Hepatopatias

Profª Maria Clorinda Soares Fioravanti

clorinda@vet.ufg.br

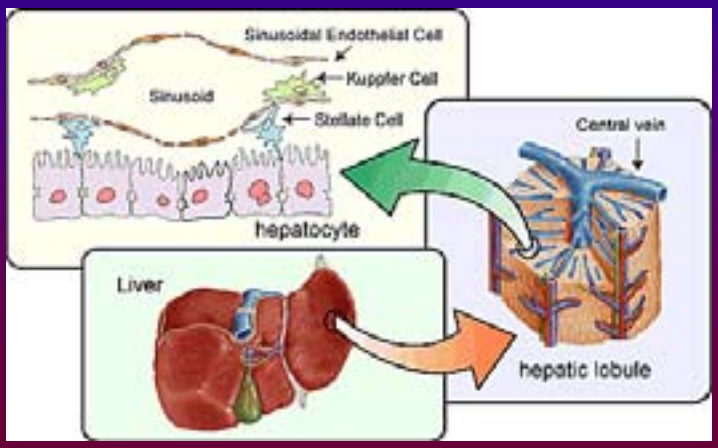
Escola de Veterinária da UFG
Departamento de Medicina Veterinária
Disciplina de Clínica dos Grandes Animais

Localização

É um grande órgão, subdividido em lobos distintos e situados na porção anterior direita da cavidade abdominal, em estreita associação ao diafragma e estômago

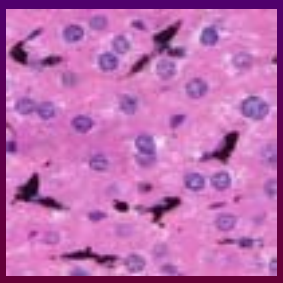
Estrutura

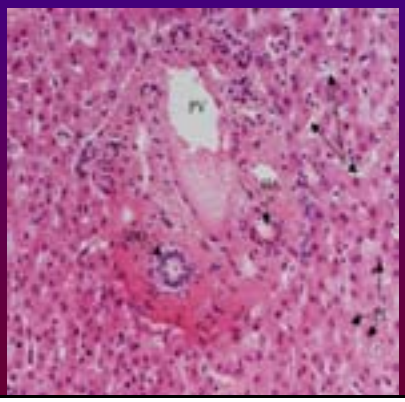
- O fígado é a maior glândula isolada do corpo
- Glândula tubular composta

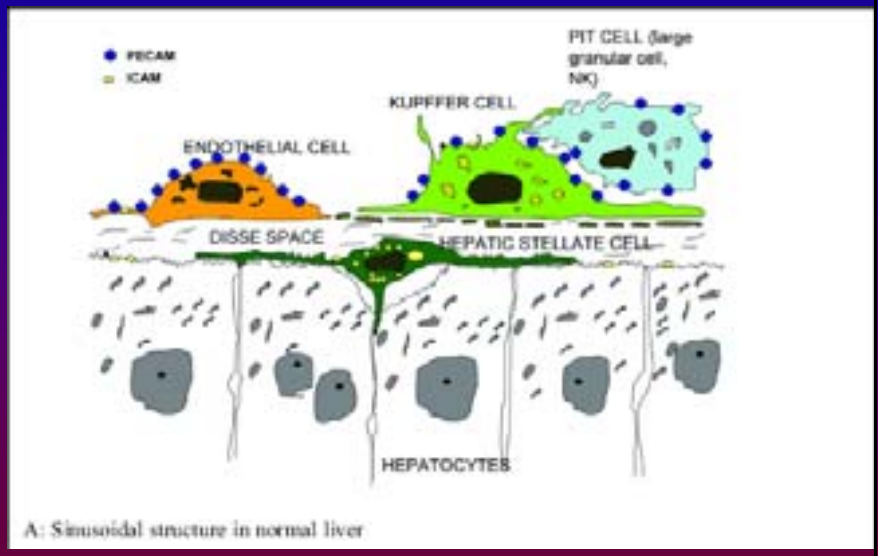


Estrutura

- ☑ Hepatócitos
- ☑ Células dos ductos biliares
- ☑ Células endoteliais
- ☑ Células de Kupffer
- ☑ Células de Ito (estocagem de gordura)
- ☑ Células *PIT* (NK)

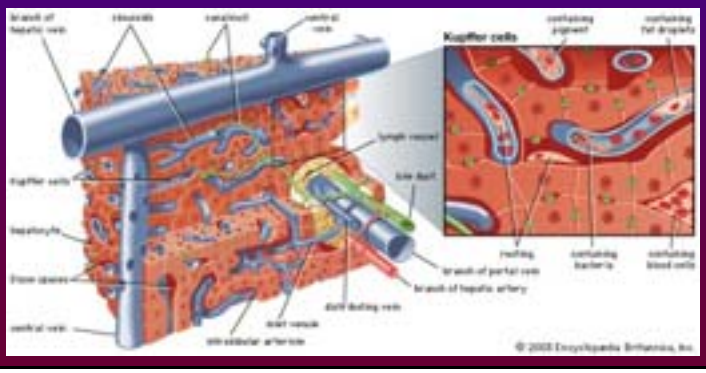


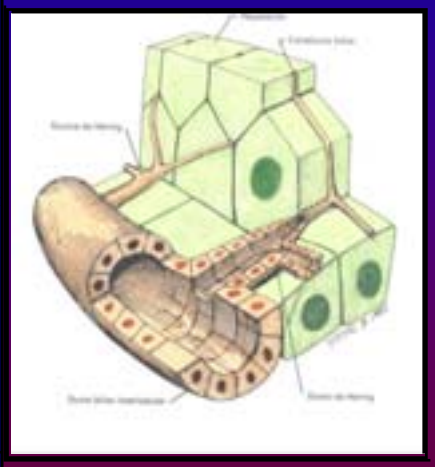




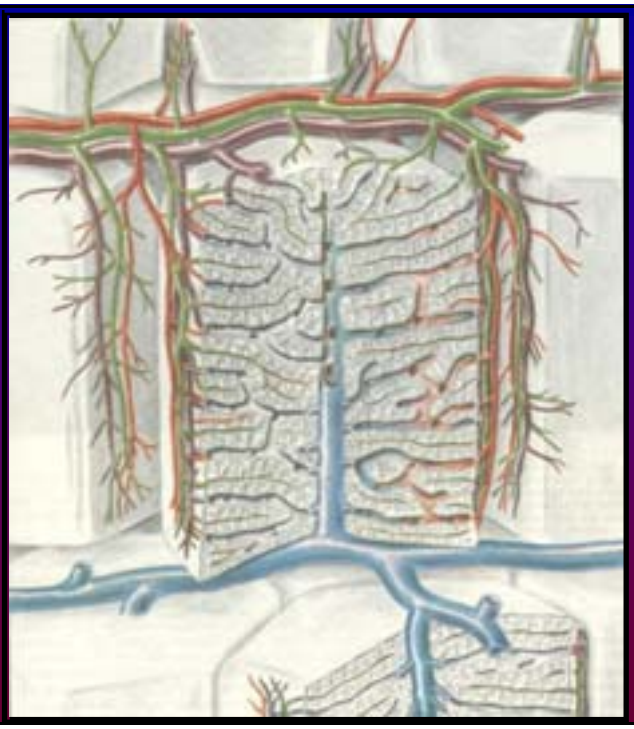
A: Sinusoidal structure in normal liver

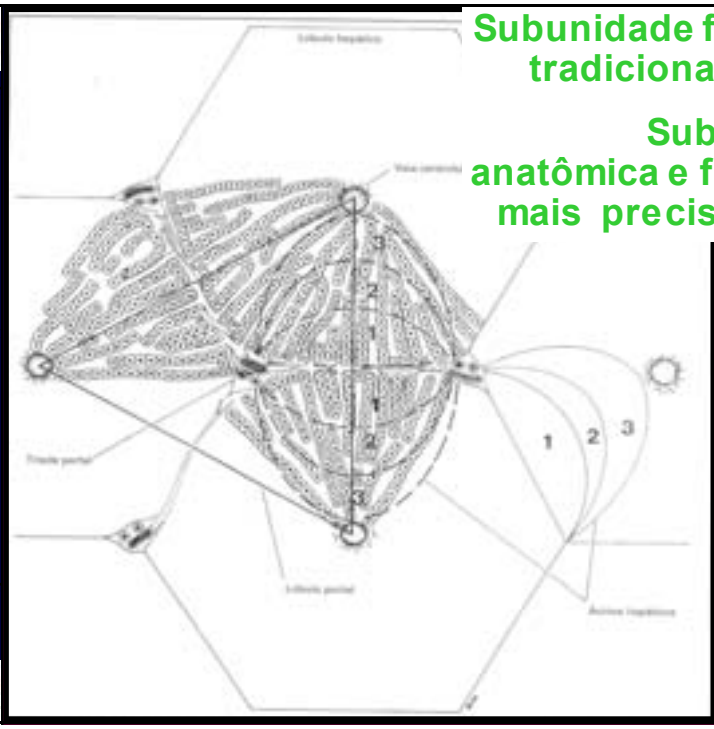
- Os hepatócitos agrupam-se em placas, formando unidades morfológicas
- Os sinusoídes hepáticos formam o leito vascular intralobular





- As membranas dos hepatócitos formam placas que possuem depressões que se opõem umas às outras - sistema de canalículos biliares
- A bile é secretada no interior dos canalículos e atinge os ductulos biliares das áreas portais, que se unem e deixam o fígado por meio dos ductos hepáticos





Subunidade funcional tradicional - lóbulo

Subunidade anatômica e funcional mais precisa - ácino

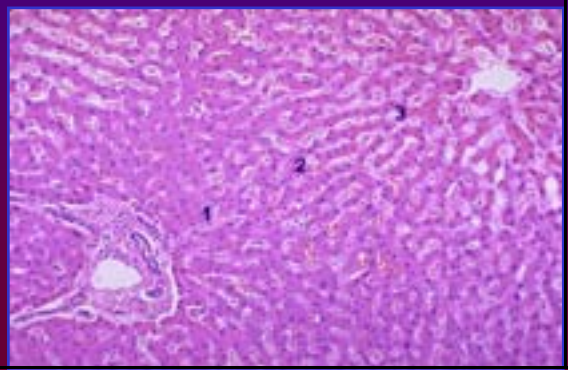
Ácino Hepático

Rapapport (1973)

Compreende três partes:

- **zona 1 - formada pelos hepatócitos localizados em torno do espaço porta (região centroacinar)**
- **zona 2 - formada pelos hepatócitos que envolvem a zona 1 (região mediozonal)**
- **zona 3 - constituída pelos hepatócitos próximos da veia hepática terminal (região periacinar)**

Ácino Hepático de Rappaport
(Engelking & Anwer, 1992)



Função

- Secreção e excreção de bile
- Metabolismo das proteinas, dos carboidratos e dos lipídios
- Desintoxicação e neutralização
- Produção de albumina, fibrinogênio, fatores da coagulação, heparina, ...
- Armazenamento de cobre e ferro
- Ativação e síntese de vitaminas
- Regulação do volume sangüíneo
- Atividade fagocitária (células de Kupffer)

Capacidade de armazenamento, reserva funcional e poder de regeneração

sinais da insuficiência hepática - mais de 70% do órgão é lesionado

Regeneração

É regulada por diversos hormônios e pela disponibilidade de aminoácidos

- Fator de crescimento epidérmico (EGF)
- Fator transformador de crescimento alfa (α TGF)
- Fator de crescimento de hepatócitos (HGF)
- Fator de crescimento de fibroblastos ácidos (α FGF)
- Substância estimuladora hepática (HSS)
- Noraepinefrina
- Vassopressina e Angiotensina
- Insulina e Glucagon

Diagnóstico da Doença Hepática

- Anamnese
- Sinais Clínicos
- Provas Laboratoriais
- Biópsia
- Diagnóstico por Imagem

Como diagnosticar???

Icterícia?

Hepatomegalia?

Dor abdominal?

Ascite?

Sinais clínicos associados a lesão hepática não são patognomônicos e podem ser observados em outras condições

Principais Achados Clínicos

Gerais:

- Anorexia
- Depressão
- Letargia
- Perda de peso
- Diarréia
- Desidratação

Específicos:

- Aumento do volume abdominal (organomegalia, efusão e hipotônia muscular)
- Icterícia
- Fezes acólicas
- Encefalopatia
- Coagulopatias

Diagnóstico Clínico

Difícil avaliação clínica

↓

inspeção e palpação

Construção do Diagnóstico

Importante estabelecer se alteração hepática é primária ou secundária a outra alteração como: hiperadrenocorticismo, Diabete mellitus, pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva, etc

Construção do Diagnóstico

Importante Diferenciar

Doença Hepática

Insuficiência Hepática

Doença Hepática

Variedade de processos que causam lesão hepatocelular e/ou colestase

Pode ser moderada a severa, aguda ou cronica e inclui como causas:

- Hipóxia
- Doença metabólica
- Intoxicações
- Inflamações
- Neoplasias
- Traumas
- Obstrução de ductos biliares

Doença Hepática

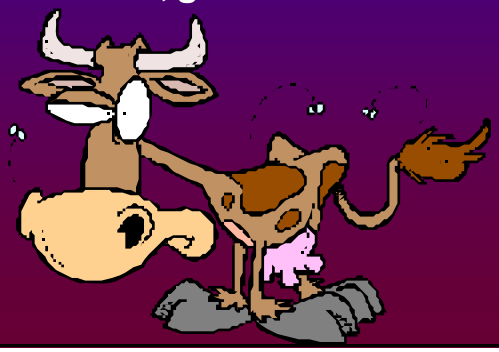
Resultados dos testes diagnósticos variam muito dependem do processo e da extenção da doença

Os animais podem apresentar doença hepática e ausência de insuficiência hepática

Insuficiência Hepática

Ocorre quando muito poucos hepatócitos mantêm sua função normal

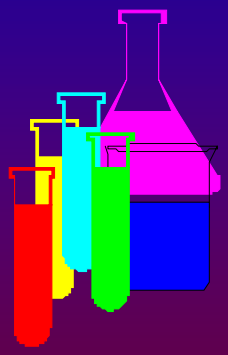
O fígado falha em em retirar do sangue substâncias que normalmente são eliminadas e não sintetizam adequadamente produtos como albumina, colesterol, glicose e uréia.



Insuficiência Hepática

Alterações que levam a insuficiência hepática incluem shunts portosistêmicos e processos que causam destruição de hepatócitos (>70% a 80%), por doença crônica ou lesão aguda massiva

Insuficiência Hepática



A atividade sérica das enzimas pode ser normal se não houver destruição ativa no momento de colheita da amostra, ou se quantidade de hepatócitos viáveis não for suficiente para produzir alterações perceptívies

Insuficiência Hepática

- Superação da reserva funcional
- Diferença entre falha hepática total e seletiva (algumas funções podem falhar enquanto outras permanecem íntegras)
- Falha de excreção - citoesqueleto (colestase e icterícia)
- Falha na detoxificação (encefalopatia)
- Falha na síntese

Doença Hepatobiliar de Bovinos

Principais Tipos

- ✓Abscessos hepáticos secundários a ruminites (*Fusobacterium necrophorum* e *Corynebacterium pyogenes*)
- ✓Fasciolíase,
- ✓Hemoglobinúria bacilar (*Clostridium haemolyticum*, *C. novyi* Tipo D)
- ✓Hepatite bacteriana secundária a septicemia

Doença Hepatobiliar de Bovinos

Principais Tipos

- ✓Peste negra (*Clostridium novyi* Tipo B)
- ✓Intoxicação por ferro devida a hematínicos injetáveis
- ✓Intoxicação por cobre devida a suplementos injetáveis
- ✓Intoxicação por zinco
- ✓Aflatoxicose

Doença Hepatobiliar de Bovinos

Principais Tipos

- ✓Neoplasia hepática
- ✓Colangiohepatite crônica
- ✓Colelitíase
- ✓Lipidose hepática secundária a cetose
- ✓Fotossensibilização hepatógena (várias plantas e fungos)

Senecio brasiliensis (flor-das-almas)

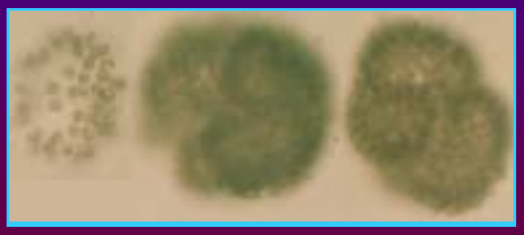
Crotalaria sp (xique-xique)

Cestrum laevigatum (coerana)

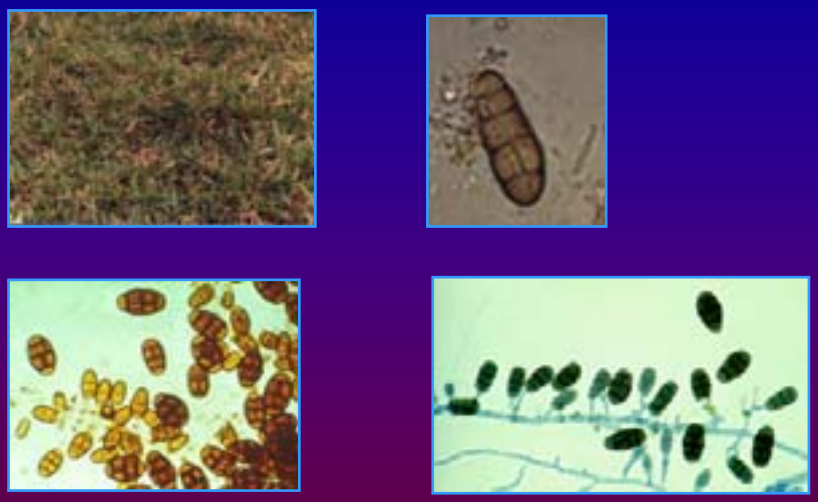
Enterolobium sp (tamboril)

Stryphnodendrum sp (barbatimão)

Lantana camara (chumbinho)



Algas azuis - *Microcystis aeruginosa*



Esporidesmina - *Pithomyces chartarum*

Doença Hepatobiliar de Equinos

Plantas Tóxicas e Micotoxinas

- ✓ Alcalóide de pirrolizidina
- ✓ Cirrose biliar (trevo híbrido, *Trifolium hybridum*, e outras causas)
- ✓ Fotossensibilização hepatógena (várias plantas e fungos)
- ✓ Leucoencefalomalacia eqüina (envenenamento por milho embolorado, *Fusarium moniliforme*)
- ✓ Aflatoxicose

Doença Hepatobiliar de Equinos

Enfermidades Infecciosas e Inflamatórias

- ✓ Doença de Tizzer (*Bacillus piliformis*)
- ✓ Rinopneumonite neonatal
- ✓ Doença de Theiler (insuficiência hepática aguda dos eqüinos secundária à utilização de biológicos de origem equina)
- ✓ Hepatite bacteriana secundária a septicemia

Doença Hepatobiliar de Equinos

Outras Causas

- ✓Intoxicação por ferro de hematínicos injetáveis em potros
- ✓Colangite
- ✓Colelitíase
- ✓Carcinoma hepático
- ✓Hiperlipemia/lipidose hepática
- ✓Hiperbilirrubinemia do jejum

Diagnóstico da Doença Hepática

Provas Laboratoriais

Biópsia

Técnicas de Diagnóstico por Imagem

Diagnóstico da Doença Hepática

Provas Laboratoriais

São muito utilizadas para determinar se a disfunção hepática é responsável pelo sinal clínico manifestado

A avaliação bioquímica seriada permite o acompanhamento da progressão ou regressão da enfermidade e da resposta ao tratamento

Diagnóstico da Doença Hepática

Provas Laboratoriais

De acordo com o padrão e a magnitude da elevação da atividade sérica das enzimas pode-se estimar se a doença é primariamente hepatocelular, biliar, hepatobiliar ou vascular

Provas Laboratoriais

Devido a multiplicidade de funções do fígado a exploração hepática deve basear-se nos testes de:

- integridade celular - enzimas dos hepatócitos e ductos biliares
- função excretora biliar - bilirrubina e ácidos biliares
- insuficiência hepatocelular - proteínas e lipídios
- testes de reação inflamatória - globulinas e fibrinogênio

Enzimas

As alterações na atividade das enzimas séricas geralmente indicam um, ou a combinação dos seguintes eventos:

- necrose celular
- alteração da permeabilidade da membrana celular
- incapacidade do organismo em eliminar a enzima
- aumento da produção
- redução na produção

Enzimas

Situações clínicas que causam elevação da atividade sérica das enzimas, mas não estão necessariamente associadas a doença hepática primária:

Alterações Endócrinas

- Hiperadrenocorticismo
- Diabete mellitus

Alterações Gastrointestinais

- Pancreatite
- Diarréia
- Constipação
- Torção de abomaso / volvulo

Enzimas

Infecções Sistêmicas

- Septicemia
- Viroses
- Riquetsioses

Hipotensão

- Doença cardíaca
- Desidratação severa
- Choque

Hipóxia

- Insuficiência cardíaca
- Doença pulmonar
- Anemia severa
- Inalação de fumaça

Enzimas

Desordens Ósseas

- Crescimento
- Doença metabólica
- Neoplasia
- Osteomielite

Outras Causas

- Neoplasia
- Drogas

Abordagem Diagnóstica

Vazamento de enzimas que refletem lesão de hepatócitos

- *Aspartato aminotransferase* (AST)
- *Lactato desidrogenase* (LDH)
- *Glutamato desidrogenase* (GLDH)
- *Ornitina carbamiltransferase* (OCH)
- *Sorbitol desidrogenase* (SDH)

Principais Enzimas

- Aspartato aminotransferase (AST)
  - largamente distribuída nos tecidos, especialmente nos músculos e no fígado (hepatócitos)
  - ocorrem aumentos significativos ou moderados nos casos de necrose hepatocelular, fibrose, neoplasia e amiloidose
  - determinação em conjunto com a CK para excluir possibilidade de lesão muscular

Outras Enzimas

- Glutamato desidrogenase (GLDH)
  - é uma enzima citosólica pouco específica e com razoável sensibilidade (diagnóstico de hepatopatias agudas, mas não crônica) na maioria das espécies
  - é mais estável que a SDH, mas menos estável que a maioria das outras enzimas mais comumente usadas para o diagnóstico das hepatopatias

Outras Enzimas

- Ornitina carbamiltransferase (OCH)
  - hepatoespecífica, porém não fornece mais informações que as transaminases, exceto para grandes animais
  - método de determinação trabalhoso

Outras Enzimas

- Lactato desidrogenase (LDH)
  - é encontrada em tecidos corporais que utilizam a glicose como fonte de energia
  - não é específica de qualquer tecido

Outras Enzimas

- Sorbitol desidrogenase (SDH)
  - relativamente hepatoespecífica na maioria das espécies
  - rápida deterioração na geladeira e temperatura ambiente e o soro deve ser analizado dentro de 8 a 12 horas
  - a atividade sérica aumenta em < 12 horas e pode retornar ao normal logo após uma agressão única (3-5 dias)

Abordagem Diagnóstica

Vazamento de enzimas que refletem doença hepática colestática e/ou lesão de ductos biliares

- *Fosfatase alcalina* (FA)
- *Gama glutamiltransferase* (GGT)

Principais Enzimas

- Gama glutamiltransferase (GGT)
  - é detectada principalmente nas células dos ductos biliares, indicando lesão biliar
  - pode ser empregada como índice de colestase para bovinos
  - permanece elevada por longos períodos

Principais Enzimas

- Gama glutamiltransferase (GGT)
  - sua atividade é alta no colostro de vacas e em bezerros récem-nascidos, por isso pode ser usada, em bovinos, como medida de transferência de imunidade passiva

Principais Enzimas

- Fosfatase alcalina (FA)
  - está presente no citoplasma de todas as células epiteliais e ósseas, é excretada na bile
  - atividade sérica varia com a idade e com o órgão afetado
  - as variações individuais são muito grandes

Abordagem Diagnóstica

Avaliação da Função Excretora

- Bilirrubina
- Ácidos biliares

Avaliação da Função Excretora

Bile

É uma substância complexa contendo:

- -Sais biliares
- -Pigmentos biliares (bilirrubina)
- -Fosfatase alcalina
- -Água e eletrólitos
- -Lipídios (colesterol e fosfolipídios)

Ácidos biliares

Atuam na digestão e absorção de gordura e são produzidos pelo metabolismo do colesterol

Avaliação da Função Excretora

Bilirrubina

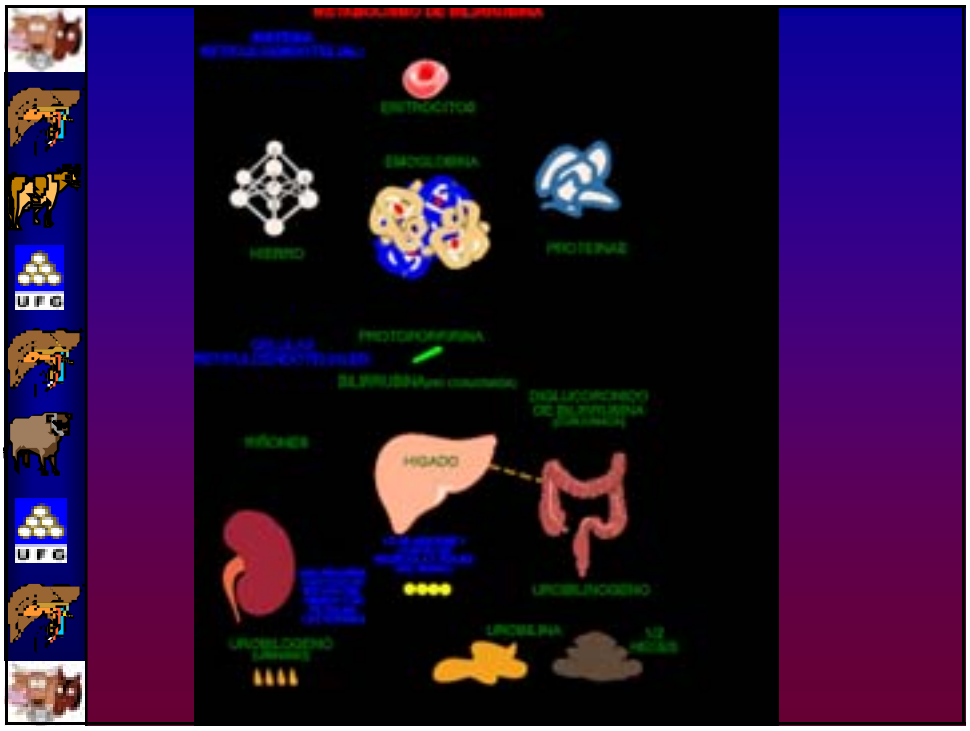
Produzida pela digestão da hemoglobina nas células do sistema mononuclear fagocitário

É insolúvel na água, é captada pelo hepatócito (enzima glucoroniltransferase) e é conjugada com o ácido glucurônico. Dessa forma acrescenta-se grupamentos polares à molécula de bilirrubina, tornando-a hidrossolúvel

Provas Laboratoriais

Avaliação da Função Excretora

- **Bilirrubina**
  - valores plasmáticos são diretamente proporcionais a produção e e inversamente proporcionais ao *clearence* do hepatócito
  - a distribuição em conjugada e não conjugada permite inferir sobre as causas do aumento



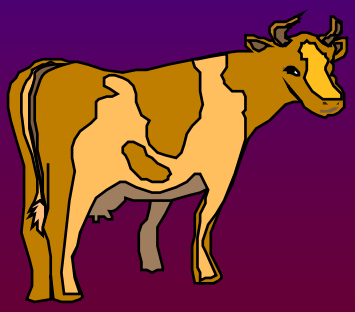
Provas Laboratoriais

As causas de hiperbilirrubinemia são:

- **Superprodução de bilirrubina – hemólise**
- **Queda na absorção, conjugação, ou secreção da bilirrubina pelos hepatócitos – doença hepática severa**
- **Redução no fluxo biliar (colestase) – resultado de processos obstrutivos extra ou intra-hepático**

Icterícia

É um sinal clínico que aparece com freqüência nas doenças do fígado e do sistema biliar e também no curso das anemias hemolíticas



Diagnóstico Diferencial das Icterícias

Tipo de bilirrubina

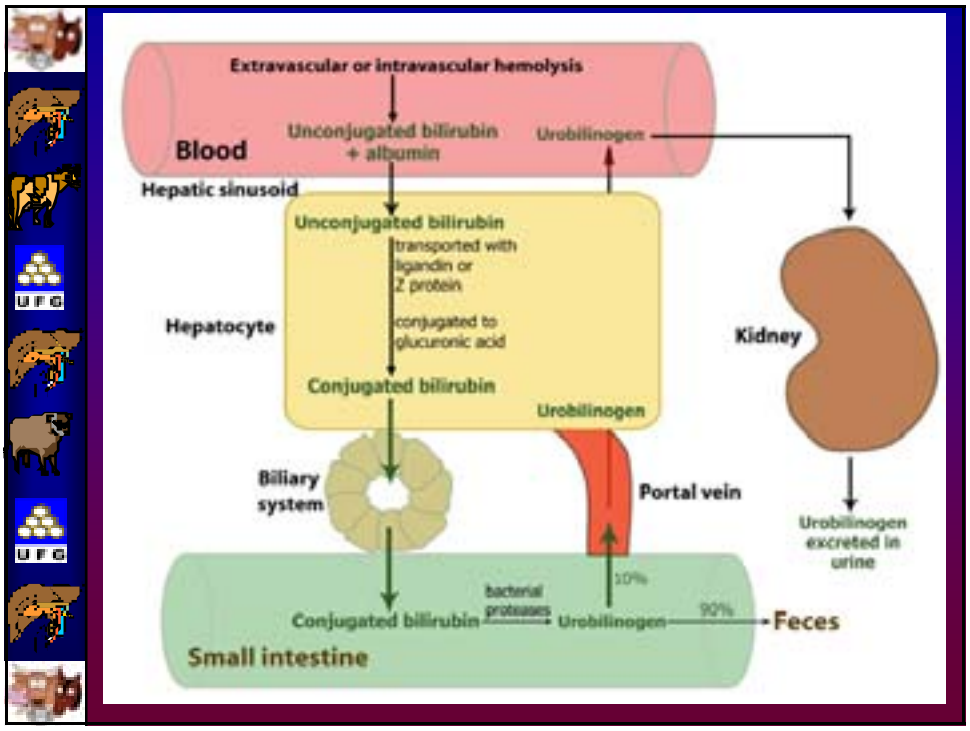
(Indireta ou Não Conjugada e Direta ou Conjugada)

Hemograma

Urinálise

Cor das fezes

Testes de função hepática



Provas Laboratoriais

Avaliação da Função Excretora

- **Ácidos biliares**
  - a mensuração dos ácidos biliares tem mostrado-se uma eficiente prova de função hepática
  - é indicador mais sensível que a bilirrubina e as aminotransferases

Abordagem Diagnóstica

Avaliação da Função Secretora

- Proteínas séricas
  - albumina
  - globulinas
  - fibrinogênio
- Lipidograma
  - triglicerídeos
  - colesterol
  - fosfolipídios
  - ácidos graxos
  - VLDL
  - HDL
  - LDL

Provas Laboratoriais

Avaliação da Função Secretora

- Proteínas séricas

a determinação dos valores da proteína plasmática total e de suas frações fornecem importantes informações sobre o estado fisiológico e enfermidades dos animais

- albumina
- globulinas
- fibrinogênio

a albumina, o fibrinogênio e as globulinas, exceto certas gamaglobulinas, são sintetizadas no fígado

Provas Laboratoriais

Avaliação da Função Secretora

- Lipidograma
  - os níveis séricos dos triglicerídeos, colesterol e fosfolipídios e ácidos graxos são ocasionalmente mensurados para avaliar a função hepática
  - raramente são medidas as lipoproteínas (VLDL, HDL e LDL)

Abordagem Diagnóstica

Testes Bioquímicos Laboratoriais

- Detectam uma alteração hepatocelular, estase biliar ou disfunção metabólica
- Não determinam a exata natureza da lesão - causa e distribuição
- Não fornecem informações sobre a reversibilidade da lesão ou o estado de funcionabilidade do órgão

Biópsia

Exames Bioquímicos

- Diagnóstico
- Perfil Metabólico

Abordagem Diagnóstica

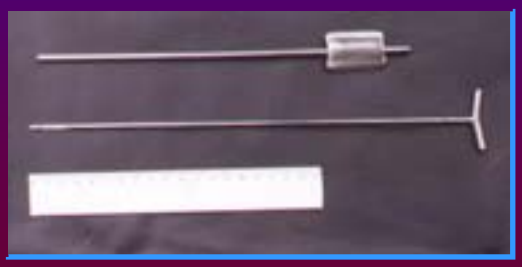
Biópsia

- Determinar o diagnóstico definitivo
- Procedimento simples, fácil e seguro
- O estabelecimento do diagnóstico depende do tamanho da amostra e da interpretação histológica

Biópsia

Amostras de Fígado

- agulha



semelhante a Tru-Cut convencional, porém de maior calibre

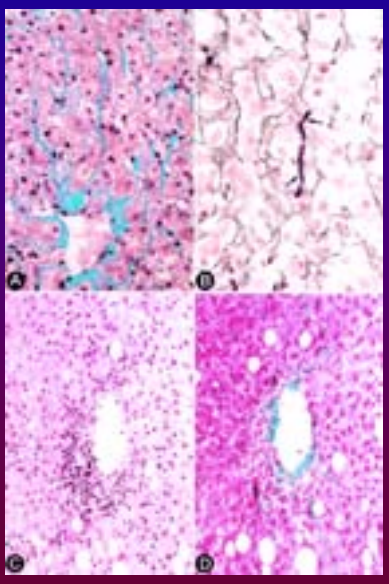
Biópsia

Amostras de Fígado

- agulha

Comprimento do mandril 25,0 cm, comprimento da cânula 23,0 cm, diâmetro interno da cânula 0,7 cm e externo 0,8 cm

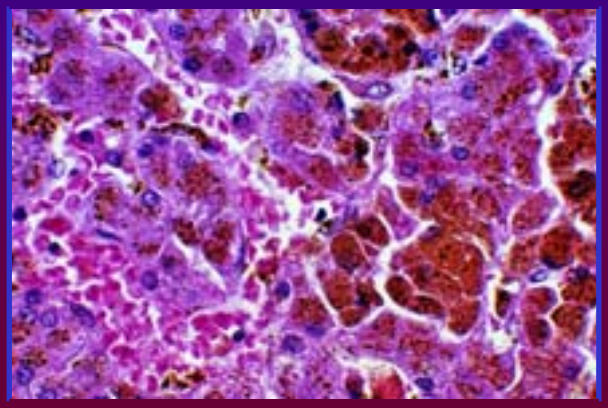
Colorações Histológicas - Fígado



Coloração com tricromo demonstra vários tipos de colágeno I, normalmente presente nos espaços portas, além de permitir melhor visualização dos processos fibróticos

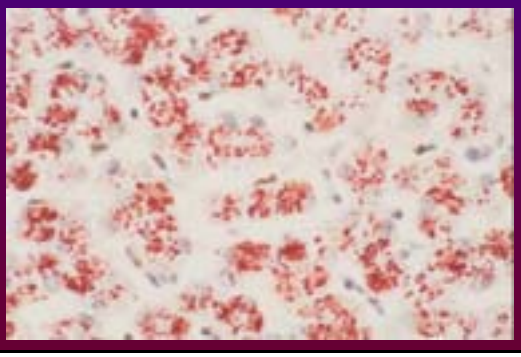
Colorações Histológicas - Fígado

A coloração para o ferro permite evidenciar a hemossiderina e pode ser usada para demonstrar a intoxicação pelo ferro



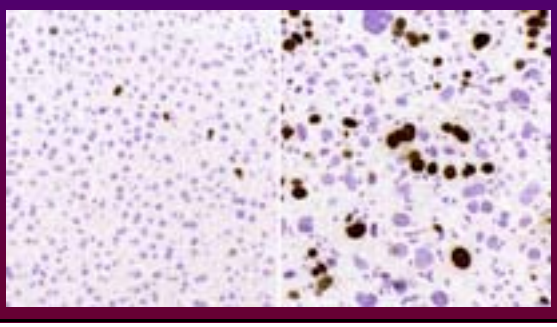
Colorações Histológicas - Fígado

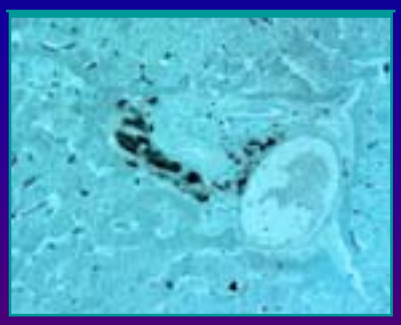
Cobre pode ser detectado diretamente pelos métodos da rodamina ou ácido rubeanico

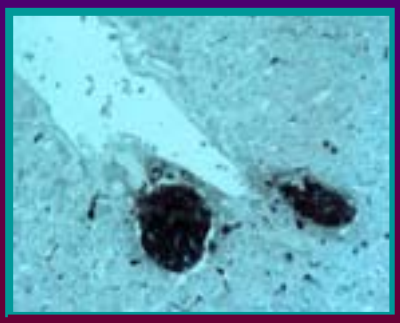


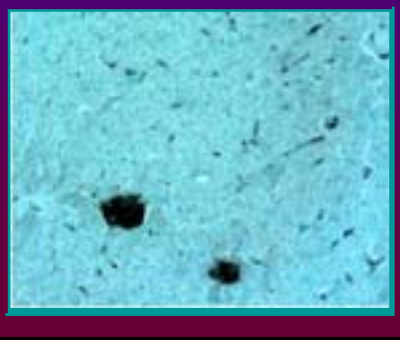
Outras Técnicas - Fígado

Imunoistoquímica tem se tornado rotina na maioria dos laboratórios de patologia. Apesar de sua enorme aplicação na pesquisa, seu papel no diagnóstico de doenças hepáticas ainda é limitado









Resposta a Agressão

Distúrbios Secundários

- Fotossensibilização
- Encefalopatia Hepática
- Distúrbios Metabólicos - hemorragias e hipoalbuminemia
- Alterações Vasculares e Hemodinâmicas
- Hemólise Intravascular

Fotossensibilização

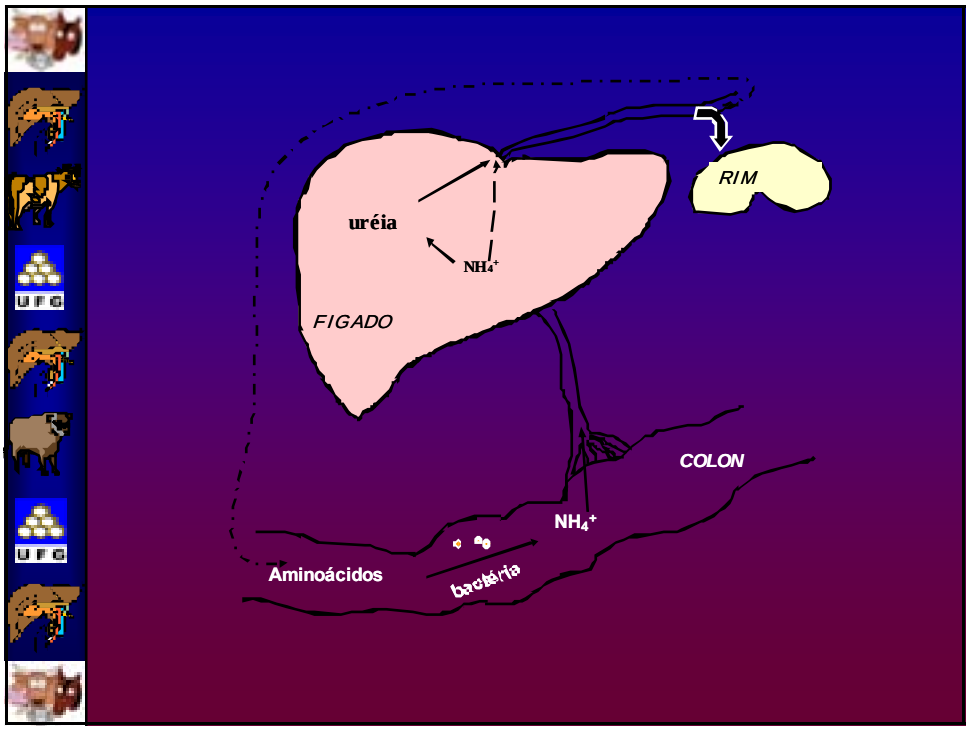
Encefalopatia Hepática

Encefalopatia Hepática

Definição

Emergência clínica de origem multifatorial, caracterizada por estado neurológico anormal em pacientes com insuficiência hepática grave

Aparecimento abrupto ou progressivo e insidioso



Distúrbios Metabólicos

Distúrbios Metabólicos

- Refletem o tipo e a duração da desordem hepática
- As anormalidades metabólicas podem ser:
  - •deficiência de vitaminas
  - •tendência a hemorragia
  - •anormalidades hematológicas
  - •hipoalbuminemia

Alterações Vasculares e Hemodinâmicas

Alterações Vasculares e Hemodinâmicas

Freqüentemente a doença hepática crônica é acompanhada por extensa cicatrização do fígado, o que aumenta a resistência ao fluxo sangüíneo

Alterações Vasculares e Hemodinâmicas

Conseqüências:

- ✓Anastomoses vasculares portossistêmicas adquiridas
- ✓Transudação de fluido para a cavidade abdominal – ASCITE

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Bovinos

A – Repouso e Confinamento

B – Manutenção da Alimentação

C – Manejo Alimentar

D – Manutenção da Glicemia - aplicação de dextrose ou de seus precurssores (propilenoglicol ou glicerol)

E - Uso de tranquilizantes (fenobarbital)

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Bovinos

A – Repouso e Confinamento

B – Manutenção da Alimentação

C – Manejo Alimentar

D – Manutenção da Glicemia - aplicação de dextrose ou de seus precurssores (propilenoglicol ou glicerol)

E - Uso de tranquilizantes (fenobarbital)

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

A – Repouso e Confinamento

- Devem ser mantidos sob o mínimo de estresse, o que reduz as possibilidades de agressão, além de facilitar a observação e o tratamento.
- Quando possível devem ser separados e estabulados (especialmente se houver manifestações de fotossensibilização).
- Os exercícios devem ser limitados, bem como a exposição a luz solar.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

B – Manutenção da Alimentação

- Cavalos com evidências clinico-patológicas de hepatopatia devem alimentar-se.
- A manutenção do apetite é um indicador positivo de prognóstico e guia terapêutico.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

C – Manejo Alimentar

- Evitar suplementos ricos em proteína.
- Feno de alfafa é rico em proteína - não utilizar.
- Caso o animal não aceite a troca brusca de alimento, diminuir a quantidade do alimento rico em proteína.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

C – Manejo Alimentar

- Grãos de alta qualidade (aveia, cevada e milho) que fornecem carboidratos facilmente digeríveis devem ser oferecidos em pequenas quantidades.
- Sorgo apresenta quantidades relativamente altas de aminoácidos de cadeia ramificada e deve ser adicionado em quantidades limitadas para melhorar a qualidade da proteína da mistura de grãos.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

C – Manejo Alimentar

- Melaço é fonte de energia facilmente digerível e pode favorecer o consumo de alimentos em cavalos com diminuição do apetite - eficácia não provada.
- Preparações de múltiplas vitaminas do complexo B tem sido administradas.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

C – Manejo Alimentar

- Preparações intravenosas de proteínas e aminoácidos devem ser evitadas - balanço incorreto de aminoácidos.
- Suplementação oral de aminoácidos de cadeia ramificada pode ser utilizada para corrigir o desbalanceamento entre AACR e AAA.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

D – Manutenção da Glicemia

- Os casos de depressão severa ou encefalopatia requerem cuidados de suporte mais vigorosos.
- Necessidade de energia prontamente metabolízável - contínua infusão intravenosa de glicose.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

D – Manutenção da Glicemia

- A taxa de administração de fluidos deve ser ajustada para fornecer de 50 a 100g de glicose por hora. Isto significa 1 a 2 L de dextrose a 5% por hora.
- Esta quantidade não é suficiente para garantir toda a energia necessária – alimentação.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

D – Manutenção da Glicemia

- Podem ser usadas soluções hipertônicas (10% a 50% de glicose) - desenvolvimento de tromboflebite.
- Manutenção pode ser feita durante 2 a 3 dias com infusão contínua de dextrose a 5%, gota a gota - glicose entre 100 a 180mg/dL.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

D – Manutenção da Glicemia

- A terapia com glicose deve ser monitorada (plasma e urina) e a taxa de administração ajustada para 100 a 170mg/dL.
- Suplementação oral de dextrose pode ser utilizada (melaço de milho) quando outra opção não está disponível.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

E – Controle da formação e absorção de toxinas entéricas

- Podem ser usados catárticos moderados.
- Antibióticos de ação intestinal também podem ser usados (neomicina 10 a 15g 4Xdia) - sinais nervosos.

Terapêutica das Hepatopatias

Doença Hepatobiliar de Equinos

F – Outras Medidas

- Antibioticoterapia sistêmica - colangiohepatite supurativa.
- Corticosteroídes - hepatite crônica ativa.

Hortobagyi National Park Hungria