

**ENCEFALOPATIA HEPÁTICA DECORRENTE DE HEPATOPATIA AGUDA
PÓS-OPERATÓRIA EM UM FELINO FÊMEA: RELATO DE CASO.**

**ENCEFALOPATIA HEPÁTICA ATRIBUÍBLES A HEPATOPATIA AGUDA
OPERATÓRIA EN UN POST-FELINO FÊMEA: CASO CLÍNICO.**

**ENCEFALOPATHY HEPATIC ATTRIBUTABLE TO HEPATOPATIA ACUTE
OPERATORIA IN A POST-FELINO FÊMEA: CASE REPORT.**

**VELLOSO, T.F.*¹; BRUNETTO, G. B.; BOLFE, M.; BITANTI, N.; MARQUES, C.;
OLIVEIRA, N. F.**

RESUMO

A encefalopatia hepática (EH) é um distúrbio reversível da função neuronal associada com a exposição do sistema nervoso central a substâncias neurotóxicas devido a uma doença hepatocelular primária ou com desvio da circulação portal do fígado. O mecanismo exato da EH não é plenamente determinado, mas, acredita-se que resulte do desvio do fluxo sanguíneo portal adjacente do fígado, permitindo que amônia, encefalotoxinas, endotoxinas e encefalotoxinas passem para a circulação sistêmica, comprometendo diretamente o córtex cerebral. As manifestações clínicas associadas a hepatopatias induzidas por fármacos em gatos variam de doença subclínica à crônica, e, em casos graves, hemorragias ou formação de petéquias podem ser observadas, bem como sinais neurológicos de encefalopatia hepática. Quando aguda, a lesão hepática pode ser causada por um efeito tóxico direto do fármaco ou seus metabólitos sobre o hepatócito, produzindo um efeito dose-dependente previsível ou por reações idiossincráticas aos fármacos. Isto ocorre de modo imprevisível em um pequeno número de pacientes expostos a um fármaco específico, resultante de alterações preexistentes das vias de metabolização do agente terapêutico, devido a diferenças genéticas ou lesão hepática prévia. Outros sintomas incluem demência, convulsões, letargia, alterações de comportamento (agressividade ou histeria), incoordenação locomotora, anorexia, êmese, diarreia e hipersalivação, principalmente em gatos. Este relato descreve um caso de encefalopatia hepática decorrente de hepatopatia aguda pós-operatória em um felino fêmea.

PALAVRAS-CHAVE: encefalopatia hepática, felinos, fármacos.

ABSTRACT

The hepatic encephalopathy (EH) is a reversible disorder of neuronal function associated with the central nervous system exposure to neurotoxic substances due to a disease or hepatocellular primary portal to divert the movement of the liver. The exact mechanism of EH is not fully determined, but it is believed that results of the diversion of blood flow adjacent portal of the liver, allowing ammonia, encefalotoxins, endotoxins and encefalotoxins pass into the systemic circulation, directly undermining the cerebral cortex. The clinical symptoms associated with hepatopathy induced by drugs in cats vary from the

¹ Tahísa Faria Velloso (tahisa@cbov.org): MV; Esp. Clínica e Cirurgia; M^{and} em Virologia na UFRGS; RT Setor Clínica de Pequ. Animais Pref. Municipal de Passo Fundo (Rua Teixeira Soares, 625, Centro, (54)3311-1193; MV da Medical Pet Cães e Gatos (XV de novembro, 260, centro, (54)3313-8384).

chronic subclinical disease, and in severe cases, bleeding or training of petechiae can be observed and neurological signs of hepatic encephalopathy. When acute, liver damage may be caused by a direct toxic effect of the drug or its metabolites on hepatocito, producing a dose-dependent effect predictable or idiossincráticas reactions to drugs. This is so unpredictable in a small number of patients exposed to a specific drug, resulting from changes background of the process of metabolism of therapeutic agent because of genetic differences or liver injury prior. Other symptoms include dementia, seizures, lethargy, changes of behaviour (aggression or hysteria), incoordination locomotor, anorexia, êmese, diarrhea and hypersalivation, particularly in cats. This report describes a case of hepatic encephalopathy resulting from liver disease acute post-operative in a female cat.

KEYWORDS: cats, drugs, hepatic encephalopathy.

INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) é um distúrbio reversível da função neuronal associada com a exposição do sistema nervoso central a substâncias neurotóxicas devido a uma doença hepatocelular primária ou com desvio da circulação portal do fígado (BRUNCH, 1991, apud DUARTE e USHIKOSHI, 2005). O mecanismo exato da EH não é plenamente compreendido supõe-se que resulte do desvio do fluxo sanguíneo portal adjacente do fígado, permitindo que amônia, encefalotoxinas e endotoxinas passem para a circulação sistêmica, comprometendo diretamente o córtex cerebral (MEHL, 2004).

A EH pode estar relacionada com um *shunt* portosistêmico congênito ou adquirido, assim também como uma enfermidade hepática grave. A capacidade detoxificadora e de síntese do fígado estarão reduzidas. O amoníaco e outros metabólitos das proteínas entéricas penetram diretamente na circulação geral e cerebral, onde alteram o metabolismo encefálico produzindo falsos neurotransmissores e também, possível dano neural (CENTER, 2005).

As manifestações clínicas associadas a hepatopatias induzidas por fármacos em gatos variam de doença subclínica à crônica, e, em casos graves, hemorragias ou formação de petéquias podem ser observadas, bem como sinais neurológicos de encefalopatia hepática. A lesão hepática aguda pode ser causada por um efeito tóxico direto do fármaco ou seus metabólitos sobre o hepatócito, produzindo um efeito dose-dependente previsível ou por reações idiossincráticas aos fármacos. Isto ocorre de modo imprevisível em um pequeno número de pacientes expostos a um fármaco específico, resultante de alterações preexistentes das vias de metabolização do agente terapêutico, devido a diferenças genéticas ou lesão hepática prévia (RIDGWAY, 2004).

As manifestações neurológica mais comuns são a diminuição da atividade mental e a responsividade que variam desde depressão discreta até coma. Outros sintomas incluem dementia, convulsões, letargia, alterações de comportamento (agressividade ou histeria), incoordenação locomotora, anorexia, êmese, diarréia e hipersalivação, principalmente em gatos (BUNCH, 1991).

Os gatos, por serem carnívoros verdadeiros, têm necessidades protéicas mais elevadas que a maioria das outras espécies, sendo assim, se a ingestão protéica na dieta for inadequada,

eles se tornam rapidamente deficientes em proteínas celulares importantes, como as proteínas carreadoras e as enzimas que são componentes necessários das vias metabólicas dos fármacos. Além disso, os felinos apresentam uma deficiência relativa de glicuronil transferase, que media a conjugação de diversos fármacos em glicuronídeos para a eliminação (RIDGWAY, 2004). A prednisona é uma molécula inativa que precisa ser convertida em prednisolona no fígado para se tornar ativa (ROMANHOLI, SALGADO, 2007), auxiliando no quadro neurológico em questão.

MATERIAIS E MÉTODOS

Felino fêmea, 2,800 gramas, idade de 2 anos, domiciliada, sem contactantes, sendo atendida em regime de emergência na Clínica Veterinária Medical Pet Cães e Gatos (Passo Fundo), avaliada previamente por outro Médico Veterinário, com histórico de secreção purulenta vaginal, aumento de volume abdominal, apatia e hipertermia, sendo diagnosticado piometra. Ao exame clínico foi confirmado a condição com cérvix aberta e encaminhado à cirurgia após estabilização do paciente através de fluidoterapia com cloreto de sódio 0,9% via endovenosa.

Realizadas tricotomia mecânica e assepsia da pele com clorexidina 2% degermante e álcool 70%. A indução anestésica dissociativa foi realizada com a associação tiletamina/zolazepam² na dose de (5mg/kg IM) com xilazina 2%³ (1mg/kg, IM), sendo a manutenção com tiletamina/zolazepam, na dose de 2,5mg/kg pela via endovenosa e repicada conforme a meia vida durante o ato cirúrgico, caso o paciente apresentasse sinais de superficialização da anestesia como aumento da frequência cardíaca e/ou respiratória.

No trans-cirúrgico utilizou-se cefalotina (22mg/kg, EV) e metronidazol (10mg/kg, EV). Ao término da cirurgia, o paciente foi encaminhado à CTI da clínica, com fluidoterapia, cefalotina (22mg/kg, TID, EV), cetoprofeno⁴ (2mg/kg, SID, SC) e analgesia pós-operatória com cloridrato de tramadolol⁵ (1mg/kg, TID, SC).

Incompletas as 24 pós o procedimento cirúrgico, a gata apresentou agressividade, hiperestesia de membros, alteração de comportamento, incoordenação motora, vocalização acentuada, sialorréia, distensão dos membros, convulsões e anorexia. A felina foi sedada para controle dos sinais e sintomas 3 vezes ao dia por 48 horas com tiletamina/zolazepam (2,5mg/kg, IM). No segmento da condição permanecerem os sinais e sintomas neurológicos acentuados, suspeitando-se de distúrbio induzido por fármaco, sendo suprida toda a medicação administrada. Procedeu-se coleta de sangue periférico para análise laboratorial bioquímica que resultou em aumento das enzimas ALT/GPT significativo (193U/L) estando os outros exames solicitados com resultados dentro da normalidade. O diagnóstico definitivo foi Encefalopatia Hepática decorrente de hepatopatia aguda desencadeada por fármaco.

Para correção da enfermidade foi utilizado glicose 5% EV, metronidazol (10mg/kg/EV) e prednisolona (0,5mg/kg/VO,SID), com o intuito de reduzir a sintomatologia nervosa. Alimentação via sonda nasogástrica com ração Hypoallergenic® (20 ml/TID)⁶, umidecida.

² Zoletil50® - Tiletamina/Zolazepan. – Virbac do Brasil®

³ Xylestesin 2% sem vasoconstritor. Cristália. Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP . Brasil.

⁴ Ketofen 1% - Rhodia-Mérieux Veterinária Ltda. Paulina, SP. Brasil.

⁵ Tramal 100mg/2ml . Monsanto do Brasil Ltda. São Paulo, SP. Brasil.

⁶ Royal Canin® – ração seca.

Com 48h de evolução, o felino iniciou a alimentação via oral, com remissão dos sintomas neurológicos tendo alta com recomendações. Foi prescrito Convalescence Feline®⁷, associado a ração para filhotes pelo alto teor proteico e prednisolona (0,5mg/kg, SID) por 55 dias, reduzindo a dose gradativamente.

O paciente retornou para exames complementares (hemograma e perfil bioquímico), após o período de 55 dias, que demonstraram normalidade hematológica e hepática, com leve alteração de uréia, diminuindo o teor protéico antes instituído.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma hepatopatia induzida por fármacos pode ser fundamentada através da história de exposição ao fármaco, sinais clínicos e/ou alterações laboratoriais compatíveis com dano hepático devido à administração do fármaco e resolução dos sinais clínicos e das alterações laboratoriais após alguns dias ou semanas de interrupção da administração do fármaco, mas os sinais clínicos e os resultados dos testes laboratoriais são inespecíficos e não diferenciam a hepatopatia induzida por fármaco de outras causas (RIDGWAY, 2004).

As sintomatologias clínicas do caso relatado estavam de acordo com os sinais clínicos de dilatação pupilar, sinais neurológicos, reações posturais anormais, hipotermia, comportamento diferenciado, entre outros (CENTER, 2005).

A piometra pode ocasionar diversas complicações sendo o óbito a mais séria ocasionada pela sepse, peritonite bacteriana, disfunção renal e hepática. O aumento nas atividades das enzimas hepáticas são observados através da análise bioquímica sérica, além disso, as fêmeas podem ser predispostas à hepatopatia induzida por fármacos devido às atividades superiores das enzimas hepáticas de metabolização do agente terapêutico e à capacidade elevada de gerar metabólitos tóxicos (RIDGWAY, 2004).

A xilazina deprime o SNC, por estímulo dos alfa-2–adrenoceptores, reduzindo a liberação de noradrenalina central e periféricamente. É um fármaco que promove sedação, miorelaxamento por inibição da transmissão inter-neural medular e analgesia. Entretanto, a xilazina e outros alfa-2 adrenorreceptores agonistas, podem causar efeitos farmacológicos indesejáveis, tais como depressão cardiorrespiratória, salivação e vômito (EMILIO et al., 2004). A tiletamina-zolazepan faz parte de uma lista de fármacos que podem induzir necrose hepática aguda em felinos (RIDGWAY, 2004).

O tramadol é um analgésico de ação central que atua em receptores opióides, além de modificar a transmissão de impulsos da dor através da inibição da recaptação de monoaminas, não sendo encontrado na literatura referências sobre o uso de tramadol em gatos mas em experimentos, a medicação foi bem tolerada por gatas submetidas à ovariectomia no pós-operatório (BRONDANI et al., 2003).

Baixos níveis de glicose no sangue reforçam os efeitos encefalopáticos do cloreto de amônio e aumentam a concentração cerebral de amônia, devendo antecipar e monitorar a hipoglicemia em pacientes com deficiência na função hepática, justificando a profilaxia precoce com glicose endovenosa no paciente estudado, devido a possibilidade de danos neurológicos permanentes (CENTER, 2005).

⁷ Convalescence Feline Royal Canin® – ração úmida.

A escolha da prednisolona foi por estar convertida, não havendo necessidade de metabolismo hepático na totalidade. Também, os gatos são resistentes aos efeitos hepáticos de glicocorticóides, e não apresentam aumento na atividade sérica da ALP ou hepatopatia por esse fármaco como agente terapêutico e por, se houver, efeitos adversos da terapia por glicocorticóides, o mesmo pode superar seus benefícios potenciais em gatos com hepatopatia avançada (ROMANHOLI, SALGADO, 2007).

Até o momento não são conhecidas as necessidades protéicas para a regeneração do tecido hepático em gatos. A quantidade necessária para manutenção, reparação e regeneração celular varia com o tipo e gravidade da hepatopatia. Pacientes com sinais de EH recomenda-se a utilização de 2,11g de proteína bruta por kg de peso corporal ao dia, o equivalente a 25-30% das calorias (25-30% da matéria seca) para gatos. As recomendações mais recentes indicam 3-4g de proteína por Kg de peso corporal para gatos (BRUNETTO et al., 2007), mas somente após a sintomatologia da encefalopatia hepática esteja estabelecida (CENTER, 2005)

CONCLUSÃO

Conclui-se que houveram vários fatores pré-disponentes para desencadear injúria hepática referida, que evoluiu para uma Encefalopatia Hepática, dentre os quais o fato de ser da espécie felina (deficiência de enzimas), ser uma fêmea (metabolização de fármacos diferenciada), apresentando piometra (pode ocorrer hepatopatia) e administração de tiletamina/zolazepan (pode induzir necrose hepática). Não foi certificado exatamente o que desencadeou o início da EH, pois além de todos estes fatores, também pode ser que existisse alguma pré-disposição genética. A evolução do paciente é satisfatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRONDANI, J. T.; NATALINI, C. C.; SCHOSSLER, J. E. W.; FILHO, S. T. L. P.; BERTIN, A. P. Alterações cardiovasculares de gatos submetidos à toracotomia intercostal, pré-medicados com associação de tramadol, butorfanol e atropina e anestesiados com propofol e halotano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.33, n.5, p.869-873, set-out, 2003

BRUNETTO, M. A.; TESHIMA, E; NOGUEIRA, S. P.; JEREMIAS, J. T.; CARCIOFI, A. C. Manejo nutricional nas doenças hepáticas. **Acta Scientiae Veterinariae**. 35(Supl 2): 233-235, 2007.

CENTER. S. A. Feline Hepatic Lipidosis. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**. 35 (2005) 225–269.

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, p. 57-61.

EMILIO, C. R.; OSÓRIO, D.D.P; MARIANO, A. P.; LUNA, S. P. L.; GONÇALVES, R. C.; MANNARINO, R.; FOLONI, V. S. Efeito da ioimbina como antagonista da xilazina em cães e gatos. **Acta Scientiae Veterinariae**. 32(1): 53 -57, 2004.

MEHL, M. Shunts portossistêmicos. In: LAPPIN, Michael R. **Segredos em Medicina Interna de Felinos**. Porto Alegre: Artmed, 2004, 203 - 07.

RIDGWAY, R. D. Doença Hepática Induzida por Fármacos. In: LAPPIN, Michael R. **Segredos em Medicina Interna de Felinos**. Porto Alegre: Artmed, 2004, 197-202.

ROMANHOLI, D. J. P. C; SALGADO, L. R. Síndrome de Cushing Exógena e Retirada de Glicocorticóides. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. vol.51 no.8 São Paulo Nov. 2007