biliar. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina de pequenos animais**. São Paulo; Roca, 2001. P. 444-448.

TENNANT, B. C. Hepatic Function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. C. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997, cap.13.

THRALL, M. A. *et al.* **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007.

TILLEY, L.P.; SMITH, F.W.K. **Consulta veterinária em 5 minutos**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2008.

WATSON, P. J.; BUNCH, S. E. Distúrbios hepatobiliares e do pâncreas exócrino. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 485-608.

WEBSTER CRL, COOPER J. **Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and feline hepatobiliary disease**. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2009;39(3):631-52.

WEBSTER, R.L. Diagnóstico laboratorial, de Doenças Hepatobiliares. In: ETTINGER, S. J. FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 5ª. ed. São Paulo : Guanabara Koogan, 2004v. 2, p. 1348-1364.