

ULTRA-SONOGRAFIA QUANTITATIVA DO FÍGADO EM GATOS TRATADOS COM PREDNISOLONA

QUANTITATIVE ULTRASONOGRAPHY OF LIVER IN CATS TREATED WITH PREDNISOLONA

SANTOS¹, W.G; MONTEIRO¹, J.N.M; OLIVEIRA¹, D.C.; BORLINI¹, D.C.; LOPES^{*2},
B.F., LANIS², A.B.; VESCOVI³, L.A.; MACHADO³, F.M.; COSTA⁴, F.S.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo a avaliação ultra-sonográfica quantitativa, através da técnica de histograma, do fígado de gatos medicados com glicocorticóides por período determinado e cumprindo todos os preceitos éticos de proteção aos animais. O uso dos glicocorticóides pode desencadear uma série de efeitos colaterais. No fígado, são descritas alterações tais como hepatomegalia e degeneração vacuolar dos hepatócitos, com acúmulo de glicogênio e ou lipídios. O exame ultra-sonográfico é um método que avalia a anatomia intra-hepática de maneira segura e não invasiva, acrescentando informações ao diagnóstico. Permite avaliar alterações em na dimensão, forma, contornos, bordos, penetração dos feixes e arquitetura interna, incluindo alterações na ecogenicidade e evidência dos vasos hepáticos. Entretanto, o exame ultra-sonográfico pode apresentar divergência na interpretação dos seus achados, devido à análise subjetiva e individual. Diferentes fatores podem influenciar no estabelecimento de um diagnóstico, tais como a experiência do avaliador, aparelho utilizado e regulagem de profundidade, ganho e contraste. Para minimizar a subjetividade do exame, podem-se utilizar técnicas que quantificam a ecogenicidade e a ecotextura das regiões avaliadas. O método do histograma possibilita uma avaliação quantitativa da ecotextura e ecogenicidade de uma região previamente selecionada, demonstrando a distribuição de frequência na intensidade do eco na região de interesse e mensurando a quantidade de níveis de cinza.

PALAVRAS-CHAVE: Glicocorticóides, histograma, ultra-sonografia, fígado, gatos.

INTRODUÇÃO

Os glicocorticóides possuem um amplo espectro de indicações terapêuticas, e são comumente prescritos na rotina clínica de cães e gatos, sendo que são as indicações mais freqüente as doenças que estejam envolvidos mecanismos imunes e inflamatórios (ANDRADE, 2002). Apesar dos benefícios em determinadas enfermidades, o uso dos glicocorticóides pode desencadear uma série de efeitos colaterais. O uso prolongado e ou altas dosagens podem gerar alterações clínicas e laboratoriais, como a síndrome de Cushing e imunossupressão. No fígado, são descritas alterações tais como hepatomegalia e degeneração vacuolar dos

¹ Acadêmicos do curso de Medicina Veterinária, CCA-UFES, Alegre – ES.

² Médico Veterinários autônomos DIAGNOPET/VETLAB, Vitória - ES

³ Centro Universitário Vila Velha, Vila Velha-ES

⁴ Prof. Dr. de Diagnóstico por Imagem, CCA-UFES, Alegre - ES

hepatócitos, com acúmulo de glicogênio e ou lipídios, promovendo elevação dos níveis séricos das enzimas alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), e gama glutamiltransferase (GGT). O eritrograma de animais submetidos a terapias com glicocorticóides pode apresentar uma discreta policitemia, formação de corpúsculos de Heinz e o leucograma de estresse (GINN e SHAER, 1999; FERASIN, 2001; LIEN et al., 2006). Também foi reportado redução do hematócrito, eletrólitos sódio, cloro, e aumento do volume plasmático semelhante ao que ocorrem em diabetes mellitus em humano (SMITH et al., 2004; PLOYNGAM et al., 2006).

A resposta fisiológica e a sensibilidade aos glicocorticóides variam amplamente entre as espécies, os indivíduos, os tecidos, os tipos celulares e até mesmo durante as fases do ciclo de uma mesma célula, conforme demonstrado em ampla revisão por Faria e Longui, (2006). A susceptibilidade aos efeitos deletérios destes fármacos foram bem estudados e documentados, principalmente nos cães, sendo estes, segundo Rutgers et al (1995), sensíveis, e os gatos domésticos são considerados animais mais resistentes à terapia com estes medicamentos, sendo os mecanismos desta resistência pouco conhecidos, embora haja na literatura poucos trabalhos que comprovassem este fato (SCOTT et al., 1979).

Embora seja incomum, na literatura há relato de hiperadrenocorticismo iatrogênico, seguido ao tratamento em curto intervalo com o fármaco metilprednisolona, em gatos, entre outros glicocorticóides de uso rotineiro na clínica de pequenos, inclusive de uso tópico, como a triancinolona, sendo que estes fármacos desenvolveram efeitos deletérios nos gatos tratados (GINN e SHAER, 1999; FERASIN, 2001; LIEN et al., 2006). Scott e colaboradores, (1978), em protocolo, onde administrou em curto período de tempo o glicocorticóide metilprednisolona em animais hígidos, discorda destes achados em gatos, reportando a não ocorrência deste quadro, inclusive ausência de policitemia, afirmando que os gatos são mais resistentes.

A prednisolona é um glicocorticóide, de origem esteróide sintético, com atividade marcante glicocorticóide, e grande potência antiinflamatória. Atuam no metabolismo dos carboidratos, aumentando a gliconeogênese com diminuição da utilização periférica da glicose e aumento das reservas de glicogênio; já no metabolismo protéico, aumenta o catabolismo e inibe o anabolismo; em relação aos lipídios, aumentam o catabolismo, com reorganização dos locais de depósito de gordura, como pescoço e abdômen penduloso. Doses altas ou prolongadas podem interferir ainda no equilíbrio hidroeletrólítico devido alguma ação mineralo-corticóide. Aproximadamente 70% dos glicocorticóides são metabolizados no fígado, e a eliminação é quase que exclusivamente pela urina (HAYNES JR, 1991).

O exame ultra-sonográfico é um método que avalia a anatomia intra-hepática de maneira segura e não invasiva, acrescentando informações ao diagnóstico, mesmo antes de serem observadas alterações pela radiografia convencional ou nos exames laboratoriais. Permite ainda na avaliação hepática analisar alterações em sua dimensão, forma, contornos, bordos, penetração dos feixes e arquitetura interna, incluindo alterações na ecogenicidade e evidência dos vasos hepáticos. O exame ultra-sonográfico pode apresentar divergência na interpretação dos seus achados, devido à análise subjetiva e individual. Diferentes fatores podem influenciar no estabelecimento de um diagnóstico, tais como a experiência do avaliador, aparelho utilizado e regulagem de profundidade, ganho e contraste. Concomitantemente às alterações que ocorrem no fígado, diversas enfermidades podem promover alterações em outros órgãos usados para a comparação da ecogenicidade e

ecotextura, sendo este mais um fator que pode dificultar o diagnóstico (ZWEIBEL, 1995; NYLAND et al., 2004).

Para tentar evitar possíveis erros de interpretação e minimizar a subjetividade do exame, podemos utilizar técnicas que quantificam a ecogenicidade e a ecotextura das regiões avaliadas. O método do histograma possibilita uma avaliação quantitativa da ecotextura e ecogenicidade de uma região previamente selecionada, demonstrando a distribuição de frequência na intensidade do eco na região de interesse e mensurando a quantidade de níveis de cinza (OSAWA et al., 1996; MAEDA et al., 1998; NICOLL et al., 1998; LEE et al., 2006). A realização de exames citopatológicos e histopatológicos na presença de uma possível hepatopatia podem ser necessários para a conclusão do diagnóstico, pois na ultra-sonografia não consegue distinguir entre uma glicogenose e ou esteatose hepática, sendo indicada a sua realização por via percutânea e com o auxílio do exame ultra-sonográfico (NYLAND et al. 2004).

METODOLOGIA

Para a realização deste estudo, foram respeitados todos os preceitos éticos de proteção aos animais. Para isto foram utilizados nove gatos domésticos, adulto-jovens, sem distinção de sexo ou raça e sem alterações clínicas ou laboratoriais que pudessem interferir na realização da pesquisa; com alimentação e água *ad libitum*. Foi administrado o glicocorticóide prednisolona, sob a forma de cápsulas, via oral, a cada 24h, sob dosagem de 6mg/kg de peso, sendo que a dosagem total por animal mínima foi de 15mg, e a máxima de 20mg. Anteriormente à realização da avaliação ultra-sonográfica foi realizada ampla tricotomia da região abdominal de cada animal com posterior aplicação de gel acústico. Para a realização do histograma dos níveis de cinza do fígado, mensurações quantitativas da ecotextura ultra-sonográfica foram avaliadas pelas variáveis (NMOST/NALL) e “STANDARD DEVIATION” (SD) desvio padrão da amplitude do eco representando a ecotextura; e a ecogenicidade pelo (LMEAN). Este estudo foi do tipo pareado, de modo que as avaliações do parênquima hepático foram obtidas antes do tratamento e após 14 dias do início do protocolo experimental. O aparelho ultra-sonográfico utilizado foi o modelo HS-2000 da Honda, com o transdutor linear na frequência de 10MHz. A medida do histograma foi obtida a partir da seleção de várias regiões de interesse, quadrangular com área de 25mm², sendo no fígado, lateralmente à vesícula biliar e em uma profundidade oscilando entre 2 e 3cm. Para a análise estatística das variáveis Nmost/Nall, Lmean e SD, durante o período experimental, utilizaram-se o teste não paramétrico de Wilcoxon, a 5% de significância.

RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

No momento inicial, na avaliação subjetiva dos órgãos avaliados, todos os animais foram considerados com ecogenicidade normal. Na avaliação subjetiva do momento final experimental, o fígado de dois animais foi considerado hiperecogênicos. A avaliação do ligamento falciforme foi considerada difícil para ambos os momentos experimentais, dificultando a avaliação subjetiva e o histograma. Alguns animais apresentaram fezes amolecidas a partir de uma semana de tratamento com glicocorticóide e dois apresentou hematoquesia.

Em um animal foi necessário haver intervenção clínica, sendo instituído fluidoterapia subcutânea com ringer simples, ringer lactato, soro fisiológico e ranitidina subcutânea. E o restante dos animais foi administrado ranitidina, 2,5 mg subcutânea, durante os seis últimos dias do protocolo experimental. Os animais durante a realização deste protocolo apresentou a pelagem com aspecto despenteado. Em relação ao peso dos animais, não houve grande variação durante a realização do protocolo, sendo o peso acompanhado ainda antes da realização do experimento.

Foi constatado um aumento significativo da ecogenicidade do parênquima hepático pela técnica de histograma entre os momentos experimentais, entretanto, a sua ecotextura não variou significativamente. Não foram observadas alterações na ecotextura e na ecogenicidade dos outros órgãos avaliados após o tratamento com prednisolona.

Tab.1 Médias da ultra-sonografia quantitativa do fígado, baço e ligamento falciforme de nove gatos submetidos à terapia com prednisolona, num período de quatorze dias.

MENSURAÇÕES	FÍGADO		BAÇO		LIGAMENTO FALCIFORME	
	M0	M1	M0	M1	M0	M1
Nmost/Nall	28.37 A	25.17 A	24.5 A	24.16 A	29.91 A	26.69 A
Lmean	5.47 B	6.66 A	5.42 A	6.03 A	4.76 A	5.19 A

1/ Médias dos momentos de cada variável foram comparadas pelo teste de Wilcoxon a 5% de significância.

No estudo realizado observou-se que a terapia com prednisolona, na dose de 6mg/kg de peso a cada 24h durante 14 dias, causa o aumento da ecogenicidade do parênquima hepático, provavelmente devido à interferência do fármaco no metabolismo do glicogênio e lipídios, fato comprovado pelo aumento de LMEAN no histograma dos níveis de cinza. Estes dados comprovaram que este protocolo terapêutico provoca alterações ultra-sonográficas no parênquima hepático mesmo em curto período de tratamento, sugerindo desta forma cautela, quando for necessária a utilização destes fármacos em gatos domésticos. Mais uma vez, apoiamos que o exame ultra-sonográfico do fígado pela técnica de histograma dos níveis de cinza é um método não-invasivo e de grande importância para a análise do parênquima do fígado e outros órgãos, podendo ser realizada de forma seqüencial nos pacientes submetidos à terapia com glicocorticóides, possibilitando um melhor monitoramento dos efeitos colaterais desta droga.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M.M.J. Antiinflamatórios esteroidais. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIK, S.L e BRENARDI, M.M (Eds.) **Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro, 2002: Guanabara. p. 247.

BILLER, D.S.; KANTROWITZ, B.; MIYABAYASHI, T. Ultrasonography of diffuse liver disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.6, p.71-6, 1992.

BURKHARD, M.J. e MEYER, D.J. Invasive cytology of internal organs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.26, p.1203-1215, 2006.

HAYNES JR, R.C. Hormônios adrenocorticotrópicos; esteróides córtico-supra-renais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e ações dos hormônios cortico-supra-renais In: Goodman, L.C. and Gilman, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8.ed. Rio de Janeiro, 1991, p.951-972.

LEE, H.C.; CHOI, J.W.; KIM, K.A.; SEO, T.S.; LEE, J.M.; PARK, C.M. Usefulness of standard deviation on the histogram of ultrasound as a quantitative value for hepatic parenchymal echo texture; preliminary study. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v.32, n.12, p.1817-1826, 2006.

LIEN, Y.; HUANG, H.; CHANG, P. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 12 cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.42, p. 414-423, 2006.

LU, Z. F.; ZAGZEBSKI, J. A.; O'BRIEN, R. T.; STEINBERG, H. Ultrasound attenuation and backscatter in the liver during prednisone administration. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v.23, n.1, p.1-8, 1997.

MAEDA, K.; UTSU, M.; KIHAI, P.E. Quantification of sonographic echogenicity with grey-level histogram width: A clinical tissue characterization. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v.24, n.2, p.225-234, 1998.

MAMPRIM, M.J. Fígado e Vesícula Biliar. In: CARVALHO, C.F (Ed.) **Ultrasonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, p. 51- 73, 2004.

MEYER, D.J. Fígado. In: RASKIN, R.E e MEYER D.J (Ed.) **Atlas de citopatologia de cães e gatos**. 1 ed. São Paulo: Roca, p. 193-211.

NICOLL, R. G.; O'BRIEN; R. T.; JACKSON, M.W. Qualitative ultrasonography of the liver in obese cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.39, n.1, p.47-50, 1998.

NICOLL, R. G.; JACKSON, M.W.; KNIPP, B.S.; ZAGZEBSKI, J.A.; STEINBERG, H.; O'BRIEN, R.T. Quantitative ultrasonography of the liver in cats during obesity induction and dietary restriction. **Research in veterinary science**, v.64, p.1-6, 1998.

NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S.; HERRGESELL, E.J.; WISNER, E.R. Fígado. In: Nyland, T.G e Mattoon, J.S. **Ultra-som: Diagnóstico em pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, p.95-127 2004.

OSAWA, H. e MORI, Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. **Journal of Clinical Ultrasound**, v.24, p.25-29, 1996.

PARTINGTON, B. P.; BILLER, D. S. Hepatic imaging with radiology and ultrasound. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.25, n.2, p. 305-335, 1995.

PLOYGNGAM, T.; TOBIAS, A.H.; SMITH, S.A.; TORRES, S.M.F.; ROSS, S.J. Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.4, p. 583-587, 2006.

ROGERS, W.A e RUEBNER, B.H . Retrospective study of probable glucocorticoid – induced hepatopathy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.170, p.603-606, 1977.

RUTGERS, C.; BATT, R.M.; VAILLANT, C.; e RILEY, J.E . Subcellular pathologic features of glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. **American journal veterinary research**, v.56, p. 898-907, 1995.

SHAER, M.; GINN, P.E. Iatrogenic cushing's syndrome and steroide hepatopathy in a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.35, p.48-51, 1999.

SCOTT, D.W.; KIRK, R.W.; BENTINCK-SMITH, J. Some effects of short-term methylprednisolone therapy in normal cats. **Cornell Vet**, v.69, p. 104-115, 1979.

SCHERK, M.A e CENTER, S.A. Toxic, metabolic, infectious, and neoplastic liver diseases. In: Ettinger SJ & Feldman EC (Eds.) **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6. ed. St. Louis. Elsevier Saunders, p. 1464-78, 2005.

SYAKALIMA, M.; TACKIGUCHI, M.; YASUDA, J.; MORITA, Y.; e HASHIMOTO, A. Comparison of attenuation and liver-kidney contrast of liver ultrasonographs with histology and biochemistry in dogs with experimentally induced steroid hepatopathy. **The Veterinary Quarterly**, v20, p.18-22, 1998.

TCHELEPI, H.; RALES, P.W.; RADIN, RW.; GRANT, E. Sonography of difuse liver disease. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v.21, p.1023-1032, 2002.

ZABLITH, A.C.A. **Tirotoxicose experimental em gatos**: Estudo ultra-sonográfico das alterações hepáticas e suas correlações com os níveis séricos das enzimas hepáticas dos hormônios tireóideos e achados histológicos e citológicos. Dissertação mestrado, Botucatu, SP, 2004.

ZWEIBEL. W. J. Sonographic diagnosis of diffuse liver disease. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, v.16, p.8-15, 1995.

