

LEONARDO PINFILDI

***PATOGENIAS E TRATAMENTOS NA
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA EM CÃES***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
"Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor: *Prof. Ass. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado*

Botucatu
2010

LEONARDO PINFILDI

***PATOGENIAS E TRATAMENTOS NA
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA EM CÃES***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Área de concentração: Clínica de pequenos animais

Preceptor: *Prof. Ass. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado*

Coordenador de estágios: *Profa. Ass. Dra. Vania Maria de Vasconcelos
Machado*

Botucatu
2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Pinfildi, Leonardo.

Patogenias e tratamentos da insuficiência hepática em cães /
Leonardo Pinfildi - Botucatu, 2010

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biológicas)
- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade
Estadual Paulista, 2010

Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado

Capes: 50500007

1. Fígado - Insuficiência. 2. Fígado – Doenças – Tratamento. 3.
Cão.

Palavras-chave: Cães; Fígado; Insuficiência hepática; Tratamentos.

Resumo

O fígado possui diversas funções biológicas que contribuem para o correto funcionamento do organismo. A insuficiência hepática consiste na perda dessas funções, levando ao aparecimento de complicações que agravam o quadro clínico geral do paciente. Esta revisão mostra as principais complicações da insuficiência hepática, explicando suas patogenias e as possíveis formas de tratamento, na tentativa de melhorar a qualidade de vida do paciente durante o tratamento da patologia causadora da insuficiência hepática.

Palavras-chave: fígado, patogenia, insuficiência hepática, complicações hepáticas, tratamentos.

Abstract

The liver has many biological functions that contribute to the proper functioning of the organism. Liver failure is the loss of these functions, leading to the appearance of complications that worsen the general clinical condition of the patient. This review shows the main complications of liver failure, explaining their pathogenesis and the possible forms of treatment in an attempt to improve the quality of life of patients during treatment of the disease that causes liver failure.

Key-words: liver, pathogenesis, hepatic failure, hepatic complications, treatments.

Sumário

FOLHA DE ROSTO.....	2
FICHA CATALOGRÁFICA.....	3
RESUMO.....	4
<i>ABSTRACT</i>	4
1 INTRODUÇÃO.....	6
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1 MANEJO DIETÉTICO.....	7
2.2 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	9
2.3 ASCITE.....	12
2.4 COAGULOPATIAS.....	14
2.5 COMPLICAÇÕES GASTRINTESTINAIS.....	15
2.6 FLUIDOTERAPIA.....	17
2.7 SEPSE.....	18
2.8 TRATAMENTOS AUXILIARES.....	19
3 CONCLUSÃO.....	21
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

1. Introdução

A insuficiência hepática é definida como a perda da capacidade do fígado de realizar suas funções biológicas, acarretando diversas consequências. Há diversas doenças que podem levar ao desenvolvimento de insuficiência hepática e causar quadros agudos ou crônicos, conforme o tempo de aparecimento da enfermidade. A etiologia das doenças que levam à insuficiência hepática é muito variada, mas no geral esta relacionada com causas infecciosas, congênitas, secundárias às doenças endócrinas, autoimunes, tóxicas, iatrogênicas e idiopáticas. As principais causas de insuficiência hepática nos cães são: leptospirose; hepatite viral canina; hepatites medicamentosas por uso de anticonvulsivantes, quimioterápicos, anti-helmínticos e glicocorticoides; desvio portossistêmico congênito; intoxicação por cobre, toxinas de plantas, pesticidas e herbicidas; doenças biliares obstrutivas, neoplasias e causas idiopáticas.

O prognóstico varia conforme a causa da doença hepática, sendo a insuficiência hepática crônica um quadro quase sempre irreversível.

Os principais sinais clínicos que ocorrem na doença hepática são: anorexia, vômitos, diarreia, polidipsia associada à poliúria, perda de peso, icterícia, hemorragias e distensão abdominal (ascite), sendo todos esses inespecíficos, necessitando de exames complementares para diagnóstico. Para chegar ao diagnóstico da insuficiência hepática e de sua causa é necessária a realização de exames como hemograma, dosagem de enzimas hepáticas, urinálise, radiografia, ultrassonografia, biópsia hepática e outros exames auxiliares.

A evolução da insuficiência hepática leva ao aparecimento de diversas complicações devido à incapacidade funcional do fígado. As principais complicações são encefalopatia hepática, ascite, coagulopatias, úlceras gastrintestinais e sepse, sendo que o aparecimento e intensidade dessas complicações variam conforme a etiologia da afecção hepática. Neste trabalho, serão abordados a patogenia e o tratamento suporte das complicações que ocorrem devido à insuficiência hepática, que deve ser feito em conjunto com o tratamento da causa primária da hepatopatia, possibilitando a recuperação e regeneração hepáticas, propiciando a melhora do quadro clínico ou a cura do paciente.

2. Revisão de literatura

2.1. Manejo dietético

A modificação na dieta constitui a primeira medida a ser tomada em um paciente com insuficiência hepática e deve ser realizada juntamente com o tratamento-suporte, até que o fígado restabeleça sua função normal (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

Não existe uma dieta completamente ideal para o paciente com insuficiência hepática, devendo ser realizadas modificações conforme o aparecimento de complicações (encefalopatia hepática, hipoproteinemia, ascite, etc). A dieta do hepatopata deve ter altas digestibilidade e densidade calórica, ser palatável, ter altos níveis de fibras solúveis e ser rica em proteínas de alto valor biológico. Para isso, podem-se usar dietas caseiras com ingredientes compatíveis com as características da dieta do hepatopata, ou utilizar as rações terapêuticas comerciais específicas para doentes hepáticos (NELSON & COUTO, 2006).

Adiante são descritas as características gerais dos componentes da dieta do paciente com função hepática comprometida.

2.1.1. Proteína

A proteína constitui o ponto principal na nutrição do paciente hepático, pois seu excesso pode desencadear a encefalopatia hepática e sua deficiência pode gerar hipoalbuminemia (NELSON & COUTO, 2006). A proteína dietética deve ser altamente digestível e de alto valor biológico para minimizar a quantidade de resíduos nitrogenados disponíveis para bactérias do cólon (BIRCHARD & SHERDING, 2008). Dessa maneira, carne de peixe ou de frango sem pele, queijo de soja (tofu) e derivados lácteos (queijo *cottage* e ricota, por exemplo) são adequados para a maioria dos pacientes, devendo-se evitar o consumo de carnes vermelhas. A quantidade recomendada na dieta para cães com insuficiência hepática é de 2 - 2,5 g/kg/dia de proteína de alto valor biológico. Deve-se evitar ao máximo a restrição de proteína, pois ela é o nutriente com papel mais importante na regeneração hepática, além do fato que sua deficiência agrava a hipoalbuminemia e pode provocar ascite (BRUNETTO, M.A. *et al.*, 2007).

2.1.2. Carboidrato

O carboidrato é o componente na dieta que deve ser aumentado para se conseguir maior densidade calórica (GULFORD, W.G. *et al.*,2000). Devem ser utilizados carboidratos de fácil digestão como arroz e massas, que constituem uma boa fonte de energia, evita que ocorra o catabolismo de proteínas musculares e proporciona uma redução de proteína na dieta para produção de energia. A quantidade de carboidrato recomendada na dieta é de 5 - 8 g/kg/dia (BRUNETTO, M.A. *et al.*,2007).

2.1.3. Lipídios

A quantidade de lipídios deve ser moderada, ou seja, não deve ser suplementada nem restrita (BIRCHARD & SHERDING, 2008). A quantidade de lipídios influencia diretamente na palatabilidade da dieta, devendo ser realizada a restrição apenas diante de quadros evidentes de esteatorréia. A suplementação excessiva de lipídios na dieta pode levar ao desencadeamento de encefalopatia hepática devido à atividade neurotóxica de alguns ácidos graxos. A quantidade de lipídios pode ser 2 – 3 g/kg/dia se a quantidade de proteína e carboidrato estiverem adequadas (BRUNETTO, M.A. *et al.*,2007).

2.1.4. Vitaminas e minerais

A deficiência de vitaminas é comum em cães com insuficiência hepática devido à baixa ingestão alimentar, má absorção e demanda aumentada (NELSON & COUTO, 2006). A necessidade de suplementação é maior para vitaminas hidrossolúveis do que para as lipossolúveis. Suplementação de vitaminas do complexo B é necessária quando o paciente não está se alimentando corretamente, pois essas vitaminas colaboraram no processo de regeneração celular. A vitamina E é importante e deve ser suplementada pois tem efeito antioxidante, sendo utilizada na dose de 500 mg/dia. A suplementação de vitamina K, na dose de 1-3 mg/kg/dia, deve ser feita quando há presença de colestase crônica, com tendência a hemorragias (BIRCHARD & SHERDING, 2008). Há evidências de que haja uma alta ocorrência de deficiência de zinco na doença hepática, o que poderia influenciar no metabolismo de amônia sob várias formas, alterando os neurotransmissores cerebrais, aumentando a síntese de amônia através do músculo e reduzindo a síntese de ureia. A suplementação de zinco deve ser feita na dose de 3 mg/dia, na forma de gluconato de zinco, ou na dose de 2 mg/kg/dia, na forma de sulfato de zinco (BRUNETTO, M.A. *et al.*,2007).

2.2. Encefalopatia hepática

2.2.1. Patogenia

A encefalopatia hepática (EH) é um distúrbio metabólico secundário que aparece como complicação em cães com doença hepática grave, principalmente desvios portossistêmicos, insuficiência hepática e cirrose. A fisiopatologia da EH em cães ainda não foi completamente elucidada, mas é considerada como multifatorial (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

O fígado possui grande importância na homeostase do organismo, metabolizando diversas substâncias potencialmente neurotóxicas e mantendo suas concentrações sistêmicas baixas. No caso da insuficiência hepática, essas toxinas, produzidas no cólon mediante à ação das bactérias em vários substratos, alcançam alta concentração na circulação sistêmica e no sistema nervoso central (SNC), resultando em encefalopatia hepática. Dentre outros fatores contribuintes para o desenvolvimento da encefalopatia hepática estão: alterações na barreira hematoencefálica, desequilíbrio de neurotransmissores, azotemia, hipóxia, desequilíbrios eletrolíticos, hipoglicemia, alcalose, hipovolemia, hipocalemia, endoparasitoses, úlceras gastrintestinais e a ingestão de uma refeição com alto teor protéico, pois a proteína é um substrato para toxinas, como amônia e mercaptanos (DUARTE & USHIKOSHI, 2007).

Os sinais clínicos de encefalopatia hepática incluem depressão, salivação excessiva, alterações de comportamento, alteração no nível de consciência, distúrbios motores, convulsões e coma (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

2.2.2. Dieta

O primeiro ponto a ser considerado no tratamento da encefalopatia hepática é o manejo dietético (DUARTE & USHIKOSHI, 2007). A dieta ideal para o tratamento da EH deve ser baseada, primeiramente, em carboidratos como fontes de energia; usar proteínas altamente digestíveis, de alto valor biológico; conter baixos níveis de aminoácidos aromáticos de cadeia ramificada e arginina; ter quantidade normal de gordura (nem restringir, nem suplementar); ter adequada concentração de vitaminas e ser suplementada com potássio, cálcio e zinco (NELSON & COUTO, 2006). Outros detalhes da alimentação são explicados na seção referente ao manejo dietético do paciente com insuficiência hepática.

2.2.3. Lactulose

A lactulose é um açúcar dissacarídeo que contém uma molécula de frutose e uma molécula de galactose. Produz efeito laxativo devido à atividade osmótica no cólon. Por ser um açúcar não absorvido, retém a água no intestino após administração oral por meio de um efeito osmótico (PAPICH, 2009).

O uso da lactulose deve ser instituído no tratamento do animal com EH crônica, associado ao manejo dietético, com a intenção de reduzir ou cessar os sinais clínicos (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

Devido a suas características, a lactulose apresenta os seguintes benefícios para o paciente com EH: acidificação do conteúdo intestinal para capturar o amônio e evitar a formação de amônia, promover a diarreia osmótica, e, como se trata de um carboidrato, fornece um substrato não protéico para as bactérias, as quais diminuem a formação de amônia (NELSON & COUTO, 2006).

A dose da lactulose deve ser ajustada de modo que provoque a defecação duas a três vezes por dia com consistência pastosa. A superdosagem pode gerar quadros de diarreia aquosa, flatulências, desidratação e perda de eletrólitos (DUARTE & USHIKOSHI, 2007).

2.2.4. Antibióticos

A antibioticoterapia pode ser instituída com o intuito de prevenir a formação e absorção de toxinas entéricas ou associada ao manejo dietético e a lactulose, quando esses não são eficazes isoladamente (NELSON & COUTO, 2006).

O objetivo do uso de antibióticos é alterar a população de bactérias produtoras de urease no cólon e, assim, reduzir a conversão de uréia em amônia (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

Além disso, os antibióticos podem ser usados na intenção de prevenir endotoxemias, infecções e septicemias, relatadas como complicações em pacientes humanos e animais com doença hepática (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

Os antibióticos mais indicados em pacientes com EH são metronidazol e amoxicilina, drogas efetivas para microorganismos anaeróbios, e o sulfato de neomicina, atuando contra microorganismos gram negativos, redutores de uréia. Há poucos efeitos adversos pelo uso prolongado da neomicina, embora nefrotoxicidade e má absorção tenham sido relatadas em algumas ocasiões. É administrada a menor dose de metronidazol para evitar

a neurotoxicidade como um potencial efeito adverso da excreção hepática retardada (GULFORD, W.G. *et al.*2000).

2.2.5 Encefalopatia hepática aguda

A EH aguda é uma emergência médica que requer os mesmos tratamentos básicos da EH crônica, mas com maior agressividade (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

A primeira medida a ser adotada na crise é não fornecer nada por via oral, mantendo o animal em jejum até a completa recuperação. Deve ser instituída a fluidoterapia intravenosa para reposição de perdas, expansão do volume e sua manutenção. Vários fluidos podem ser utilizados, sendo que a literatura sugere solução de salina a 0,45% em dextrose a 2,5% como escolha empírica, adicionando potássio de acordo com a concentração sérica, ou dose empírica de 20mEq KCl/L de fluido (NELSON & COUTO, 2006). Devem ser evitados fluidos que contenham lactato, que é convertido em bicarbonato, pois soluções alcalinizantes podem precipitar ou piorar a EH, por promover a formação de mais amônia na forma prontamente difusível (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

Enemas aquecidos devem ser feitos na tentativa de remover os conteúdos do cólon e prevenir a absorção intestinal de encefalotoxinas. Podem ser usadas no enema: água, solução salina isotônica ou Ringer lactato, sempre aquecidas, para evitar a hipotermia e realizadas até três vezes ao dia. Ainda, lactulose, iodo povidona e sulfato de neomicina podem ser associadas ao enema (DUARTE & USHIKOSHI,2007).

Em caso de convulsões, o fármaco de escolha é o diazepam, usando-se o fenobarbital apenas como último recurso, considerando seu metabolismo hepático e a possibilidade de agravar os sinais clínicos. Em caso de suspeita de edema cerebral, o tratamento com diuréticos, como a furosemida e o manitol, deve ser realizado com cuidado, a fim de evitar a desidratação e consequente concentração da amônia na circulação (ANDRADE, S. F.,2002)

2.2.6. Controle de fatores precipitantes

Algumas condições podem predispor ao desenvolvimento da EH e devem ser controladas e corrigidas quando detectadas, são elas: desidratação e azotemia (devido ao aumento da recirculação entero-hepática da ureia); hipocalemia e alcalose metabólica (potencializam a conversão do íon amônio em amônia); hipoglicemia (potencializa a atividade e produção de outras neurotoxinas); úlceras e hemorragias gastrintestinais (são fonte de

nitrogênio para formação de amônia no intestino); endoparasitoses (podem provocar sangramentos); transfusões com sangue estocado (quando armazenado, o sangue tem um aumento na concentração de amônia) e dietas ricas em proteínas (DUARTE & USHIKOSHI,2007).

Deve-se atentar ao uso de fármacos em geral, principalmente daqueles que necessitem de metabolismo hepático, pois podem agravar o quadro de encefalopatia. O uso de analgésicos, tranquilizantes, sedativos, anestésicos e diuréticos deve ser feito sempre com critério e cautela (ANDRADE, S. F.,2002).

Tabela 1 – Fármacos utilizados na encefalopatia hepática

<i>Fármacos</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Frequência</i>	<i>Via de administração</i>
Lactulose	2,5 – 15 mL	Cada 8 horas	Oral
Metronidazol	7,5 mg/kg	Cada 12 horas	Oral
Amoxicilina	22 mg/kg	Cada 12 horas	Oral
Sulfato de neomicina	20 mg/kg	Cada 8 horas	Oral
Diazepam	0,5 mg/kg	-	Intravenosa

Fonte: PAPICH, 2009

2.3. Ascite

2.3.1. Patogenia

A ascite é uma complicação comum em pacientes com insuficiência hepática e consiste no acúmulo de líquido no espaço peritonial (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

Em cães com insuficiência hepática, o aumento da pressão hidrostática é observado juntamente com outros mecanismos de retenção de sódio, como o aumento na secreção de aldosterona e a redução na eliminação renal de sódio. Outro fator contribuinte é a redução da pressão oncótica, devido à hipoalbuminemia que ocorre pela diminuição da síntese hepática de albumina (NELSON & COUTO, 2006)..

Resumindo, a ascite no paciente com insuficiência hepática está relacionada com a hipertensão portal hepática, retenção renal de sódio e água e hipoalbuminemia (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

A distensão exacerbada do abdômen piora a qualidade de vida, pois dificulta a locomoção, o repouso e a respiração do animal. O aumento da pressão intra-abdominal gera um aumento na pressão venosa portal, que pode causar hemorragias gastrintestinais,

enteropatia por perda de proteína, esteatorréia, azotemia e redução na função cardíaca devido ao efeito negativo sobre a hemodinâmica (GULFORD, W.G. *et al.*, 2007).

2.3.2. Dieta

A primeira medida a ser tomada para o tratamento da ascite é a redução da quantidade de sódio na dieta, associada a uma restrição de movimento do animal, que diminui a pressão venosa e a atividade metabólica hepática. A redução de sódio deve ser feita gradualmente até que se atinjam níveis de sódio entre 0,1% e 0,3%, podendo ser utilizadas as rações de linhas terapêuticas (para hepatopatas ou cardiopatas) ou dieta caseira (com pouco sal). (NELSON & COUTO, 2006). Deve-se evitar uma dieta com restrição total de sódio, o que levaria a quadros de hiponatremia, hipovolemia, redução da perfusão renal e azotemia (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

2.3.3. Diuréticos

A terapia com diuréticos deve ser iniciada de cinco a sete dias após a modificação da dieta, caso esta, isoladamente, seja insuficiente para evitar o aparecimento de ascite. A primeira escolha nesse caso é a espironolactona, um diurético poupador de potássio, que interfere na reabsorção do sódio no túbulo contorcido distal por inibição competitiva da ação da aldosterona, ligando-se diretamente ao receptor da mesma (PAPICH, 2009). A dose da espironolactona pode ser dobrada caso a dose inicial seja ineficiente, ou pode-se administrar em conjunto com o tratamento um diurético de alça, como a furosemida. Os diuréticos podem ser utilizados diariamente e devem ser suspensos assim que a ascite desapareça. Os diuréticos devem ser utilizados com cautela, pois podem provocar quadros de desidratação, hipovolemia, hipocalemia, alcalose e azotemia (principalmente a furosemida), precipitando ou agravando sinais clínicos de encefalopatia hepática (NELSON & COUTO, 2006).

2.3.4. Abdominocentese

A abdominocentese é reservada para pacientes refratários à manipulação dietética e ao uso de diuréticos ou para aliviar a distensão abdominal quando esta causa dispnéia, desconforto ou dor no paciente (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

A abdominocentese deve ser evitada sempre que possível, pois pode desencadear complicações como desidratação, hipoproteïnemia e peritonite. Transfusões de plasma ou coloides podem ser empregadas em pacientes com hipoalbuminemia após a

abdominocentese, visando a aumentar a pressão coloidal plasmática e a diminuir o fluxo de fluidos para o espaço extravascular, evitando, assim, a recidiva da ascite (GULFORD, W.G. *et al.*,2000).

Tabela 2 – Diuréticos usados em cães com insuficiência hepática

<i>Diuréticos</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Frequência</i>	<i>Via de administração</i>
Espironolactona (dose inicial)	0,5 – 1 mg/kg	Cada 12 horas	Oral
Furosemida (junto a espironolactona)	1 mg/kg	Cada 12 horas	Oral

Fonte: PAPICH, 2009

2.4. Coagulopatias

2.4.1. Patogenia

O fígado é responsável pela síntese de vários fatores de coagulação (I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII), portanto, o paciente com insuficiência hepática é portador de uma coagulopatia e predisposto a sangramentos e hemorragias (NELSON & COUTO, 2006)..

Ainda, hepatopatias associadas à colestase crônica e obstrução biliar podem induzir a deficiência de vitamina K devido à baixa absorção intestinal de vitaminas lipossolúveis, o que agravaria ainda mais a coagulopatia, pois a vitamina K está relacionada com a síntese dos fatores II, VII, IX e X (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

Pode haver deficiência na degradação de fatores de coagulação e na síntese do fator antitrombina III, contribuindo para o aparecimento de um quadro de coagulação intravascular disseminada (CID) e aparecimento de hemorragias.

Em todos os casos o tratamento deve ser feito de forma agressiva, face ao risco de óbito (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

2.4.2. Transfusão

Em animais com problemas de sangramentos e hemorragias, é necessário realizar a transfusão com sangue total fresco ou plasma fresco para reposição dos fatores de coagulação ou tratamento adjuvante, em caso de CID (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

2.4.3. Heparina

A terapia com heparina é indicada quando há suspeita de CID. Deve ser administrada com critério, principalmente em animais que possuem deficiência de fatores de coagulação (devido ao risco de gerar hemorragias incontroláveis), por isso, é recomendado seu uso durante ou após uma transfusão, necessitando de uma monitoração frequente dos parâmetros de coagulação durante a terapia (NELSON & COUTO, 2006)..

2.4.4. Vitamina K

Quando as hemorragias são causadas por deficiência de vitamina K (colestase crônica e obstrução biliar, por exemplo), a terapia com vitamina K₁ deve ser iniciada, devendo ser evitada a via intravenosa devido ao risco de choque anafilático (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

Tabela 3 – Fármacos utilizados para coagulopatias

<i>Fármacos</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Frequência</i>	<i>Via de administração</i>
Heparina	50 – 200 UI/kg	Cada 8 horas	Intravenosa/ Subcutânea
Vitamina K ₁	0,5 – 2 mg/kg	Cada 24 horas	Subcutânea/ Intramuscular

Fonte: PAPICH, 2009

2.5. Complicações gastrintestinais

2.5.1. Patogenia

A principal complicação gastrintestinal no paciente hepático é o aparecimento de úlceras gastrintestinais, sendo sua localização mais comum o duodeno (NELSON & COUTO, 2006). Os mecanismos possíveis de desenvolvimento de úlceras incluem secreção excessiva de ácido gástrico, menor fluxo de sangue na mucosa gástrica em decorrência da hipertensão portal e menor renovação das células do epitélio gástrico (ETTINGER & FELDMAN, 2005). O sangue das úlceras será uma excelente fonte de proteína para a geração de amônia por bactérias, o que pode desencadear ou agravar a encefalopatia hepática. Outras complicações possíveis incluem náuseas, vômitos e diarreia, que podem ser resultados do acúmulo de toxinas encéfalo-hepáticas na circulação (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

O tratamento dessas alterações deve estar sempre associado ao manejo dietético correto para o paciente com insuficiência hepática (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

2.5.2. Protetores da mucosa gastrintestinal

O principal grupo de medicamentos antiúlcera é o antagonista de receptores de histamina 2 (antagonista H₂), que diminui a secreção do ácido gástrico (ANDRADE, S. F.,2002). Os mais utilizados, nesse caso, são a ranitidina, famotidina e nizatidina. A cimetidina deve ser evitada, pois interfere na ação de algumas enzimas hepáticas e causa numerosas e complexas interações de drogas (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

O sucralfato, agente de proteção direta à úlcera, pode ser usado em associação com antagonistas H₂, para reduzir o sangramento (PAPICH,2009).

O omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, pode ser usado como alternativa quando o tratamento com antagonistas H₂ não funciona, sendo recomendado seu uso com cautela, pois suprime enzimas microssomais hepáticas e é metabolizado no fígado (ANDRADE, S. F.,2002).

2.5.3. Antieméticos

Para o tratamento de náuseas e vômitos, pode-se usar a metoclopramida, um antiemético de ação central e procinético, ou ainda outros, como o grupo de antagonistas serotoninérgicos, que tem como principais medicamentos a ondansetrona e a dolasetrona (ANDRADE, S. F.,2002).

Tabela 4 – Fármacos utilizados nas complicações gástrintestinais

<i>Fármacos</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Frequência</i>	<i>Via de administração</i>
Ranitidina	2 mg/kg	Cada 8 horas	Oral/ Intravenosa/ Subcutânea
Famotidiana	0,5 mg/kg	Cada 12 horas	Oral
Nizatidina	2,5 – 5 mg/kg	Cada 24 horas	Oral
Sucralfato	0,5 – 1 g/kg	Cada 8 horas	Oral
Omeprazol	0,7 mg/kg	Cada 24 horas	Oral
Metoclopramida	0,1 – 0,5 mg/kg	Cada 8 horas	Oral/ Intravenosa/ Subcutânea
Ondansetrona	0,1 – 0,2 g/kg	Cada 8 horas	Oral/ Intravenosa/ Subcutânea
Dolasetrona	1 mg/kg	Cada 24 horas	Oral/ Intravenosa

Fonte: PAPICH, 2009

2.6. Fluidoterapia

A fluidoterapia é, frequentemente, indicada no tratamento inicial de cães com doença hepática. Deve-se preocupar com a hidratação, equilíbrio eletrolítico e ácido básico, pois pacientes com insuficiência hepática podem se desidratar e sofrer com desequilíbrios eletrolíticos, devido a excessivas perdas gastrintestinais (GULFORD, W.G. *et al.*,2000). É importante manter o equilíbrio hídrico normal, de modo a sustentar a microcirculação e o fluxo sanguíneo hepático e evitar complicações como a encefalopatia hepática, coagulação intravascular disseminada, choque e insuficiência renal (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

A composição do fluido a ser administrado depende dos teores de eletrólitos e da condição ácido-base do paciente, bem como da presença ou risco de hipoglicemia. O paciente com falha hepática tende a ter distúrbios como hipocalcemia, acidose ou alcalose metabólica e hipoglicemia (GULFORD, W.G. *et al.*,2000).

Ao realizar a fluidoterapia, deve-se ainda estar atento à escolha do fluido quando há ocorrência de encefalopatia hepática, pois essa pode ser agravada caso se usem substâncias alcalinizantes (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

Exames laboratoriais devem ser feitos sempre que o animal estiver desidratado, para que se possa fazer a correção do balanço hidroeletrólítico com precisão, até a recuperação e estabilização do quadro do paciente (NELSON & COUTO, 2006).

A tabela 5 mostra um resumo da fluidoterapia básica do paciente com falha hepática.

Tabela 5 – Fluidoterapia no paciente com insuficiência hepática

<i>Situação</i>	<i>Fluido</i>
Hidratação de manutenção	Utilize uma solução poliônica balanceada, como solução de Ringer lactato ou Plasma Lyte. Use solução de NaCl a 0,45% em pacientes com ascite ou edema
Prevenção de hipocalcemia	Adicione 20 a 30 mEq de KCl para cada litro de fluido de manutenção. Monitore o teor sérico de potássio diariamente e ajuste-o, caso necessário.
Manutenção do equilíbrio ácido base	Previna alcalose na EH utilizando solução salina a 0,45% ou 0,9%. Administre NaHCO ₃ ou fluídos que contenham acetato (Plasma Lyte) em vez de fluídos com

Prevenção ou controle de hipoglicemia	lactato, para tratamento de acidose metabólica grave. Para tratar hipoglicemia, administre solução de dextrose a 50% (0,5-1mL/kg) até obter o efeito desejado. Para manter a glicemia normal, adicione dextrose ao fluido até que seja obtida uma solução a 2,5 a 5%
---------------------------------------	---

Fonte da tabela: BIRCHARD & SHERDING, 2008.

2.7. Seps

2.7.1. Patogenia

O fígado é um importante local de remoção de bactérias no sangue. Estudos demonstraram que pacientes humanos com doença hepatocelular crônica séria têm uma alta frequência de bacteremia, que se origina de infecções em vários tecidos, entre outros, pele, pulmão, trato urinário, intestino e que podem ser causadas, não apenas por bactérias gram negativas, de origem no trato intestinal, mas também bactérias gram positivas, originárias de vários tecidos. Isso ocorre, porque nesses pacientes há uma deficiência do sistema mononuclear fagocítico hepático (células de Kupfer), associada a uma diminuição das atividades bactericidas e opsônicas séricas (NELSON & COUTO, 2006).

Investigações similares sobre a imunocompetência em cães com perda da função hepática não têm sido realizadas, no entanto, devem-se considerar o risco aumentado de infecções, endotoxemias e seps em cães com insuficiência hepática. Deve-se sempre estar atento a sinais clínicos ou achados clinicopatológicos compatíveis com seps, como febre, leucocitose por neutrofilia, neutrófilos tóxicos, hipoglicemia repentina e azotemia (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

2.7.2. Antibióticos

Quando houver a suspeita de uma infecção, amostras de sangue devem ser coletadas para cultura e testes de sensibilidade, a menos que haja uma fonte de infecção óbvia, como piodermite, pneumonia e infecções do trato urinário, realizando-se, nesse caso, o tratamento mais adequado para cada infecção (NELSON & COUTO, 2006). Na impossibilidade de realização de exames de cultura e sensibilidade, o tratamento com antibióticos bactericidas de amplo espectro é uma boa alternativa. Penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos são boas escolhas, pois são excretados principalmente por mecanismos renais (BIRCHARD & SHERDING, 2008). Na tabela 5, são mostradas

algumas das possíveis escolhas empíricas de antibióticos a serem utilizados para o combate de infecções e sepse no paciente com insuficiência hepática.

Tabela 6 – Antibióticos usados em sepse na insuficiência hepática

<i>Antibióticos</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Frequência</i>	<i>Via de administração</i>
Ampicilina	22 mg/kg	Cada 8 horas	Oral
Amoxicilina	11 mg/kg	Cada 12 horas	Oral/ Subcutânea
Cefalexina	15 mg/kg	Cada 12 horas	Oral/ Subcutânea
Cefazolina	22 mg/kg	Cada 8 horas	Oral/ Subcutânea
Amicacina	10 mg/kg	Cada 8 horas	Subcutânea/ Intravenosa
Enrofloxacin	2,5 mg/kg	Cada 12 horas	Oral

Fonte: PAPICH, 2009

2.8. Tratamentos auxiliares

2.8.1. Agentes antifibróticos

A fibrose é a inevitável seqüela da doença hepática crônica, progressiva na maioria das vezes e irreversível, levando à perda da arquitetura parenquimal e redução da função hepática. A ocorrência de fibrose está relacionada com o aumento da deposição de colágeno nos hepatócitos, devido a um aumento na síntese do colágeno e à deficiência na degradação dele (GULFORD, W.G. *et al.*,2007).

A droga usada mais frequentemente é a colchicina, que inibe a síntese de colágeno e aumenta a atividade de colagenase. Essa droga apresentou grande sucesso na redução de sinais clínicos e aumento de sobrevida em pacientes humanos com cirrose hepática, mas carece de estudos mais amplos na medicina veterinária. Efeitos adversos observados foram vômitos, diarreia, desconforto abdominal e, raramente, lesões renais, miopatia e neuropatias (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

Os corticosteroides têm sido outra opção como agentes na terapia hepática, pois possuem efeito antifibrótico, anti-inflamatório e colerético, podendo contribuir no quadro do paciente, contudo, podem desencadear efeitos colaterais graves, o que limita seu uso. Os principais corticosteróides utilizados na terapia antifibrótica são a prednisona e a prednisolona (ANDRADE, S. F.,2002).

2.8.2. S-adenosilmetionina (SAmE)

O SAmE é uma substância encontrada naturalmente nos hepatócitos que gera a glutatona (que pode conjugar certos metabólitos aumentando sua excreção), elimina radicais livres de oxigênio e, aparentemente, protege as células hepáticas do dano induzido pelos ácidos biliares (NELSON & COUTO, 2006). Parece ser mais eficaz na hepatopatia tóxica aguda, como intoxicação por paracetamol, mas tem sido usado de forma geral em hepatopatias em face de seu efeito antioxidante. O SAmE demonstrou ter efeitos hepatoprotetores benéficos em humanos com hepatopatias crônicas, contudo, na medicina veterinária, não há estudos suficientes que comprovem sua real eficácia (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

2.8.3. Silimarina

A silimarina é uma mistura de flavonóides derivados da planta *Silybum marianum*, que possui ação antioxidante (reduz a formação de radicais livres), além de inibir a peroxidação lipídica e a oxidação da glutatona, importante em diversas reações metabólicas hepáticas. Assim como o SAmE, a silimarina carece de estudos e experimentos em animais, para confirmação científica da sua eficácia (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

2.8.4. Vitamina E (alfa tocoferol)

A vitamina E é um composto lipossolúvel, com efeito antioxidante, que pode ser um suplemento auxiliar no tratamento de doenças hepatobiliares (PAPICH, 2009). Não se conhece efeitos adversos da suplementação excessiva com vitamina E, sendo considerado seguro seu uso em terapias para pacientes hepáticos (BIRCHARD & SHERDING, 2008).

2.8.5. Ácido ursodeoxicólico (ursadiol)

Hepatopatias cursam frequentemente com distúrbios no metabolismo e circulação de ácidos biliares, ocorrendo muitas vezes o aparecimento de colestase intra-hepática, com acúmulo de ácidos biliares no fígado. Alguns ácidos biliares são altamente tóxicos, e sua toxicidade inversamente proporcional a sua solubilidade, ou seja, quanto menos hidrofílico é o ácido biliar, mais tóxico esse tende a ser. Os efeitos tóxicos dos ácidos biliares incluem: indução de apoptose em hepatócitos e alterações em membranas

mitocondriais de células, que levam à formação de radicais livres e ao dano oxidativo das células hepáticas (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

O ursadiol é um ácido biliar natural hidrofílico, que tem efeito anticoléptico e colerético, aumentando o fluxo biliar. O ursadiol ainda é benéfico na doença hepática, pois desloca os ácidos biliares lesivos do compartimento de ácidos biliares, protege as células hepáticas do dano oxidativo (efeito antioxidante) e modula a resposta de citocinas (efeito imunomodulador) (NELSON & COUTO, 2006). O ursadiol é contraindicado em caso de obstrução extra-hepática do ducto biliar, devido a seu efeito colerético (THOMAS, D. A., 2007).

Tabela 7 – Fármacos utilizados na terapia auxiliar de hepatopatias

<i>Fármacos</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Frequência</i>	<i>Via de administração</i>
Colchicina	0,03 mg/kg	Cada 24 horas	Oral
Prednisona	1,1 mg/kg	Cada 24 horas	Oral
SAMe	30 mg/kg	Cada 24 horas	Oral
Silimarina	30 mg/kg	Cada 24 horas	Oral
Vitamina E	400 – 500 UI	Cada 24 horas	Oral
Ursadiol	10 – 15 mg/kg	Cada 24 horas	Oral

Fonte: PAPICH, 2009

3. Conclusão

A insuficiência hepática consiste na perda aguda ou crônica das funções do fígado e pode ser reversível ou irreversível, dependendo da sua afecção de base e do seu tempo de evolução. Devido às diversas funções biológicas realizadas pelo fígado, como a desintoxicação de substâncias e produção de fatores de coagulação, sua insuficiência leva ao aparecimento das diversas complicações que foram apresentadas e discutidas neste trabalho, assim como seus tratamentos. O tratamento agressivo dessas complicações é vital para se obter uma qualidade de vida razoável para o paciente e para possibilitar a recuperação hepática enquanto a terapia da doença de base estiver sendo realizada.

4. Referências bibliográficas

ANDERSON, N.V. et al. *Veterinary gastroenterology*. 2ªed., Lea&Febinger, Pennsylvania, 1992, 438p.

ANDRADE, S. F. *Manual de Terapêutica Veterinária*. 3ªed., Roca, São Paulo, 2002, 897p

BIRCHARD, J.S.,SHERDING, R.G. *Clínica de pequenos animais*. 3ªed.,Roca, São Paulo, 1985p

BRUNETTO, M.A., TESHIMA, E., NOGUEIRA, S.P., JEREMIAS, J.T. & CARCIOFI, A.C. Manejo nutricional nas doenças hepáticas. *Acta Scientiae Veterinariae*. 35: s233-s235. FCAV/UNESP – Jaboticabal, SP.2007

DUARTE, R., USHIKOSHI, W. S. Encefalopatia hepática em cães. *Bol.Med. Vet. – UNIPINHAL – Espírito Santo do Pinhal - SP*, v. 01, n. 01, jan./dez. 2005, p57-61

ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6ªed., Elsevier Saunders, Missouri, 2005, 1991p.

GODOY, R.C., SACCO, S.R. “Shunt” – Desvio Portossistêmico em cães e gatos – Revisão de literatura. 2008. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. Ano VI, nº11, Garça, São Paulo, SP

GULFORD, W.G. et al. *Small Animal Gastroenterology*. 3ªed., Elsevier Saunders, Nova Iorque, 2000 938p.

NELSON, R. W., COUTO, C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 3ªed., Elsevier Saunders, Rio de Janeiro, 2006, 1324p.

PAPICH, M. G. *Manual Saunders Terapêutico Veterinário*, 2ªed., Editora MedVet Ltda, São Paulo, 2009, 774p

SILVA, M.C. et al. Cirrose hepática em cães: 80 casos (1965-2003). *Pesquisa Veterinária Brasileira* 27(11):471-480. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.2007

SPINOSA, H.S. et al. *Farmacologia aplicada a medicina veterinária*. 3ªed., Editora Guanabara Koogan AS, Rio de Janeiro, 2002, 708p.

THOMAS, D.A. *Manual of canine & feline gastroenterology*. 1ªed., British Small Animal Veterinary Association, Londres, 2007, 261p.

.

.