

Mariana Pacheco Galgaro

Colangiohepatite Felina

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

Mariana Pacheco Galgaro

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Colangiohepatite Felina

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 Veterinária

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

Coordenador: Vânia 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*

Galgaro, Mariana Pacheco.

Colangiohepatite Felina / Mariana Pacheco Galgaro. – Botucatu, 2010

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado – Medicina Veterinária)
– Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade
Estadual Paulista, Botucatu, 2010

Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado

Capes: 50501062

1. Fígado - Doenças. 2. Trato biliar – Doenças. 3. Felideo.

Palavras-chave: Colangiohepatite; Doença hepática; Felinos; Trato biliar.

Agradecimentos

Agradeço ao meu pai Jorge e a minha mãe Regina, pelo apoio desde sempre, em todos os momentos da minha vida, por incentivar a perseguição desse sonho que se realiza esse ano.

Ao meu irmão pela companhia e diversão desde a infância.

À minha Mary, que sempre foi companheira, afetuosa e doce, me impulsionando com seu olhar cativante para o caminho que eu deveria seguir.

Ao meu preceptor, Luiz Henrique Araújo Machado, pela atenção, dedicação e auxílio para conclusão deste trabalho.

Ao meu orientador de iniciação científica Stélio Pacca Loureiro Luna, que com sua ética e respeito à vida, me manteve acreditando nos meus sonhos e convicções, lutando por eles para que se tornem realidade.

Aos meus amigos de faculdade, que me acompanharam nos momentos agradáveis e nos momentos difíceis e que dividiram suas vidas e com quem dividi a minha nesses cinco anos.

Às minhas colegas de quarto Layrão e Fê que me apoiaram nas horas em que precisei e que sempre me fizeram rir quando parecia impossível.

A todos os animais que passaram pelo meu caminho, tendo me inspirado a seguir adiante, àqueles que ainda passarão e me farão ter certeza de que meu trabalho não poderia ser outro.

“A crueldade é um dos prazeres mais antigos da humanidade.”

Friedrich Nietzsche

Resumo

A colangiohepatite é a segunda doença hepática mais comum em felinos, sendo a primeira a lipidose hepática. Tem-se o complexo colangite-colangiohepatite como a somatória de doenças que implicam em inflamação dos dutos biliares e se estendem para o fígado. A classificação da colangiohepatite ainda é controversa, nessa revisão utiliza-se a classificação em três tipos: a Colangiohepatite aguda (supurativa), a colangiohepatite crônica e a colangiohepatite linfocítica. A colangiohepatite pode vir acompanhada de pancreatite e doença inflamatória intestinal, caracterizando um quadro chamado de tríade felina. O diagnóstico é feito com base em manifestações clínicas, alterações dos exames laboratoriais e ultrassonográficos, porém o diagnóstico definitivo só é possível através da biópsia hepática. Os tratamentos diferem para cada um desses tipos, por isso a importância de se certificar do diagnóstico. Neste estudo, realizou-se uma revisão atualizada da etiologia, apresentação, diagnóstico e tratamento para esta enfermidade.

Palavras-chave: Doença hepática, Felinos, Colangiohepatite, Trato biliar.

Abstract

Cholangiohepatitis is a common hepatic disorder in cats that is second only to hepatic lipidosis in frequency. The cholangitis-cholangiohepatitis complex is known as the diseases that involve the biliar tract inflammation and may extend to the liver. The classification of the cholangiohepatitis is still controversial, in this present study the following classification was used: Acute Cholangiohepatitis, Chronic Cholangiohepatitis, Lymphocytic Cholangitis. The cholangiohepatitis may be associated with pancreatitis and inflammatory bowel disease, this association is known as feline triaditis. The diagnosis is based on the clinical signs, alterations in laboratory exams and ultrasonography alterations, but the definitive diagnosis is only possible through liver biopsy. The treatment for each type of cholangiohepatitis differs, hence the importance of the right diagnosis. This study aimed to do a review over the ethiology, clinical presentation, diagnosis and treatment for this disease.

Key words: Liver disease, Cholangiohepatitis, Cat, Biliar tract.

Sumário

Introdução	1
Revisão bibliográfica	2
1. Classificação.....	2
1.1 Colangiohepatite supurativa.....	2
1.2. Colangiohepatite não-supurativa.....	3
1.3. Colangite linfocítica.....	4
2. Sinais clínicos.....	5
3. Exames Laboratoriais.....	5
3.1 Hematologia.....	5
3.2. Bioquímica sérica.....	5
3.3. Urinálise.....	6
4. Exame citológico.....	6
5. Alterações ultrassonográficas.....	6
6. Biópsia/histologia hepática.....	6
7. Tratamento.....	7
8. Conclusão.....	9
Referências bibliográficas	10

Introdução

A colangiohepatite é a segunda doença hepática mais importante em felinos, ficando atrás apenas da lipidose hepática. Seu início ocorre no trato biliar, com sua inflamação, podendo causar proliferação e hiperplasia do mesmo. Acredita-se que felinos costumam ser acometidos por essas afecções devido a uma particularidade anatômica que possuem, o duto pancreático se une ao duto biliar comum antes de se abrir para o duodeno. Sendo assim, existe maior possibilidade de ascensão bacteriana do intestino além do duto biliar estar mais suscetível a alterações decorrentes de inflamações pancreáticas. A classificação dos diferentes tipos é ainda complexa, pois não se sabe se são três manifestações distintas da mesma doença ou se possuem relação evolutiva entre si (Couto, 2006). O prognóstico para gatos com colangiohepatite é variável. A resposta à terapia deve ser monitorada após o tratamento por meio de exames bioquímicos e hematológicos. Os casos em que a concentração de fosfatase alcalina ou alanina aminotransferase ainda for alta, ou apresentar aumento progressivo, são sugestivos de terapia inadequada ou ineficaz. Aproximadamente metade dos felinos diagnosticados com colangiohepatite aguda ou crônica, morreu ou foi eutanasiada em até noventa dias a partir do diagnóstico. A outra metade teve sobrevivência prolongada (Armstrong, 2005). Em animais com colangite linfocítica, a média de sobrevivência foi de aproximadamente 37 meses, sendo que três gatos que não apresentavam proliferação dos ductos e pouca fibrose viveram de quatro a sete anos após o diagnóstico (Weiss et al, 2001).

1.1.Colangiohepatite supurativa

A colangiohepatite supurativa (neutrofílica) é o tipo mais comum. É um processo agudo, onde ocorre infiltração de neutrófilos no lúmen e no epitélio dos ductos. Acredita-se que este tipo de colangite seja em decorrência de colonização por bactérias ascendentes do intestino (McGavin & Zachary, 2007). Pode ocorrer ruptura da placa limitante na área periportal, com isso ocorre necrose dos hepatócitos adjacentes e infiltração neutrofílica. Em ratos, observou-se que quando infectados com *Helicobacter hepaticus* e *H. bilis* desenvolveram hepatite, carcinoma hapatobiliar, doença inflamatória intestinal e tiflite respectivamente e *H. cholecystus* foi isolado da vesícula biliar de ratos com colangiohepatite (Simpson, 2009). Baseado nesses achados acredita-se que haja possibilidade de que *Helicobacter spp* possa causar reações inflamatórias hepáticas em felinos, porém ainda não há estudos suficientes nessa espécie para que se afirme que o agente possa causar colangiohepatite em gatos (Center, 2009). Além disso, anormalidades congênitas ou adquiridas, bem como colelitíase e espessamento da bile podem predispor à doença hepática inflamatória. (Weiss et al, 2001)

Tabela 1 - Bactérias frequentemente associadas ao desenvolvimento de colangiohepatite supurativa (Edwards, 2004).

<i>Escherichia coli</i>
<i>Actinomyces spp.</i>
<i>Clostridium spp.</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>α- Hemolytic Streptococcus spp.</i>

1.2. Colangiohepatite não-supurativa

Essa forma da doença, costuma acometer felinos com uma média de 9,7 anos segundo Gagne et al. (1999). Eles podem desenvolver colangite crônica a partir de infecções persistentes por trematódeos e bactérias. É raro detectar o parasita adulto ou os ovos (McGavin & Zachary, 2007) Ocorre infiltrado inflamatório de neutrófilos e macrófagos de leve a moderado ao redor dos ductos biliares e no espaço porta há infiltração de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos. Ao exame histopatológico nesses casos, podem ser encontradas dilatação e proliferação das paredes dos ductos biliares. A presença de eosinófilos é sugestiva de infestação por trematódeos e não é encontrada em outros casos de doença hepática inflamatória (Weiss et al., 2001)

Em animais com colangiohepatite, é comum encontrar-se doença inflamatória intestinal e pancreatite concomitantes. Dos animais observados com a doença hepática, 83% possuíam doença inflamatória intestinal e 50% pancreatite. Acredita-se que a inflamação intestinal provoque refluxo bacteriano pelo ducto biliar comum e cause a colangiohepatite e a pancreatite (Weiss et al., 2001).

Tabela 2 - Doenças que predisõem à colangiohepatite (Scherk, 2010).

Aguda	Crônica
Doença inflamatória intestinal	Doença inflamatória intestinal
Obstrução do ducto biliar extrahepática	Colangite
Infestação aguda por trematódeos	Pancreatite
Toxoplasmose	Obstrução do ducto biliar extrahepática
Sinusite	Colelitíase
Abscesso esplênico	Colecistite

Pielonefrite	Adenocarcinoma na vesícula
Colecistite	Cistadenoma no ducto biliar
Colelitíase	Malformação do ducto colédoco
Pancreatite	Infecções crônicas por trematódeos ou bactérias

2.3. Colangite Linfocítica

Acredita-se que a colangite linfocítica tenha origem imunomediada. Inicialmente, pode ser causada por ascensão bacteriana ou infecção por *Platynosomum*, que em caráter crônico podem desenvolver uma resposta imune exacerbada e crônica que lesa o fígado (Royal Canin, 2001). É progressiva e culmina em cirrose hepática.

É uma manifestação da colangite de caráter crônico e progressivo que geralmente tem histórico de perda de peso, anorexia, icterícia, hepatomegalia e efusão abdominal rica em proteína. Pelo seu derrame peritoneal e hiperglobulinemia, deve ser diferenciada de PIF (Royal Canin, 2001).

Segundo McGavin & Zachary (2007), a colangite linfocítica geralmente afeta gatos acima de quatro anos e normalmente causa icterícia devido a colestase intraepática. Já foi observado que ela é mais comum em persas (Royal Canin, 2001). Quando a histopatologia é realizada, geralmente observa-se intenso infiltrado de linfócitos e plasmócitos no espaço porta. Essa inflamação tem origem desconhecida, mas suspeita-se que tenha fundo imunológico. É importante a diferenciação da colangite supurativa da linfocítica (McGavin & Zachary, 2007). Em um estudo, 82% dos gatos acima de 10 anos em que se realizou necropsia, foi observado algum tipo de infiltrado linfocítico na região portal. Muitos desses animais não tinham sintomas de doença hepática (Weiss et al, 2001).

2. Sinais clínicos

Os sinais clínicos são típicos de doença hepática, não sendo nada específicos da colangiohepatite. Eles incluem anorexia ou hiporexia que muitas vezes é o único sinal, depressão, perda de peso, vômito, diarreia, icterícia (deve ser avaliado principalmente o palato, onde é mais freqüente a visualização da icterícia), febre e desidratação. Podem se manifestar de forma aguda ou crônica, sendo intermitentes ou constantes (Johnson, 2004). Dor abdominal e febre são mais observados na forma aguda da doença, já em sua apresentação crônica são comuns vômitos, icterícia e hepatomegalia (Center, 2009; Edwards, 2004). Existe predisposição maior de machos à colangiohepatite aguda que fêmeas e a doença aguda é muito mais severa que outros tipos de doenças hepáticas (Weiss et al, 2001).

3. Exames laboratoriais

3.1 Hematologia

Na colangiohepatite aguda, pode haver neutrofilia com desvio à esquerda e tanto na aguda como crônica observa-se poiquilocitose nos eritrócitos, na crônica, além disso, pode ocorrer anemia arregenerativa discreta e aumento de linfócitos (Weiss, 2001; Center, 2004).

3.2. Bioquímica sérica

A alanina amino transferase (ALT) pode estar aumentada discreta ou intensamente, revelando a destruição de hepatócitos, porém seu valor não está associado ao grau de injúria hepática. As enzimas fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamyltransferase (GGT) podem apresentar discreto aumento. O aumento da GGT auxilia na diferenciação da colangiohepatite da lipídose, sendo que na primeira ela ocorre e na segunda não. A FA pode apresentar-se elevada em caso de obstrução biliar. Observa-se também hiperbilirrubinemia.

3.3. Urinálise

Na colangiohepatite ocorre bilirrubinúria, que em gatos saudáveis não ocorre, pois o limiar renal para bilirrubina é nove vezes maior em gatos que em cães, dessa forma, o achado de bilirrubina na urina, indica alguma disfunção ou distúrbio. (Weiss et al, 2001)

4. Exame citológico

A citologia é um método que pode indicar o tipo de colangiohepatite que está ocorrendo no paciente, de forma menos invasiva que a biópsia. Antes da realização da citologia, é necessário fazer o tempo de coagulação, para que não haja risco de hemorragia durante o procedimento. Para minimizar o risco de contaminação da amostra com células sanguíneas, recomenda-se a realização da punção sem aspiração, apenas com movimentos de vai e vem. O ideal é que ela seja guiada por ultrassom (Weiss et al, 2001).

5. Alterações ultrassonográficas

Ao exame ultrassonográfico, observa-se o parênquima hepático normalmente sem alterações, mas pode aparecer hiperecogênico de forma difusa. Em alguns casos notam-se defeitos na conformação dos ductos biliares, distensão, presença de cálculos ou hipoeogenicidade e espessamento de parede denotando inflamação da vesícula.

6. Biópsia/histopatologia Hepática

O diagnóstico definitivo da colangiohepatite e a forma que acomete o fígado só é possível por meio da biópsia/ histopatologia hepática e é necessária para diferenciação dessa afecção de outras como lipidose hepática, peritonite infecciosa felina e neoplasias. (Johnson, 2004). A biópsia pode ser percutânea, quando não houver indícios de obstrução extrahepática, colelitíase ou cistite

necrosante. Quando houver, pode ser realizada a biópsia durante a laparotomia para descompressão ou retirada da vesícula (Edwards, 2004).

7. Tratamento

O tratamento para qualquer um dos tipos de colangiohepatite é primeiramente a realização de fluidoterapia, pois os animais geralmente chegam desidratados devido aos vômitos frequentes. Deve-se empregar fluidos que não contenham lactato ou glicose, pois estes dois demandam metabolismo hepático. Além disso, é necessária a suplementação de potássio, pois gatos anoréticos tem seus níveis do mineral depletados rapidamente. É importante fazer manejo dietético correto desses pacientes, pois é comum que desenvolvam lipidose secundária à colangiohepatite. Juntamente com isso, deve-se suplementar taurina já que é um aminoácido essencial para os gatos e é utilizado na conjugação dos sais biliares, utiliza-se a dose de 250–500 mg/dia (Scherk, 2005).

Na colangite supurativa, o ideal é a realização de cultura da bile obtida por punção guiada por ultrassom para a instauração de antibioticoterapia. Quando não for possível, os antibióticos de escolha são a ampicilina (10–20 mg/kg IV, IM, ou SC a cada 6–8h), a amoxicilina (11–22 mg/kg IM, SC, ou VO a cada 8–12h) ou a cefalexina (22–30 mg/kg VO a cada 8–12h). Também é interessante utilizar metronidazol associado à penicilina (Royal Canin, 2001), mas utiliza-se o metronidazol na dose de 7,5 mg/kg VO a cada 8–12h já que há comprometimento hepático e sua metabolização é primordialmente no fígado (Scherk, 2005).

Quando for constatada presença de trematódeos, deve-se administrar praziquantel por três dias (Royal Canin, 2001). Deve-se empregar a prednisolona em dose imunossupressora nos casos de colangiohepatite não responsivos à terapia antibacteriana, com redução da dose progressivamente. Quando o animal for refratário ao tratamento com a prednisolona, pode-se associar o metotrexato, na dose de 0,4 mg por animal, divididos em três doses em 24 horas. Após sete a dez dias, faz-se nova dose. Como o metotrexato causa mielossupressão, deve-se monitorar o animal através da realização de hemogramas periódicos, caso o

número de leucócitos fique abaixo de 3000/ μ l, as aplicações devem parar até que se restabeleçam valores normais. O ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg VO por dia) deve ser integrado à terapia, pois age como antiinflamatório e imunomodulador nas vias biliares, impedindo maiores danos com reações autoimunes e reduzindo a inflamação (Royal Canin,2001). Na doença crônica, deve-se realizar testes de coagulação e se necessário suplementar vitamina K₁, em dose de 0,5 a 1,5 mg/kg SC ou IM repetindo após 7 a 21 dias.

Para retardar o progresso da colangiohepatite crônica e da colangite linfocítica, emprega-se antioxidantes que protegem o fígado. Um dos mais potentes antioxidantes hepáticos é a glutatona, sua produção é decorrente de uma cascata que tem como precursor a metionina. No fígado normal, a metionina é convertida em S-adenosilmetionina (SAME) e depois em cisteína que irá dar origem a glutatona, à taurina (em gatos a enzima conversora tem baixa atividade) e sulfatos. Quando o fígado não apresenta seu funcionamento normal, a conversão da metionina em S-adenosilmetionina não ocorre e não há produção de glutatona. Com a agressão hepática, a glutatona previamente existente é rapidamente depletada e o fígado torna-se suscetível a danos oxidativos com grande facilidade. O mais eficaz antioxidante no caso de doenças necroinflamatórias, colestase, hepatopatas vacuolares e lipidose hepática é a SAME, que não existe no Brasil atualmente. A dose recomendada de SAME é de 20mg/kg por dia, pelo resto da vida do animal. Outro efetivo antioxidante hepático é a N-acetilcisteína, que pode ser administrada de forma endovenosa nos primeiros dias de tratamento, a dose recomendada é de 140mg/kg diluído em dose de 1:4 de solução fisiológica, deve ser administrada em 20 minutos e não sob infusão contínua. Aliado a eles deve-se utilizar a vitamina E, que possui propriedades antioxidantes, modulando a resposta celular a oxidação através da proteína quinase C, dessa forma age como antiinflamatório e antifibrótico também. A dose recomendada é de 10UI/kg por via oral por dia, podendo ser superior em caso de obstrução biliar ou colangite severa (Center, 2005).

8. Conclusão

A colangiohepatite é uma doença de alta severidade, de caráter crônico ou agudo. A colangiohepatite supurativa é a manifestação aguda da doença, provavelmente causada pela ascensão de bactérias intestinal aos ductos biliares. Não se sabe se a colangiohepatite aguda, torna-se crônica após o tratamento ou se são manifestações independentes. A colangiohepatite crônica e a colangite linfocítica tem caráter progressivo e culminam em cirrose hepática. Os principais sinais clínicos são anorexia, icterícia, vômito, dor abdominal, febre e hepatomegalia, a depender da forma de colangiohepatite que acomete o animal. O diagnóstico definitivo só pode ser feito através da biópsia/histopatologia hepática e deve ser realizado rapidamente, para que a terapia seja instituída o mais rápido possível e os danos hepáticos sejam menores. A eficácia da terapia e a estabilidade do paciente devem ser monitoradas após o tratamento através de exames bioquímicos e hematológicos. Os casos em que a concentração de FA ou ALT ainda se mantiver alta ou começar a aumentar, são sugestivos de falha terapêutica.

Com o devido tratamento, à base de antiinflamatórios, dieta, antibióticos, antioxidantes, pode-se garantir ao animal sobrevida razoável, mesmo com a doença progressiva, podendo chegar em média até a 3 anos de vida e em alguns casos a 7 anos.

Hoje já existem muitas informações e trabalhos sobre a colangiohepatite e o interesse na área de felinos e a particularidade de sua clínica vem crescendo a cada ano, porém ainda há necessidade de muitos estudos para que se possa melhorar o conhecimento acerca da etiologia da enfermidade e seu tratamento.

Referências bibliográficas

Armstrong, P.J. Inflammatory Liver Disease in Cats. Disponível em: http://wvc.omnibooksonline.com/data/papers/2005_V162.pdf. Acesso em 21 ago. 2010.

Center, S.A. Hepatopathies and Antioxidants: Practical Applications. In: North America Veterinary Conference. Orlando, 2005.

Center, S.A. Antioxidants In Liver Disease: A Focus On Thiol Supplementation. In: World Small Animal Veterinary Association. Praga, 2006.

Edwards, M. Feline Cholangiohepatitis. Compendium.Yardley, v. 26, n. 11, p. 855-861, 2004.

Johnson, S.E. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5 ed. São Paulo: Manole, 2004, 2256p.

Mc Gavin, M. D.; Zachary, J. F. Pathologic Basis of Veterinary Disease, 4 ed. Mosby. 2007, 1488p.

Nelson, R.W.; Couto, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 3 Ed. Elsevier, 2003.

Scherk, M. Cholangitis/Cholangiohepatitis Complex. In: 82nd Western Veterinary Conference, 2010

Scherk, M. Feline Liver Diseases: Yellow, Inappetent or Just Not Right. Disponível em: http://wvc.omnibooksonline.com/data/papers/2005_V146.pdf. Acesso em 21 ago. 2010.

Simpson, K. W., Bacteria and Feline Liver disease. Disponível em: http://samedicine.acvsc.org.au/samedicine_assets/documents/2009%20sam%20proceedings/acvsc%202009%20simpson%20liver.pdf. Acesso em 15 ago. 2010.

The Royal Canin Dog Encyclopedia. Aniwa Publishing, 2001, 640p.

Twedt, D. C., Feline Liver Disease. In: 80th Western Veterinary Conference, Las Vegas, 2008.

Weiss, D.J.; Gagne, J.; Armstrong, P. J. Inflammatory Liver Disease In Cats. Compendium. Yardley, v.23, n.4, p. 364-372, 2