



## Fígado

O fígado é um órgão essencial para o organismo, pois além de ser a maior glândula isolada do corpo, realiza muitas funções secretórias e excretórias importantes.

Possui grande capacidade de reserva e regeneração devido ao potencial mitótico dos hepatócitos que é mantido durante toda a vida do organismo. As enfermidades hepáticas são comuns em cães e gatos. Uma doença hepática ocorre quando há lesão de hepatócitos, quando há colestase ou mesmo quando há uma associação dos dois quadros.

### Funções do fígado

#### A) Síntese

Os hepatócitos sintetizam albumina, aminoácidos não-essenciais, fibrinogênio,  $\alpha$  e  $\beta$ -globulinas, lipoproteínas e colesterol, vitaminas A, D, K, complexo B e todos os fatores de coagulação, exceto o fator VIII e do Cálcio.

#### B) Armazenamento

O glicogênio é armazenado nos hepatócitos e a liberação de glicose ocorre em casos de demanda somática. Da mesma forma que ocorre com os estoques lipídicos do fígado.

As vitaminas A, D, K e complexo B além de serem sintetizadas, também são armazenadas. Não parece haver armazenamento de proteínas no fígado. Elas são secretadas à medida que são sintetizadas.

#### C) Secreção e Excreção

As funções excretoras do fígado estão relacionadas à síntese e secreção de substâncias que são lançadas à bile. Esta é constituída por sais biliares, colesterol, gorduras, fosfolipídeos, eletrólitos e outros componentes.

A bilirrubina é derivada do metabolismo da hemoglobina e forma a porção pigmentada das secreções exócrinas dos hepatócitos.

#### D) Biotransformação

Muitos compostos como hormônios, metabólitos, toxinas, drogas, sofrem a ação do fígado, que altera sua toxicidade, reduzindo sua atividade e os eliminando. Esse processo ocorre nos hepatócitos.

#### E) Metabolismo

O fígado participa dos metabolismos de carboidratos, proteínas e lipídios.

#### F) Hematopoiese

Embora seja uma função durante a vida fetal, esse potencial é mantido no adulto.

### **Avaliação da Função Hepática**

Por ser um órgão de diversas funções metabólicas, qualquer avaliação do seu estado funcional será dependente da sua habilidade em executar uma função metabólica

específica. Por isso muitos testes foram planejados para a detecção das alterações da função hepática:

Testes indicativos de:

1- Extravasamento hepatocelular:

**Alanina aminotransferase (ALT)**

É hepato-específica em cães e gatos, presente no citoplasma dos hepatócitos. O aumento da atividade sérica dessa enzima indica uma lesão celular ocorrendo a liberação desta para a circulação. Animais com cirrose ou neoplasias podem apresentar valores normais de ALT. Aumentos marcantes na atividade da ALT são observados em hepatites tóxicas ou infecciosas, necrose celular, congestão hepática, colangites e colangiohepatites. Devido a proximidade do pâncreas com o fígado, eventualmente as pancreatites podem induzir um dano mecânico no fígado promovendo a elevação da enzima.

Outras causas de aumento da atividade da ALT são: hemólise da amostra e administração de determinadas drogas. A redução da ALT não possui significado clínico.

**Aspartato aminotransferase (AST)**

Pouco valor diagnóstico em cães e gatos devido as reduzidas concentrações. Nestas espécies, a AST localiza-se na mitocôndria do hepatócito, então sua elevação está relacionada a severidade da agressão hepática.

Tecido muscular e os eritrócitos possuem quantidades significativas de AST. Exercícios intensos e necrose muscular podem elevar a atividade de AST. Nesses casos, o ideal é a realização também da dosagem da creatina fosfoquinase (CK), que é específica para lesões musculares.

Hemólise e administração de drogas hepatotóxicas também aumentam os níveis de AST.

2- Indução na resposta à colestase ou drogas:

**Fosfatase Alcalina (FA)**

Pode ser encontrada, principalmente em tecido ósseo, sistema hepato-biliar e mucosa gastro intestinal.

Seu aumento está relacionado a doenças que lesem os ductos hepáticos mas também por atividade das isoenzimas extra-hepáticas, como a isoenzima esteroideal induzida por corticóide.

Gatos possuem menor quantidade de FA hepatocelular e por isso, qualquer elevação de sua atividade é significativa.

Nos cães observa-se aumento da FA nas doenças hepatobiliares, hiperadrenocorticismo, uso de corticóides e anticonvulsivantes, e fraturas.

Hemólise e crescimento ósseo também elevam FA.

Em eqüinos e bovinos, existe muita variação no seu nível sérico, por isso é necessário a realização de outros testes como GGT e bilirrubinas.

**Gama Glutamil transferase (GGT)**

Presente na membrana dos hepatócitos, rins e pâncreas. Sua alteração está relacionada com lesões hepatobiliares ou indução por corticóides e anticonvulsivantes. A grande vantagem sobre a FA é não sofrer elevação com o aumento da atividade osteoblástica. Mais sensível em gatos e eqüinos.

Testes relacionados à entrada, conjugação e secreção hepática:

**Bilirrubina**

É formada através da degradação da hemoglobina resultante da destruição de hemácias velhas.

A bilirrubina liberada no plasma é ligada à albumina para o transporte até as células hepáticas, onde é conjugada em ácido glicurônico pela enzima glicuronil transferase. A bilirrubina conjugada é normalmente secretada através dos canalículos biliares e excretada pela bile na luz intestinal.

A hiperbilirrubinemia pode ocorrer por vários fatores como hemólise exacerbada, insuficiência hepática e colestase. Quando não eliminada, ocorre seu acúmulo e conseqüentemente a sua impregnação nas mucosas levando ao quadro de icterícia.

### **Ácidos biliares**

São produzidos e conjugados no fígado, a partir do colesterol, secretados nos ductos biliares e armazenados na vesícula biliar. Por ocasião das refeições ocorre a contração da vesícula biliar, resultando na liberação dos ácidos biliares para os intestinos, onde atuarão facilitando a digestão e absorção de lipídeos.

Qualquer distúrbio envolvendo componentes estruturais do fígado pode causar o escape de ácidos biliares para a circulação periférica.

Nos cães e gatos em jejum, os ácidos biliares aumentados no soro são indicadores de doenças hepatobiliares.

Testes relacionados com o "clearance" portal:

#### **Ácidos biliares**

Já descrito anteriormente.

#### **Amônia**

No fígado, a amônia é metabolizada em uréia sendo esta eliminada pela urina. Com o órgão lesado, não ocorre essa transformação havendo acúmulo de amônia na circulação e conseqüentemente levando à lesão no sistema nervoso central, já que ela é extremamente tóxica.

Na urina podemos encontrar o cristal de biurato de amônio, devido a alta concentração de amônia.

A hiperamoniemia pode ocorrer nos casos de desvio portossistêmico e insuficiência hepática.

Testes relacionados com a síntese hepática:

#### **Albumina**

É a mais abundante das proteínas séricas. Ela é sintetizada no fígado e é responsável por 75% da atividade osmótica do plasma, portanto quando sua concentração está baixa ocorre extravasamento de líquidos por perda da pressão osmótica, causando ascite e edemas.

Hipoproteinemia associadas a doenças hepáticas está associada com a diminuição da produção de albumina.

#### **Glicose**

O fígado está envolvido na glicogenólise e gliconeogênese. A glicose é absorvida no intestino delgado e é transportada através do sistema porta chegando aos hepatócitos que transformam glicose em glicogênio mantendo assim o seu nível ideal no sangue. É preciso perda de 75% da massa hepática funcional para que ocorra hipoglicemia.

#### **Colesterol**

É produzido no fígado, ocorrendo elevação de seus valores nas doenças hepatobiliares e obstruções biliares. A hipocolesterolemia acontece somente nas

doenças hepática crônica e severa e também nos casos de shunt portosistêmico e nas insuficiências hepáticas.

### Uréia

É sintetizada pelo fígado a partir de precursores, vindos da circulação portal e resultantes da proteína ingerida pelo animal. Valores reduzidos de uréia são conseqüentes de menor produção hepática, dietas hipoprotéicas ou maior excreção em casos de poliúria e polidipsia.

### **Hepatopatias que podem levar a uma disfunção hepática:**

- **Hepatite Crônica**

Hepatite crônica pode ocorrer devido a processos infecciosos, administração de drogas como anticonvulsivantes e processos imunomediados. O processo patológico começa com necrose, seguida de processo inflamatório com infiltração de linfócitos e macrófagos que pode evoluir para fibrose hepática e cirrose.

A hepatite crônica pode ser causada por distúrbios hereditários que acarretam acúmulo de cobre no fígado em raças como West Highland White Terrier e Bedlington Terrier. Há relatos de casos de hepatite crônica em cães da raça Labrador Retriever, que pode progredir para uma insuficiência hepática; e acredita-se que esta raça possua uma predisposição genética para hepatite crônica (Outras raças como Doberman Pinscher, Skye Terrier e Cocker Spaniel também possuem predisposição hereditária para hepatite crônica).

- **Fibrose e cirrose hepática**

A evolução do quadro de uma inflamação ou necrose no fígado pode ser a causa de fibrose hepática severa, a qual pode levar a formação de pequenos ou grandes nódulos regenerativos limitados por tecido fibroso. Quando isso ocorre usa-se o termo cirrose hepática a qual é considerada um estágio final de doença hepática. A cirrose hepática grave e avançada gera perda de função no fígado dos animais afetados tornando evidente a insuficiência hepática.

- **Insuficiência hepática por cobre**

O cobre é um metal necessário para vários processos metabólicos do organismo. Após a refeição, o cobre é absorvido pelas membranas das células epiteliais do estômago e intestino delgado, passando para a circulação portal. Depois é capturado pelos hepatócitos no fígado e secretado pela bile, ou pode ser transportado com a ceruloplasmina para os tecidos periféricos. O fígado é o maior órgão de reserva de cobre do organismo. Um acúmulo excessivo de cobre no fígado pode ocorrer por disfunções na absorção, no armazenamento, ou na secreção deste metal.

Muitas rações comerciais para cães possuem excesso de cobre em sua composição e, se houver uma anormalidade na absorção intestinal do cobre pode levar a um acúmulo hepático excessivo nestes animais.

Outra maneira de acúmulo de cobre é uma diminuição na secreção biliar devido a uma colestase causada por exemplo por hepatite crônica ou colangite.

Há também um processo de acúmulo de cobre causado por uma doença primária chamada hepatopatia por acúmulo de cobre que é descrita em cães da raça Bedlington Terrier. Acredita-se que esta doença seja causada por um defeito autossômico recessivo no metabolismo do cobre nesta raça.

Animais afetados podem sofrer morte súbita devido a uma necrose hepática aguda, ou sofrer uma hepatite crônica que progride para uma cirrose hepática.

### **Sinais**

Os sinais, na insuficiência hepática aguda, ocorrem de maneira súbita e inclui anorexia, depressão, vômito, diarreia, desidratação, icterícia, melena, hepatomegalia, dor abdominal em região hepática. Devido à enorme capacidade de regeneração do fígado, ele pode se recuperar mesmo se as injúrias hepáticas agudas destruírem grande parte de sua massa hepatocelular. Doenças hepáticas crônicas e progressivas são mais comuns em cães, e um sinal comum é a inflamação de moderada a grave, além de diversos graus de fibrose, cirrose e necrose de hepatócitos. Na insuficiência hepática crônica, os animais podem apresentar-se assintomáticos no início, ou com leve letargia, perda de apetite e de peso e vômitos e diarreia esporádicos. Em estágios mais avançados ocorre poliúria, polidipsia, ascite, icterícia, sinais de encefalopatia hepática como cegueira intermitente, apoiar de cabeça em locais fixos, estupor, convulsões e coma.

### **Manifestações Clínicas da hepatopatia:**

As manifestações clínicas da doença hepática são diretamente atribuídas às alterações funcionais metabólicas, excretórias, digestórias e de síntese hepáticas.

- **Encefalopatia Hepática**

A encefalopatia hepática é uma síndrome caracterizada por distúrbios da função cerebral que ocorrem devido a alterações na função hepática. Os sinais são variações de comportamento como letargia e estupor, comportamentos bizarros, convulsões e coma que é denominado coma hepático.

Uma das funções do fígado é a síntese de uréia a partir da amônia. A amônia está presente normalmente na corrente sanguínea, sendo que no sangue venoso portal, sua concentração pode ser até cinco vezes maior do que a da corrente sanguínea sistêmica. A maior parte desta amônia da veia porta hepática é removida pelo fígado para formar a uréia e apenas uma pequena parte passa para a circulação sistêmica. Na insuficiência hepática a síntese de uréia é prejudicada e a concentração de amônia circulante aumenta.

Como a amônia possui propriedades neurotóxicas, sua alta concentração no sangue circulante causa os efeitos neurotóxicos com sinais neurológicos.

Cães com shunt vascular portossistêmico congênito ou adquirido apresentam a encefalopatia hepática como principal efeito deste problema.

O desvio portossistêmico priva o fígado de substâncias hepatotróficas, o que leva a atrofia e insuficiência hepática. Com o desvio vascular o sangue passa da veia porta diretamente para a circulação sistêmica e não sofre detoxificação pelo fígado, levando à encefalopatia hepática.

- **Icterícia**

A icterícia como sinal clínico, ocorre quando o pigmento amarelo bilirrubina acumula-se no plasma e em outros tecidos, levando a uma coloração amarelada dos tecidos e mucosas. A correlação entre a concentração de bilirrubina no plasma e o grau clínico da icterícia nem sempre é exata, pois muitas vezes o aumento dos valores de bilirrubina plasmática está presente por alguns dias antes do aparecimento da icterícia.

Em cães e gatos é comum icterícia em doenças hemolíticas, disfunções hepatocelulares e obstrução de ducto biliar extrahepático.

Em cães, quando há oclusão do ducto biliar principal, a

icterícia é observada rapidamente. Primeiramente observa-se hiperbilirrubinemia dentro de doze horas e após três dias a icterícia torna-se nítida. Em animais com hepatopatia crônica a icterícia pode demonstrar uma deterioração da função hepática.

- **Ascite**

Ascite ocorre quando existe acúmulo de líquido na cavidade peritoneal. 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.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da insuficiência hepática é obtido através do histórico detalhado do animal, sinais e sintomas, exame físico, exames de imagem como radiografias e ultra-sonografias, onde o fígado se encontra diminuído em tamanho nos processos crônicos, e achados laboratoriais, tais como aumento de ALT, fosfatase alcalina, amônia e ácidos biliares, testes de coagulação anormais, aumento de bilirrubina sérica.

A função de síntese do fígado pode ser avaliada pela albumina, colesterol e uréia nitrogenada e a capacidade do fígado de excretar substâncias tóxicas da circulação é avaliada através da bilirrubina e amônia. Se houver diminuição dos valores das substâncias sintetizadas pelo fígado e aumento das excretadas seria um sinal de insuficiência hepática. Deve-se lembrar sempre que em animais desidratados ocorre hemoconcentração e aumento de valores séricos de albumina, uréia nitrogenada e colesterol.

#### *Referencia bibliográfica*

- MORIM, D.F. Hepatopatias e e Insuficiência Hepática, INSTITUTO QUALITTAS DE PÓS GRADUAÇÃO CURSO DE CLÍNICA MÉDICA E CIRÚRGICA DE PEQUENOS ANIMAIS, 2008. Disponível em: <<http://qualittas.com.br/uploads/documentos/Hepatopatias>>. Acesso em 18 de set. 2012.
- REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA – ISSN: 1679-7353. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional. Ano VII – Número 13 – Julho de 2009 – Periódicos Semestral. HEPATOPATIAS EM CÃES: RELATO DE CINCO CASOS CLÍNICOS.