

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
COMISSÃO DE ESTÁGIO CURRICULAR**

**COMPLEXO COLANGITE-COLANGIOEPATITE EM FELINOS DOMÉSTICOS**

**ELOÍSA DA SILVA PEREIRA**

**PORTO ALEGRE**

**2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
COMISSÃO DE ESTÁGIO CURRICULAR**

**COMPLEXO COLANGITE-COLANGIOEPATITE EM FELINOS DOMÉSTICOS**

**Elaborado por: Eloísa da Silva Pereira**

**Orientadora: Profa. Ma. Anelise Bonilla Trindade**

**Coorientadora: Méd. Vet. Ma. Fernanda Vieira da  
Costa Amorim**

**Supervisor: Prof. Dr. Flávio Araújo**

**Monografia apresentada como requisito parcial  
para obtenção da graduação em medicina  
veterinária.**

**PORTO ALEGRE**

**2009**

**P436c Pereira, Eloísa da Silva**

Complexo colangite-colangiopatite em felinos domésticos /  
Eloísa da Silva Pereira - Porto Alegre: UFRGS, 2009/2.

62f.; il. – Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Comissão de Estágio, Porto Alegre, BR-RS, 2009/2. Anelise Bonilla Trindade, Orient., Fernanda Vieira Amorim da Costa, Co-orient.

1. Patologia Veterinária 2. Doença Hepática 3. Complexo colangite-colangiopatite 4. Felinos I. Trindade, Anelise Bonilla, Orient. II. Costa, Fernanda Vieira Amorim da, Co-orient. III. Título.

CDD 619

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Juracy Pereira (*in memorian*) e Zenaide Pereira pelo apoio maternal, moral e financeiro, pelo carinho e atenção e principalmente pela confiança depositada em meus sonhos e projetos.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos pela presença constante em todos os momentos da minha vida.

Ao meu noivo, André Farina, pelo amor, confiança e todo apoio fornecido durante estes anos de graduação.

As minhas orientadoras, Professora Anelise Bonilla Trindade e Méd. Vet. Ma. Fernanda Vieira da Costa Amorim pela atenção e apoio a mim destinados durante a realização deste trabalho e pelos conhecimentos compartilhados.

Aos meus amigos e colegas da Faculdade de Veterinária da UFRGS, pelos bons momentos vividos e pelo crescimento coletivo.

Aos meus gatos queridos, pelo carinho, companheirismo e pela inspiração na realização deste trabalho.

## RESUMO

A colangite é uma doença hepática comum em gatos e constitui a segunda maior causa de doença hepática nos felinos, sendo a primeira a lipidose hepática. O complexo colangite-colangioepatite representa uma síndrome que compreende inflamação nos ductos biliares e parênquima hepático circunjacente. As formas histológicas reconhecidas incluem colangioepatite supurativa (aguda), não supurativa (crônica) e cirrose biliar. A doença inflamatória hepática pode ocorrer concomitantemente à inflamação intestinal e pancreatite e esta situação pode estar relacionada a particularidades anatômicas da espécie felina. O diagnóstico presuntivo pode ser dado com base na apresentação clínica, perfis hematológico e bioquímico, urinálise e imagem, mas a biopsia hepática é a única ferramenta de diagnóstico que pode fundamentar um diagnóstico definitivo de colangioepatite. A terapia é distinta para cada forma clínica da doença e o prognóstico varia de acordo com a apresentação e a resposta do paciente ao tratamento. Este estudo teve por objetivo realizar uma revisão atualizada sobre as formas de apresentação, diagnóstico e tratamentos disponíveis para as colangioepatites dos felinos domésticos.

**Palavras-chave:** doença hepática; felinos; complexo colangite-colangioepatite.

## **ABSTRACT**

*Cholangitis is a common liver disease in cats and is the second leading cause of liver disease in this species, the first one is hepatic lipidosis. The feline cholangiohepatitis complex represents a syndrome that includes inflammation of the bile ducts and surrounding hepatic parenchyma. Recognized histologic forms include cholangiohepatitis suppurative (acute), cholangiohepatitis nonsuppurative (chronic) and biliary cirrhosis. Inflammatory liver disease may occur simultaneously with intestinal inflammation and pancreatitis and this may be related to peculiarities of the feline anatomy. Presumptive diagnosis can be given based on clinical presentation, hematological and biochemical profiles, urinalysis and imaging, but liver biopsy is the only diagnostic tool that can substantiate a definitive diagnosis of cholangiohepatitis. The treatment is different for each form of disease and the prognosis varies according to clinical presentation and the patient's response to therapy. This study was designed to conduct an updated review of the forms of presentation, diagnosis and treatments available for cholangiohepatitis in domestic cats.*

**Key-words:** *liver disease; cats; cholangiohepatitis complex.*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Diagrama demonstrando a relação anatômica entre o ducto pancreático maior e o ducto biliar comum no gato.....	16
<b>Figura 2</b> – Felino apresentando mucosa oral icterica.....	26
<b>Figura 3</b> – Ultrassonografia de vesícula biliar apontando colelitíase em felino com colangioepatite.....	33
<b>Figura 4</b> – Biópsia percutânea guiada por ultrassonografia.....	34
<b>Figura 5</b> – Descrição simplificada de técnica percutânea de biópsia.....	36
<b>Figura 6</b> – Biópsia cirúrgica.....	38
<b>Figura 7</b> – Algoritmo para determinar os métodos de biópsia.....	39
<b>Figura 8</b> – Corte histológico de fígado.....	40
<b>Figura 9</b> – Aspecto de fígado de felino com CCCH.....	41
<b>Figura 10</b> – Fígado terminal cirrótico.....	42
<b>Figura 11</b> – Desvio portossistêmico ( <i>shunt</i> ) adquirido em felino com CCH crônica....	43
<b>Figura 12</b> – Infiltração linfocitária em fígado de gato com CCH crônica.....	44

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Desordens associadas com a ocorrência de CCCH nos felinos.....	22
<b>Tabela 2</b> – Bactérias comumente associadas à infecção CCCH aguda.....	23
<b>Tabela 3</b> – Sinais clínicos associados ao CCCH nos felinos.....	27
<b>Tabela 4</b> – Drogas utilizadas para o tratamento das colangioepatites nos felinos.....	51



## LISTA DE ABREVIATURAS

°C: graus Celsius

γGT: gamaglutamil transpeptidase

AB: ácidos biliares

ALT: alanina aminotransferase

AST: aspartato aminotransferase

BID: duas vezes ao dia

CCCH: complexo colangite-colangioepatite

CCH: colangite-colangioepatite

cm: centímetros

DII: doença intestinal inflamatória

DPS: desvio portossistêmico

EH: encefalopatia hepática

FA: fosfatase alcalina

FeLV: vírus da leucemia felina

FIV: vírus da imunodeficiência felina

HP: hipertensão portal

IgA: imunoglobulina A

IM: intramuscular

IV: intravenoso

LH: lipidose hepática

kg: quilograma

m<sup>2</sup>: metro quadrado

mg: miligrama

mL: mililitro

mm: milímetro

MPA: medicação pré anestésica

PIF: peritonite infecciosa felina

SC: subcutâneo

SID: uma vez ao dia

TID: três vezes ao dia

TLI: prova de tripsinogênio felino

TP: tempo de protrombina

TTP: tempo de tromboplastina parcial

TR: temperatura retal

SAMe: S-adenosylmetionina

SPV/UFRGS: Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UDCA: ácido ursodesoxicólico

UI: unidades internacionais

VO: por via oral

## LISTA DE MEDICAMENTOS

<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PRINCÍPIO ATIVO</b>	<b>LABORATÓRIO</b>
Amoxicilina	Amoxicilina triidratada	Medley
Ampicilina Veterinária	Ampicilina sódica	Univet
Biometrox®	Metotrexato	Biossintética
Cefazolina	Cefazolina	Genérico
Endofolin®	Ácido fólico	Marjan
Flagyl®	Metronidazol	Sanofi-Aventis
Fluimucil®	N-acetilcisteína	Zambon
Leukeran®	Clorambucil	Glaxo Smithkline
Prelone®	Prednisolona	Aché
SAMe	S-adenosilmetionina	Manipulação
Ursacol®	Ácido ursodesoxicólico	Zambon
Vikatron®	Fitomenadiona (Vit. K)	Ariston
Vitamina E	Vitamina E	Manipulação
Zelotril® 10%	Enrofloxacina	Agener União

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Fisiologia do Sistema hepático felinos.....</b>	<b>15</b>
2.1.1	Fígado.....	15
2.1.2	Particularidades da espécie felina.....	15
<b>2.2</b>	<b>Hepatopatias em felinos.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Doença hepática inflamatória.....</b>	<b>20</b>
2.3.1	Colangite-colangioepatite supurativa.....	22
2.3.2	Colangite-colangioepatite não supurativa.....	24
2.3.3	Cirrose biliar/Colangite esclerosante.....	24
<b>2.4</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>25</b>
2.4.1	Exame Clínico.....	25
2.4.2	Exames Complementares.....	28
2.4.2.1	Exames Laboratoriais.....	28
2.4.2.1.1	Perfil Hematológico.....	28
2.4.2.1.2	Perfil Bioquímico.....	29
2.4.2.1.3	Ácidos Biliares Séricos.....	29
2.4.2.1.4	Urínalise.....	30
2.4.2.1.5	Exame Citológico.....	30
2.4.2.1.6	Outros.....	31
2.4.2.2	Diagnóstico por imagem.....	31
2.4.2.2.1	Exame Radiográfico.....	32
2.4.2.2.2	Exame Ultrassonográfico.....	32
2.4.2.2.3	Cintilografia.....	32
2.4.3	Biopsia Hepática.....	33
2.4.3.1	Laparotomia Exploratória.....	34
2.4.3.2	Técnicas para realização de biópsia hepática.....	35
2.4.3.3	Resultados Histopatológicos.....	39
2.4.4	Diagnóstico <i>post mortem</i> .....	40
2.4.4.1	Alterações Macroscópicas.....	41
2.4.4.2	Alterações Microscópicas.....	43

<b>2.5</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>44</b>
2.5.1	CCH supurativa/aguda.....	45
2.5.2	CCH não-supurativa/crônica.....	47
2.5.3	Cirrose biliar/colangite esclerosante.....	49
<b>2.6</b>	<b>Prognóstico.....</b>	<b>52</b>
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>56</b>
	REFERÊNCIAS.....	57
	ANEXO A.....	60
	ANEXO B.....	61

## 1 INTRODUÇÃO

Complexo colangite-colangioepatite (CCCH) é uma das causas mais frequentes de doença hepática em felinos e consiste na inflamação dos ductos biliares e do parênquima hepático circunjacente (DAY, 1995). As doenças inflamatórias do fígado constituem o segundo tipo de doença hepática felina mais comum, sendo a primeira a lipidose hepática (JOHNSON, 2004).

Colangite é o termo usado para definir um grupo de doenças caracterizadas por inflamação dos ductos biliares e colangioepatite sugere envolvimento secundário dos hepatócitos. Juntas, estas afecções formam uma síndrome denominada de complexo colangite-colangioepatite (NELSON; COUTO, 2006; JOHNSON, 2004). O complexo colangite-colangioepatite ocorre quando existe o envolvimento dos ductos biliares na infecção e isto pode ocorrer devido a uma particularidade anatômica dos felinos. Nestes, o ducto pancreático maior se junta ao ducto biliar comum antes de sua abertura no duodeno, situação esta que também explica a coexistência frequente de doença pancreática e duodenal associadas à colangioepatite, cuja síndrome clínica é denominada de tríade felina (STONEHEWER, 2006)

Três formas dessa síndrome clínica têm sido reconhecidas com base no aspecto histológico das lesões hepáticas que presumivelmente refletem as diversas fases da evolução clínica da enfermidade e o caráter progressivo destas lesões. Estas formas incluem a colangite-colangioepatite supurativa, a colangite-colangioepatite não supurativa crônica progressiva e a cirrose biliar ou colangite esclerosante (ILHA et al., 2004).

O diagnóstico clínico é difícil devido aos sinais, na maioria dos casos, serem vagos e inespecíficos. Exames laboratoriais como mensuração de atividades enzimáticas hepáticas e perfil hematológico podem ajudar a direcionar o diagnóstico, mas este somente será conclusivo com exame histopatológico por biópsia hepática (STONEHEWER, 2006; NELSON; COUTO, 2006).

Considerando-se que as principais formas de colangite em felinos parecem ser distintas entre si, o tratamento específico é ditado pela apresentação clínica, resultado de exame histopatológico e cultura e antibiograma de amostras de bile (STONEHEWER, 2006; NELSON; COUTO, 2006).

O prognóstico para os gatos com colangioepatite é variável. Após tratamento com antibioticoterapia é possível que haja recuperação completa da colangioepatite aguda, mas muitos gatos continuam apresentando colangioepatite crônica ou hepatite portal linfocítica em estado de latência e, conseqüentemente, necessitam de tratamento por longos meses

(JOHNSON, 2004). Todos os gatos que apresentem progressão da moléstia podem vir a desenvolver cirrose biliar, conferindo a estes pacientes um mau prognóstico (HARDY, 1997). A longo prazo, pode-se esperar uma boa expectativa de vida dos felinos acometidos se os mesmos sobreviverem três meses após o diagnóstico e início do tratamento (STONEHEWER, 2006). Este estudo faz uma revisão atualizada sobre as formas de apresentação, diagnóstico e tratamento das colangioepatites já descritas em felinos domésticos.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Fisiologia do Sistema Hepático dos Felinos

#### 2.1.1 Fígado

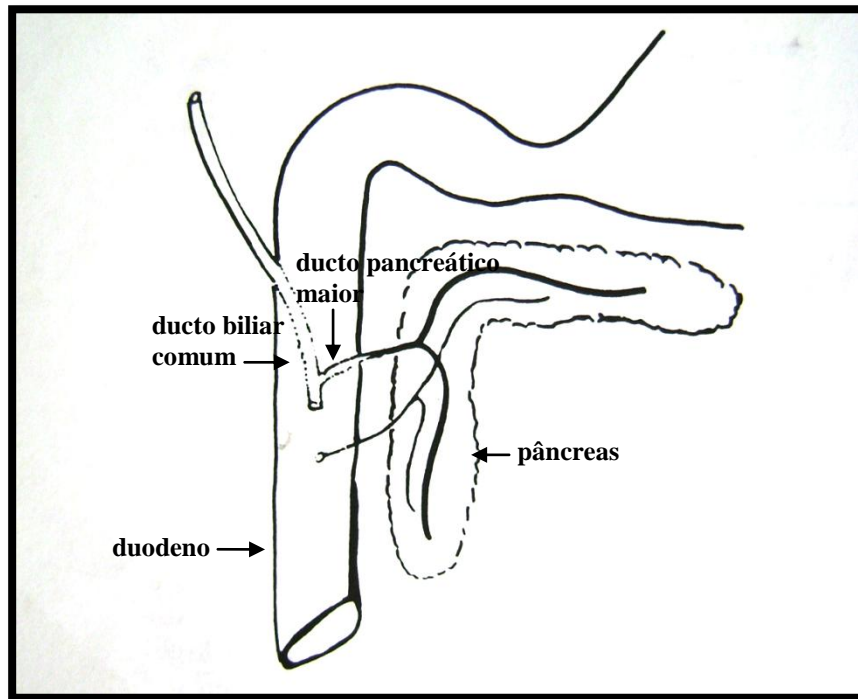
O fígado é essencial para manutenção da vida e é o maior e um dos mais importantes órgãos de secreção e excreção do corpo. Ele funciona através de centenas de diversas atividades metabólicas que mantêm os mecanismos de homeostasia normal do corpo. Devido ao seu papel chave em muitos processos metabólicos, o fígado está sujeito a lesões por larga atividade de moléstias infecciosas, metabólicas e tóxicas (HARDY, 1997).

Entre as diversas atividades desenvolvidas pelo fígado, destacam-se o metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídeos, vitaminas e minerais, além da destoxicação do conteúdo do sangue portal, incluindo muitas drogas. O fígado é o único local que sintetiza albumina e desenvolve também um papel importante no sistema fagocitário mononuclear, pois as células de Küppfer, que revestem os sinusóides hepáticos, impedem a absorção sistêmica de bactérias e toxinas do sistema portal. O fígado ainda é responsável pela síntese da maioria dos fatores de coagulação (JOHNSON, 2004).

#### 2.1.2 Particularidades da espécie felina

Os gatos possuem algumas características únicas de fisiologia e anatomia hepáticas, que são importantes para a compreensão das hepatopatias dos felinos. Estas características incluem: a) alta utilização de proteínas na gliconeogênese hepática; b) deficiência relativa de glicuronil-transferase, enzima importante no processo de glicuronidação de fármacos e toxinas, reduzindo a capacidade felina de metabolizar estes compostos e c) incapacidade de sintetizar arginina, sendo este aminoácido um constituinte muito significativo do ciclo da ureia hepática, predispondo aos mesmos à hiperamonemia durante períodos de jejum prolongado. Em relação à anatomia dos sistemas hepático e pancreático, os felinos apresentam uma particularidade que os diferem dos cães na anatomia destes sistemas. Nos gatos, o ducto pancreático maior se junta com o ducto biliar comum antes de sua entrada no duodeno (**FIGURA 1**), fato este, que pode explicar a coexistência frequente de pancreopatias e doenças no trato biliar destes animais (STONEHEWER, 2006).





**Figura 1** - Diagrama que ilustra a relação anatômica entre o ducto pancreático maior e o ducto biliar comum no gato.  
(Fonte: DAY, 1994)

## 2.2 Hepatopatias felinas

As hepatopatias mais comuns que afetam os gatos incluem lipidose hepática, toxoplasmose, peritonite infecciosa felina (PIF), desvios portossistêmicos congênitos (*shunts*) e adquiridos, hepatopatias tóxicas, neoplasias e hepatopatias inflamatórias. A incidência varia mundialmente, mas a afecção hepática mais comum apresentada atualmente é a lipidose hepática, seguida pela doença inflamatória (JOHNSON, 2004; STONEHEWER, 2006; NELSON; COUTO, 2006). Segundo Bunch (2004), não têm sido realizadas pesquisas globais de doenças hepatobiliares felinas recentemente, mas há concordância geral de que a lipidose hepática é a hepatopatia mais comum em gatos em diferentes lugares do mundo, conforme achados em um dos primeiros estudos realizados a cerca destas afecções.

A lipidose hepática primária ou hepática (LH) emergiu nos últimos dez anos como a doença hepática mais comum nos felinos da América do Norte. Numerosos fatores foram propostos como estando envolvidos em sua patogênese, sendo um deles, o elevado catabolismo da proteína da dieta (característica da espécie felina) que poderia acelerar a má nutrição

calórico-proteica. A ingestão proteica inadequada pode levar à insuficiência das proteínas de transporte necessárias para a secreção hepatocelular de triglicerídeos. Estudos também sugerem que a deficiência de certos aminoácidos essenciais, como a arginina e metionina, pode ser o aspecto mais crucial no desenvolvimento do acúmulo lipídico hepático (NELSON; COUTO, 2006). A LH caracteriza-se por anorexia, perda de peso, icterícia e aumento sérico de enzimas hepáticas (BIOURGE et al., 1993). A maioria dos felinos acometidos são adultos e não há predisposição racial envolvida (NELSON; COUTO, 2006; STONEHEWER 2006). Os achados típicos ao exame físicos incluem depressão e perda de 25% a 40% do peso corporal. A patogenia exata continua desconhecida, porém o mais provável é que além da obesidade e anorexia prolongada, múltiplos fatores estejam envolvidos, desde metabólicos e fisiológicos até comportamentais, como por exemplo, a chegada de um novo animal ao ambiente doméstico (BUNCH, 2004).

As doenças inflamatórias do fígado compõem o segundo tipo de doença hepática felina mais comum, depois da LH (JOHNSON, 2004). A terminologia empregada na classificação das doenças inflamatórias do fígado de gatos é confusa e atualmente não há uma classificação de aceitação universal para estas afecções. Três formas dessa síndrome têm sido reconhecidas com base no aspecto histológico das lesões hepáticas e, presumivelmente, refletem as diversas fases da evolução clínica da enfermidade e o caráter progressivo da lesão hepática. Estas formas incluem a colangite-colangioepatite supurativa, a colangite-colangioepatite não supurativa crônica e a cirrose biliar ou colangite esclerosante (ILHA et al., 2004).

A PIF é uma doença viral imunomediada que, salvo raras exceções, é fatal dentro de poucas semanas de vida. A PIF é causada por um coronavírus, VPIF, considerado por muitos especialistas como uma mutação *in vivo* do coronavírus entérico felino (CEF), amplamente disseminado e levemente patogênico. Esta afecção possui duas formas de apresentações distintas, a forma efusiva, caracterizada pela formação de lesões piogranulomatosas em um ou vários órgãos e pelo acúmulo de líquidos nas cavidades torácica e/ou abdominal. A forma seca causa as mesmas lesões á órgãos, mas sem a formação de efusão. Os órgãos mais comumente acometidos são os rins, fígado, linfonodos viscerais, intestinos, pulmões, olhos, e cérebro. Os sinais clínicos são referíveis ao órgão comprometido, mas perda de peso, inapetência e febre refratária são normalmente observadas nos pacientes. Palidez de mucosas e icterícia são sinais comuns, sendo que esta última é a forma mais comum de icterícia em gatos com menos de dois anos (NORSWORTHY, 2004).

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário tecidual que infecta a maioria dos animais de sangue quente, mas felídeos domésticos e selvagens são os únicos hospedeiros nos quais o ciclo

biológico pode ser completado. Responsável pela doença denominada Toxoplasmose, o *T. gondii* tem ocorrência mundial (STONEREWER, 2006). A maioria dos gatos infectados com o *T. gondii* não apresenta sinais clínicos, mas diversos especialistas afirmam que os órgãos mais comumente afetados são o pulmão, o olho e o fígado sendo que os sinais clínicos apresentados pelo animal varia de acordo com o órgão comprometido. Anorexia, letargia e dispneia são considerados os sinais mais comuns, com menor frequência, observa-se uveíte e hemorragia retinal e ocasionalmente o paciente pode apresentar também derrame peritoneal, icterícia e dispneia. Embora alguns gatos venham a óbito em decorrência desta infecção, a maioria se recupera e desenvolve imunidade e ainda não é bem esclarecido porque alguns animais morrem enquanto outros permanecem assintomáticos. O *T. gondii* não pode ser eliminado por terapia medicamentosa, portanto, recidivas são sempre uma possibilidade (NORSWORTHY, 2006).

Os desvios portossistêmicos (DPS) são comunicações vasculares entre o sistema venoso sistêmico e o sistema venoso porta que permitem que o sangue portal chegue ao sistema circulatório sem antes passar pelo fígado. Os DPS em cães e gatos podem ser congênitos ou adquiridos, sendo a forma congênita mais comumente identificada. Os DPS congênitos são vasos embrionários anômalos que usualmente ocorrem como desvios simples (intra-hepáticos ou extra-hepáticos) e não estão associados com hipertensão portal (JOHNSON, 2004). O desvio da circulação portal impede que os nutrientes e fatores hepatotróficos atinjam o fígado e incapacita a remoção hepática de toxinas e bactérias da circulação portal. Como resultado, a maioria dos gatos com DPS apresenta fígado pequeno e sinais clínicos de encefalopatia hepática (STONEHEWER, 2006). Os sinais clínicos de DPS congênito relacionam-se com o sistema nervoso central, gastrointestinal ou com o trato urinário (JOHNSON, 2004). A encefalopatia hepática é causada pelo desarranjo dos sistemas neurotransmissores em decorrência dos processos metabólicos defeituosos do fígado (STONEHEWER, 2006). Os sinais quase sempre são sutis e inespecíficos, como anorexia, depressão e letargia. O comportamento agressivo bizarro, as convulsões e a cegueira são mais prováveis nos gatos. Técnicas de imagens radiográficas e ultrassonográficas podem fornecer informações importantes sobre a presença, a localização e o tipo de DPS. O tratamento de escolha para cães e gatos com DPS congênito é a atenuação cirúrgica ou ligação do vaso anômalo. Os DPS adquiridos múltiplos são vasos colaterais extra-hepáticos que se desenvolvem como resposta compensatória à hipertensão portal (HP). Estes desvios adquiridos são comunicações microvasculares não funcionais rudimentares entre a veia porta e as veias sistêmicas que estão presentes em cães e gatos normais. Com a HP presente, estes vasos aumentam e servem para desviar o sangue para a circulação sistêmica de menor pressão, diminuindo assim a pressão

portal. Os DPS adquiridos múltiplos tipicamente conectam o sistema porta à veia cava caudal e normalmente são associados com distúrbios intra-hepáticos difusos graves, que causam aumento da resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo portal. Os exemplos incluem hepatite crônica, hepatite dissecante lobular, fibrose hepática idiopática e cirrose. O DPS provavelmente é uma consequência mais comum da doença hepática crônica grave do que normalmente se estima, por falta de exames capazes de identificá-los, como a angiografia e a observação em necropsias e cirurgias serem obscurecidas por um distúrbio hepático primário. A ligação cirúrgica dos DPS adquiridos múltiplos é contra-indicada, pois ela pode resultar em HP fatal, devido à formação dos desvios em resposta a uma HP conservatória. A atenuação por sutura da veia cava abdominal pode ser realizada na tentativa de aumentar a pressão da veia cava caudal para um valor acima da portal, direcionando assim o fluxo sanguíneo portal. Alguns estudos demonstraram que animais submetidos a este tratamento, não obtiveram expectativa de vida aumentada quando comparados aos que não recebem (JOHNSON, 2004).

Neoplasias hepatobiliares primárias são raras entre os felinos. Entre aqueles que causam doença clínica, o carcinoma colangiocelular (ducto biliar) e carcinoma hepatocelular são os mais relatados (NELSON; COUTO, 2006). Não há predisposição racial, a maioria dos gatos afetados tem mais de dez anos de idade, com exceção feita a animais portadores do vírus da leucemia felina (FeLV), estando relacionado ao linfoma. Os sinais clínicos são inespecíficos e o diagnóstico é feito através de biopsia hepática. O tratamento e o prognóstico dependem do tipo, do lugar e do grau de invasividade do tumor. O tamanho da neoplasia é menos importante na determinação do prognóstico que o grau de invasividade da mesma (STONEHEWER, 2006). Embora algumas causas de ocorrência natural ou experimental de tumor hepatobiliar primário tenham sido identificadas em outras espécies, as causas nos felinos não estão bem esclarecidas. É mais comum ocorrer o envolvimento hepático por metástases de neoplasias que se originam em outros tecidos, por causa do duplo suprimento sanguíneo, da rede linfática e da estreita proximidade de outros órgãos abdominais. As lesões mais comuns são as neoplasias hemolinfáticas, como linfoma e doença mieloproliferativa, mastocitose sistêmica e hemangiossarcoma. Ocasionalmente, o fígado parece ser o único local de envolvimento por essas neoplasias (NELSON; COUTO, 2006). Os sinais clínicos incluem anorexia, letargia, perda de peso e distensão abdominal como resultado da hepatomegalia ou efusão (ascite ou hemoperitônio) (HOSKINS, 2005; JOHNSON, 2004; NELSON; COUTO, 2006). A presença de icterícia está na dependência da distribuição da neoplasia no fígado. Estas últimas, comumente causam um aumento do órgão com padrão firme, difuso ou nodular (pequeno, maciço) que é detectável pelo exame físico, radiográfico ou ultrassonográfico (NELSON;

COUTO, 2006). A remoção cirúrgica do lobo hepático acometido é o tratamento de escolha para as neoplasias hepáticas primárias, como adenoma ou carcinoma hepatocelular, que envolvem apenas um único lobo (JOHNSON, 2004). Abordagens terapêuticas experimentais, como quimioterapia combinada com hipertermia, podem ser disponíveis através de instituições de referência (NELSON; COUTO, 2006).

A hepatopatia tóxica é a lesão diretamente atribuída à exposição a toxinas ambientais ou certos agentes terapêuticos. Os gatos são particularmente sensíveis à toxicidade fenólica por causa de sua limitada atividade da glucoronil-transferase hepática. O caráter e a gravidade das reações tóxicas dependem das características da substância e a espécie envolvida, bem como da dose e da duração do período de exposição. O hábito alimentar discriminatório dos gatos pode responder pela ocorrência relativamente rara de hepatotoxicidade por ingestão de toxinas ambientais, como pesticidas, produtos sanitários e outras substâncias químicas, ficando os mesmos mais predispostos à intoxicação medicamentosa. É possível que muitas reações hepáticas passem despercebidas nos felinos, pois os primeiros sinais da doença são vômitos e diarreia, após os quais, a medicação é normalmente interrompida. Não existem alterações histológicas patognomônicas no fígado de animais intoxicados, embora, a necrose com mínima inflamação e o acúmulo de gordura sejam consideradas alterações “clássicas”. Nos felinos com presumida hepatotoxicidade aguda, são aplicados os princípios básicos para o tratamento das toxicoses, prevenir exposição e absorção adicional, tratar as complicações renais e cardiopulmonares que trazem risco de vida, acelerar a eliminação da substância, implementar o tratamento específico, se possível, e prover tratamento de suporte. Pelo fato de poucas hepatotoxinas possuírem antídotos específicos, o sucesso da recuperação geralmente está no tempo e no intensivo tratamento de suporte (NELSON; COUTO, 2006).

A seguir, serão abordadas e discutidas as formas que compreendem o complexo colangite-colangioepatite, classificadas como hepatopatias inflamatórias na espécie felina.

### **2.3 Doença Hepática Inflamatória**

A doença inflamatória é uma das moléstias hepáticas mais diagnosticadas na prática clínica. As hepatopatias inflamatórias podem ser infecciosas ou não infecciosas, e de natureza aguda ou crônica (HARDY, 1997).

As doenças inflamatórias do fígado tem sido descritas com diversas nomenclaturas, no entanto, com base em uma revisão feita por Gagne et. al.(1998), as lesões histológicas da

doença hepática inflamatória podem ser divididas em dois tipos com padrões histologicamente distintos: colangioepatite e hepatite portal linfocítica.

O termo colangite indica um envolvimento neutrofílico pertencente a uma inflamação do sistema biliar. Quando juntamente a esta, se tem um envolvimento secundário de hepatócitos comprometendo a função hepática, temos uma colangioepatite (EDWARDS, 2004). Diferentemente do que ocorre na colangioepatite, na hepatite portal linfocítica não se observa inflamação neutrofílica, e sim linfocítica (JOHNSON, 2004), freqüentemente estão presentes hipertrofia dos ductos biliares e fibrose portal. Neste caso, não ocorre colangite e os lóbulos hepáticos permanecem intactos (GRACE, 2004). Acredita-se que esta doença tenha uma causa imunomediada (JOHNSON, 2004; GRACE, 2004).

A colangite pode ainda ser dividida em dois grupos, a colangite-colangioepatite supurativa, de aparecimento agudo e a colangite-colangioepatite não supurativa, de aparecimento crônico (CENTER, 2009; EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004;).

A doença hepática adquirida de importância clínica em gatos tende a ser mais biliar em termos de distribuição. Devido à relação anatômica incomum entre o ducto biliar comum e o ducto pancreático principal no felino, o supercrescimento de bactérias no duodeno ou a liberação de enzimas digestivas de um pâncreas subclínicamente inflamado, foram incriminados como sendo os principais motivos da colangite ser mais comum na espécie felina do que na canina (NELSON; COUTO, 2006).

Embora tenha sido especulado que a colangioepatite se inicia com um processo inflamatório supurativo (agudo) e evolui para um processo não supurativo (crônico), não há nenhuma evidência direta para esta patogênese (CENTER, 2009). Até o momento, existe evidência insuficiente para afirmar com segurança que estas constituem diferentes manifestações de uma mesma doença e, assim, devem ser consideradas como sendo entidades diferentes (NELSON; COUTO, 2006). A cirrose biliar ou a colangite esclerosante é considerada como estágio terminal da doença hepática inflamatória e sua baixa ocorrência pode ser atribuída ao fato de que a maior parte dos animais afetados por estas moléstias morrem espontaneamente ou são submetidos à eutanásia antes da doença alcançar sua fase terminal (DAY, 1995; ILHA et al., 2004).

A etiologia das colangioepatites ainda não é bem esclarecida. As doenças mais freqüentemente associadas com as mesmas, em ordem decrescente de importância são: doença intestinal inflamatória (DII), colangite primária, pancreatite, obstrução do ducto biliar extra-hepático, colelitíase, colecistite, neoplasias. (CENTER, 2004). As afecções comumente associadas com colangites-colangioepatites são descritas na **Tabela 1**.

**Tabela 1** – Desordens associadas com CCCH nos felinos

<b>CCCH supurativa</b>	<b>CCCH não supurativa</b>
Infecção biliar primária	Colangite primária
Infecção bacteriana sistêmica	Colecistite
<i>Pielonefrite</i>	Colelitíase
<i>Sinusite</i>	Obstrução ducto biliar extra-hepático
<i>Abscesso esplênico</i>	Malformações
<i>Estomatites</i>	<i>Cisto colédoco</i>
Malformações	<i>Malformação policística biliar</i>
<i>Infecção cisto colédoco</i>	Pancreatite crônica
<i>Malformação policística biliar</i>	Doença inflamatória intestinal crônica
Pancreatite aguda	Infecção hepática crônica
Duodenite aguda	<i>Bacteriana</i>
<i>Doença intestinal inflamatória</i>	<i>Parasito</i>
Colelitíase	Doença linfoproliferativa
Obstrução ducto extra-hepático	Neoplasia
Infecção por parasito (trematódeo)	<i>Adenocarcinoma de vesícula biliar</i>
Toxoplasmose	<i>Cistoadenoma biliar</i>
PIF	<i>Linfoma</i>
Neoplasia	<i>Metástase</i>
<i>Linfossarcoma</i>	Nefrite intersticial crônica
<i>Adenocarcinoma biliar</i>	Hipertireoidismo

(Fonte: CENTER, 2009)

### 2.3.1 Colangite-colangioepatite supurativa (aguda)

A colangite-colangioepatite (CCH) supurativa ou aguda é uma afecção rara e acredita-se que seja causada por uma infecção bacteriana oriunda do intestino, que ascende pelo ducto biliar comum e, eventualmente, envolve os ductos biliares intra-hepáticos menores e hepatócitos periportais num processo inflamatório, embora isso não seja provado (HARDY, 1997; JOHNSON, 2004).

Os microrganismos bacterianos isolados da bile ou do tecido hepático são primariamente gram-negativos sendo as bactérias anaeróbicas relacionadas com origem

entérica. Entretanto, nem sempre se consegue isolar bactérias da bile ou do tecido hepático nos gatos com colangioepatite aguda, possivelmente devido a uma terapia antimicrobiana prévia (JOHNSON, 2004). Num estudo realizado por Edwards (2004), são descritos alguns dos microrganismos mais comumente encontrados em culturas de bile e tecido hepático de gatos com CCH aguda (**Tabela 2**). Espécies de *Helicobacter* spp. foram investigadas em seres humanos e gatos como possível causa e/ou ligação com afecções hepáticas inflamatórias, mas até o momento não há provas consistentes do envolvimento deste agente como participante ativo nas colangioepatites felinas (CENTER, 2009). Em um estudo conduzido por Wilke et al. (2006), foi identificada *Helicobacter* spp. em duas amostras de um total de 32 análises de tecido hepático de gatos com CCH obtidas por biópsia, sendo a mesma também isolada em amostra de um gato do total de 17 animais sadios utilizados como grupo controle. Apesar de poucos relatos positivos, não é totalmente descartada a hipótese da colonização transitória dos tecidos e o envolvimento da *Helicobacter* spp. no início das lesões de doença hepática inflamatória (CENTER, 2009).

**Tabela 2** – Bactérias associadas á ocorrência de CCH aguda

---

**Microrganismos isolados da bile ou tecido hepático de gatos com CCH aguda**

---

*Escherichia coli*

*Actinomyces* spp

*Clostridium* spp

*Fusobacterium* spp

*Bacteroides* spp

*Staphylococcus* spp

$\alpha$ -Hemolytic *Streptococcus* spp

---

(Fonte: EDWARDS, 2004)

A CCH aguda é a forma que apresenta os sinais mais evidentes da doença clínica, os gatos acometidos apresentam sinais clínicos em torno de cinco dias após infecção. A idade destes animais pode variar desde bem jovens até adultos de meia idade (CENTER, 2009). Um estudo realizado por Gagne et al. (1999), determinou a média de idade entre os animais acometidos como sendo 5,7 anos.



### **2.3.2 Colangite-colangioepatite não-supurativa (crônica)**

A forma crônica da colangite-colangioepatite (CCH) felina pode representar uma infecção bacteriana persistente ou a lesão pode ter sido iniciada por uma bactéria associada a uma resposta imunomediada, resultando em um distúrbio crônico autoperpetuante (JOHNSON, 2004). Especula-se que a forma crônica é uma progressão da forma aguda. No entanto, não existem até o momento estudos que demonstrem com clareza essa progressão (EDWARDS, 2004). Nelson e Couto (2006) afirmam que essa forma possa resultar de um tratamento inadequado de CCH aguda ou represente uma resposta imunomediada a antígenos iniciadores do processo, vindos do intestino. Segundo Gagne et al., (1999), os felinos acometidos pela CCH crônica são geralmente mais velhos que os acometidos pela forma aguda, apresentando uma média de idade de 9,7 anos. A duração da doença pode variar de duas semanas a vários anos e o animal pode ter estado doente há vários meses, antes do início da apresentação clínica. Não há predisposição de sexo ou raça e infecções concomitantes com vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) são raras (CENTER, 2009).

Alguns autores acreditam que anormalidades anatômicas possam predispor os gatos à CCH e da mesma forma que a aguda, a apresentação crônica também pode estar relacionada à presença de outras doenças concomitantes. Inflamações no pâncreas e trato intestinal são frequentemente encontradas em gatos portadores de CCCH. Um estudo realizado por Edwards (2004), comprovou que 80% dos gatos tiveram doença intestinal inflamatória e concomitantemente 50% apresentavam pelo menos uma forma leve de inflamação pancreática juntamente com CCH, sugerindo uma forte relação entre essas doenças.

### **2.3.3 Cirrose biliar ou Colangite esclerosante**

Normalmente, atribui-se à cirrose biliar ou colangite esclerosante uma progressão da CCH crônica, sendo considerada esta condição como o estágio final da CCH nos felinos (EDWARDS, 2004; HARDY, 1997; ILHA et al., 2004; JOHNSON, 2004).

A cirrose biliar (CB) parece ser o estágio final do CCCH crônico em alguns gatos e é a menos comum dentre as três afecções que compõe essa síndrome (HARDY, 1997). A CB está associada à inflamação crônica hepatobiliar que resulta em fibrose portal e hiperplasia ductal (DAY, 1995). O número reduzido de relatos envolvendo esta afecção tem sido atribuído ao fato de que maior parte dos animais afetados pelo CCCH morrem espontaneamente ou são

submetidos à eutanásia antes da progressão da doença para fase terminal (ILHA et al., 2004).

A cirrose biliar é morfológicamente semelhante à colangite esclerosante e à cirrose biliar primária dos humanos (GAGNE et al., 1996). Esta condição foi relacionada à colangite esclerosante nos humanos, que é imunologicamente mediada, entretanto, é difícil estabelecer uma comparação mais exata, porque a doença foi descrita nos felinos somente em raras ocasiões (NELSON; COUTO, 2006).

Em humanos, há fortes evidências epidemiológicas da associação entre colangite esclerosante e as doenças inflamatórias intestinais (ILHA et al., 2004). Essa hipótese também tem sido levantada para o CCCH dos felinos (WEISS et al., 1996). O CCH não supurativo e a CB corresponderiam a estágios evolutivos subsequentes da síndrome, quando o agente infeccioso já teria sido destruído, mas mecanismos imunológicos perpetuariam a agressão ao sistema hepatobiliar. Colelitíase, trematódeos, protozoários e doença renal (síndrome nefrótica) também têm sido associadas ao CCCH nos felinos (DAY, 1995; ILHA et al., 2004).

## **2.4 Diagnóstico**

O diagnóstico para as CCH agudas ou crônicas pode ser dado com base em achados do exame clínico, pela apresentação dos sinais relacionados à afecção, os quais são inespecíficos na maioria das vezes, alterações em exames laboratoriais (hemograma, bioquímica sérica, ácidos biliares), exames de imagem (radiografias e ultrassonografias), mas conclusivamente, só é fornecido através de biopsia hepática (EDWARDS, 2004; HARDY, 1997; JOHNSON, 2004; NELSON; COUTO, 2006). A seguir serão relatadas as formas para diagnóstico das CCH aguda e crônica, no que se refere à exames clínicos, laboratoriais, imagem, exame histopatológico e exame *post mortem*.

### **2.4.1 Exame clínico**

Os achados clínicos da doença inflamatória crônica nos gatos incluem anorexia, depressão, perda de peso, vômito e diarreia intermitentes, icterícia, febre e desidratação. Os sinais podem ser agudos ou crônicos, intermitentes ou persistentes (JOHNSON, 2004).

Na forma aguda, a duração dos sinais é mais curta, geralmente menos de uma semana, com anorexia e letargia normalmente observadas. Febre e dor abdominal são mais comumente

associadas à forma aguda e a dor abdominal aguda pode ser encontrada se uma doença hepática obstrutiva secundária se faz presente. Vômito é uma queixa frequente na forma aguda, presente em mais de 50% dos gatos acometidos (EDWARDS, 2004). A icterícia é variável (**Figura 2**) num processo agudo e, em alguns animais, é possível perceber hepatomegalia durante a palpação abdominal (CENTER, 2009).

Na forma crônica da CCH, é mais provável que haja história antiga, com duração de semanas ou meses (JOHNSON, 2004). Os sinais são normalmente vagos e podem ser intermitentes, mas comumente incluem vômitos, icterícia e hepatomegalia. A diarreia pode estar presente, mas é intermitente (CENTER, 2009; EDWARDS, 2004; JOHNSON 2004). Encefalopatia hepática, ascite e sangramento excessivo não são sinais comuns, a menos que uma doença hepática grave em estágio final esteja presente (EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004). Na **Tabela 3**, são identificados os sinais clínicos comumente encontrados nas CCH felinas, conforme suas apresentações, aguda ou crônica.



**Figura 2** – Felino apresentando mucosa oral icterícia, sinal este, encontrado em alguns animais portadores de doença hepática inflamatória. (Fonte: Dra. Fernanda Vieira da Costa Amorim)

A icterícia é a anormalidade física específica mais frequente em cães e gatos com doença hepática. No entanto, nos gatos, este sinal compreende 30% a 40% de ocorrência nos animais acometidos. A icterícia é a impregnação de bilirrubina nos tecidos, resultado do acúmulo desta no sangue e no espaço extravascular, que se dá em decorrência de produção

aumentada, depuração reduzida, problemas na conjugação pelo fígado e/ou fluxo biliar prejudicado. Na maioria dos casos, é resultante de todos estes fatores, predominado a colestase e, portanto, sendo a bilirrubina conjugada a maior fração de bilirrubina encontrada. Apesar de um importante indicador de doença hepática, a maioria dos animais com tal afecção não se apresentam icterícos, pois a hemólise isolada não resulta em icterícia quando o fígado está funcionando normalmente. Mas quando temos uma hemólise grave, entretanto, pode haver tamanha hipoxia portal que as zonas centro-lobulares dos lóbulos hepáticos se tornam necróticas. Nestes casos, há uma combinação de aumento de produção de bilirrubina, redução da função hepática e colestase, resultando desta forma na manifestação de icterícia (JONSON, 2004).

**Tabela 3** – Sinais clínicos associados ao complexo colangite-colangioepatite (CCCH) nos felinos, divididos conforme formas de apresentação, crônica ou aguda.

<b>Sinais clínicos</b>	<b>CCCH crônica</b>	<b>CCCH aguda</b>
Anorexia	Presente	Presente
Ascite	presente em estágio terminal	Ausente
Caquexia	Presente	Variável
Depressão	Presente	Presente
Desidratação	Presente	presente
Diarreia	Presente	variável
Dor abdominal	Variável	presente
Encefalopatia hepática	presente em estágio terminal	ausente
Febre	Variável	presente
Hepatomegalia	Presente	variável
Icterícia	Presente	variável
Letargia	Variável	presente
Vômitos	Presente	presente

## **2.4.2 Exames complementares**

### **2.4.2.1 Exames laboratoriais**

A realização de exames laboratoriais para mensuração de enzimas, proteínas, ácidos biliares séricos e perfil hematológico é fundamental na rotina clínica para avaliação da função hepática e tem por objetivo direcionar o clínico no diagnóstico de diversas afecções ligadas ao sistema hepático. Como ocorre na maioria das vezes, os pacientes hepatopatas apresentam sinais clínicos inespecíficos, o que dificulta a suspeita ao exame clínico. Por isso, é importante que se realize este tipo de exames, tanto para o apoio ao diagnóstico, como para acompanhar a evolução do paciente durante o tratamento (CENTER, 2004). A avaliação inicial de pacientes portadores de alguma hepatopatia deve começar com um hemograma completo, contagem de plaquetas, mensuração de enzimas hepáticas (ALT, AST, FA,  $\gamma$ GT), colesterol e ácidos biliares séricos, bilirrubina (total, conjugada e não conjugada) e exame de urina (hemoglobina, sais biliares, bilirrubina) (BUSH, 2004; EDWARDS, 2004)

#### **2.4.2.1.1 Perfil hematológico**

A análise do perfil hematológico em pacientes portadores de CCCH revela poucas alterações. Na CCH aguda, é possível observar neutrofilia com desvio à esquerda. A linfocitose pode estar presente em gatos com CCH crônica, assim como a anemia arregenerativa pode estar presente quando em associação com outras doenças crônicas (EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004). O hemograma em gatos com sintomatologia de doença hepática revela eritrócitos com poiquilocitose, ou seja, com mudança em sua forma (equinócitos, queratócitos e acantócitos) e embora a causa para estas alterações na forma dos eritrócitos seja ainda indeterminada, acredita-se que seja um reflexo da alteração de componentes da membrana (fosfolipídeos e colesterol) (CENTER, 2004). Os valores de referência para perfil hematológico na espécie felina são citados no **ANEXO A**.

#### **2.4.2.1.2 Perfil bioquímico**

Nenhum padrão bioquímico consistente está associado com qualquer forma de CCH (EDWARDS, 2004). Segundo Center, (2009), na CCH aguda, as transaminases ALT e AST apresentam atividade moderadamente aumentada, pois estas enzimas estão diretamente ligadas a danos sofridos pelos hepatócitos, enquanto que em relação à FA e  $\gamma$ GT os aumentos são muito modestos ou pouco significativos, pois os aumentos destas transaminases são relacionados com a ocorrência de obstrução extra-hepática e não dano direto as células hepáticas. Na CCH aguda, a maior parte dos gatos apresentam hiperbilirrubinemia. Já na CCH crônica, os gatos apresentam hiperglobulinemia, as transaminases ALT e AST têm um aumento moderado á acentuado de atividade sérica, que muitas vezes, direciona a busca pelo diagnóstico definitivo. As atividades de FA e  $\gamma$ GT são muito variáveis, pois pode haver ou não uma obstrução extra-hepática e a hiperbilirrubinemia é inconsistente e parece cíclica quando em casos graves. Um aumento da atividade de FA indica um processo de colestase, podendo esta ser causada por obstrução do ducto biliar intra ou extra-hepático. A hiperbilirrubinemia na CCH pode resultar de: a) tomada defeituosa da bilirrubina não conjugada pelas células hepáticas; b) conjugação defeituosa desta pelos hepatócitos, devido aos danos nas células hepáticas, resultando em um aumento de bilirrubina não conjugada no plasma; c) excreção defeituosa da bilirrubina conjugada pelos hepatócitos; d) obstrução do fluxo biliar intra-hepático (doença inflamatória) e e) obstrução do fluxo biliar extra-hepático, resultando em um aumento de bilirrubina conjugada no plasma (BUSH, 2004).

#### **2.4.2.1.3 Ácidos biliares séricos (ABS)**

A mensuração de ácidos biliares séricos pode ser útil na avaliação hepática quando não se tem hiperbilirrubinemia ou icterícia presentes. A mensuração destes em jejum e ou no momento pós-prandial normalmente está anormal em animais com CCCH. Em um estudo realizado para verificar a quantidade dos ABS em animais com suspeita de doença hepática, 50% dos analisados apresentaram resultados normais para mensuração em jejum, mas estes mesmos tiveram valores aumentados na análise pós-prandial, sugerindo início e/ou presença de alteração hepática (EDWARDS, 2004). A maior parte dos ABS é reabsorvida no intestino delgado e no intestino grosso e retorna via circulação portal ao fígado, onde é captada do sangue e reciclada. Uma pequena proporção dos ABS totais (primários e secundários,

conjugados e não conjugados) não é captada pelo fígado e alcança o sangue circulante, sendo esta porção que é mensurada para análise dos ABS. Em caso de função hepática prejudicada, a captação é pobre, refletindo em um aumento dos seus valores na circulação periférica. Os ABS circulantes podem ser utilizados como um indicador muito sensível da função hepática e da integridade da circulação dos ABS pelo fígado, trato biliar e intestinos. Valores elevados indicam função hepática prejudicada e/ou interferência no fluxo da bile, valores reduzidos sugerem obstrução intestinal ou má absorção (BUSH, 2004). Se a hiperbilirrubinemia está presente, um aumento de ácidos biliares séricos deve ser esperado, se não está presente, a mensuração destes pode ajudar à direcionar o diagnóstico para doença hepática (EDWARDS, 2004). Em animais com cirrose ou DPS os níveis de ABS podem estar baixos em jejum, mas a mensuração pós-prandial revela valores substancialmente aumentados (BUSH, 2004).

#### **2.4.2.1.4 Urinálise**

A bilirrubinúria é o achado mais consistente no exame de urina (EDWARDS, 2004). A bilirrubinúria não é encontrada em gatos saudáveis, pois o limiar renal para a bilirrubina é nove vezes maior que no cão, sendo assim, qualquer leitura é significativa para a espécie felina. Obstruções do ducto biliar intra e extra-hepáticos, inflamação da árvore biliar, CCCH e LH, são causas comum de bilirrubinúria. Sais biliares urinários são esperados quando a bilirrubinúria é causada por obstrução do fluxo biliar ou por um dano hepatocelular. O aumento de urubilinogênio pode ser um achado em gatos com CCCH devido a perda moderada que ocorre na função hepatocelular e níveis mais baixos podem ser observados quando se tem obstrução do ducto biliar, ou seja, icterícia obstrutiva e com dano hepático grave, responsável pela icterícia hepatocelular (BUSH, 2004).

#### **2.4.2.1.5 Exame citológico**

Avaliações citológicas são essenciais para auxiliar na escolha da terapia antimicrobiana a ser utilizada no tratamento das CCH (CENTER, 2009). Preparados citológicos obtidos por aspirado hepático podem revelar a presença de células inflamatórias, evidenciando o tipo de inflamação que está ocorrendo no parênquima hepático. Essas amostras podem ser enviadas para cultura, na tentativa de se obter o tipo e o agente causador do processo inflamatório

(HOSKINS, 2005). Amostras de bile também podem ser enviadas para culturas aeróbia e anaeróbia e devem ser obtidas por via percutânea guiada por ultra-sonografia (colecistocentese) (EDWARDS, 2004).

#### **2.4.2.1.6 Outros**

Nos gatos com doença hepática inflamatória crônica, pode ainda ocorrer coagulopatia em consequência de má absorção de vitamina K, insuficiência de hepatócitos e coagulação intravascular disseminada - CID - (JOHNSON, 2004). Um perfil de coagulação, ou ao menos os tempos de trombina (TP) e de tromboplastina parcial ativada (TTPA) devem ser obtidos quando em suspeita de coagulopatia secundária à doença hepática ou anteriormente aos animais serem submetidos à biopsia hepática (EDWARDS, 2004).

Hipoalbuminemia e hiperamonemia sugerem doença avançada pois estes indicadores só são observados quando já se tem uma perda significativa da função hepática (BUSH, 2004).

A prova de tripsinogênio felino (TLI) pode ser considerada para identificar gatos com pancreatite simultânea ou subjacente (JOHNSON, 2004), mas no Brasil ainda não existem, laboratórios habilitados para a realização deste teste.

Gatos hipertireoideos podem apresentar valores aumentados das atividades das enzimas hepáticas e, por isso, sugere-se verificar a função da glândula tireóide avaliando os níveis de tiroxina (T4) total e livre em gatos com idade igual ou maior que sete anos. É importante pesquisar doenças virais (FIV, FeLV, PIF) e outros microorganismos, como o *T. gondii*, por exemplo, pois estes agentes já foram apontados como causadores de colangite em gatos (EDWARDS, 2004).

Os valores de referência do perfil de bioquímica sérica para a espécie felina são citados no **ANEXO B**.

#### **2.4.2.2 Diagnóstico por imagem**

O diagnóstico por imagem é muito útil na avaliação da doença hepática, exames radiográficos se tornam útil para ver deslocamento e arranjo das estruturas abdominais (EDWARDS, 2004). Anormalidades simultâneas do trato biliar e do pâncreas são comuns em



gatos com CCH, sendo a ultrassonografia um exame útil para avaliar a ligação da CCH com obstruções e anormalidades do pâncreas (JOHNSON, 2004).

#### **2.4.2.2.1 Exame Radiográfico**

As radiografias abdominais podem demonstrar fígado normal ou aumentado de tamanho (JOHNSON, 2004). O deslocamento caudal do piloro também pode ser observado no exame radiográfico abdominal, assim como a identificação de colelitíase, através de aumento de opacidade de forma circular localizada dentro da sombra do fígado (EDWARDS, 2004). A radiografia de tórax, muitas vezes revela um grande linfonodo esternal, refletindo uma inflamação abdominal ou septicemia (CENTER, 2009).

#### **2.4.2.2.2 Exame Ultrassonográfico**

A ultrassonografia abdominal pode ajudar a diferenciar entre a doença hepática focal e difusa e também pode ser muito útil para determinar o local certo para a realização de biópsia percutânea (EDWARDS, 2004). O exame ultrassonográfico do abdômen pode revelar características consistentes de CCH como obstrução do ducto biliar extra-hepático, colecistites, colelitíases, pancreatite ou inflamação intestinal. A hiperecogenicidade difusa do parênquima hepático indica possível insuficiência hepática (CENTER, 2009). Na maioria dos gatos com CCH não supurativa, o padrão ultrassonográfico é hiperecoico multifocal, que representa uma inflamação peribiliar e fibrose (HOSKINS, 2005). Muitos gatos com colangioepatite podem não apresentar anomalias detectáveis no parênquima hepático ou alterações de ecogenicidade, mas o exame ultrassonográfico é o método mais sensível e específico para diagnóstico de colelitíases (**Figura 3**). Alguns autores acreditam que anormalidades anatômicas da vesícula biliar podem predispor os gatos ao CCCH e tais anomalias poderiam ser identificadas na ultrassonografia.

#### **2.4.2.2.3 Cintilografia**

A cintilografia hepatobiliar é um exame de imagem que avalia a função hepatocelular e a permeabilidade do sistema biliar, seguindo a produção e o fluxo da bile através do fígado, árvore biliar até o intestino delgado. É uma forma não invasiva de diferenciar doença obstrutiva e não obstrutiva. Esta visualização é conseguida através da aquisição de imagens dinâmicas

sequenciais após injeção de um rádio-fármaco intravenoso (EDWARDS, 2004). O elemento utilizado para a realização desta técnica é o pertecnetato 99m tecnécio, que é administrado por via retal sendo rapidamente absorvido do cólon para o sangue portal e esta radioatividade é detectada primeiramente no fígado e depois no coração (JOHNSON, 2004). Um estudo sugeriu que a cintilografia pode ser utilizada para avaliar a gravidade da doença hepatobiliar em gatos, mas todo um mecanismo especial, como a utilização de rádio-fármacos, equipamentos caros e profissional treinado para esta função, são necessários para a realização desta técnica, inviabilizando desta forma, a abordagem prática do exame na rotina da grande maioria das clínicas e hospitais veterinários ficando restrita basicamente à instituições de ensino bem estruturadas (EDWARDS, 2004).



**Figura 3** – Ultrassonografia de vesícula biliar apontando colelitíase em um gato com colangioepatite.  
(Fonte: EDWARDS, 2004).

### 2.4.3 Biopsia hepática

Para um diagnóstico definitivo de CCCH é necessária a realização de biopsia hepática (**Figura 4**) (CENTER, 2009; EDWARDS, 2004; HARDY, 1997; HASKINS, 2005; JOHNSON, 2004; NELSON; COUTO, 2006; STONEHEWER, 2006).

A colheita de tecido hepático é estritamente necessária para distinguir a doença hepática inflamatória crônica felina, de outros distúrbios hepáticos comuns, como LH, peritonite infecciosa hepática felina e neoplasia. A biopsia hepática percutânea é ideal para o diagnóstico,

caso uma obstrução extra-hepática e colelitíases não estejam evidentes na ultra-sonografia (JOHNSON, 2004). Este procedimento apresenta riscos, como a ruptura da vesícula biliar e peritonite biliar, que ocorre se houver fragilidade da sua parede devido à presença de alguma afecção e/ou infecção, o que é comum na CCH (EDWARDS, 2004).



**Figura 4** – Biopsia percutânea guiada por ultrassonografia.  
(Fonte: EDWARDS, 2004)

#### **2.4.3.1 Laparotomia exploratória**

Outros procedimentos, como laparoscopia e laparotomia também podem ser utilizados para obter amostra de tecido hepático, com a vantagem de permitir a avaliação do sistema biliar extra-hepático, do pâncreas e intestinos (HARDY, 1997).

A técnica de biopsia hepática por laparotomia exploratória, além de permitir a visualização de estruturas adjacentes ao principal órgão hepático, também permite a resolução mecânica de alguns problemas, caso existam, como remoção de colélitos e/ou bile ressecada (HARDY, 1997). Segundo, Edwards (2004) a biopsia cirúrgica é indicada em situações de:

1. Compressão biliar causada por obstrução de ducto biliar extra-hepático;
2. Colelitíase;
3. Remoção de bile ressecada/lama biliar;
4. Colecistite necrosante;
5. Exame anterior por aspirado foi inconclusivo.

A coleta de material para avaliação duodenal e pancreática também deve ser realizada para identificar DII e pancreatite concomitantes (JOHNSON, 2004). Culturas devem ser obtidas durante a biopsia e caso seja detectada obstrução biliar, deve-se realizar a colecistoduodenostomia (EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004).

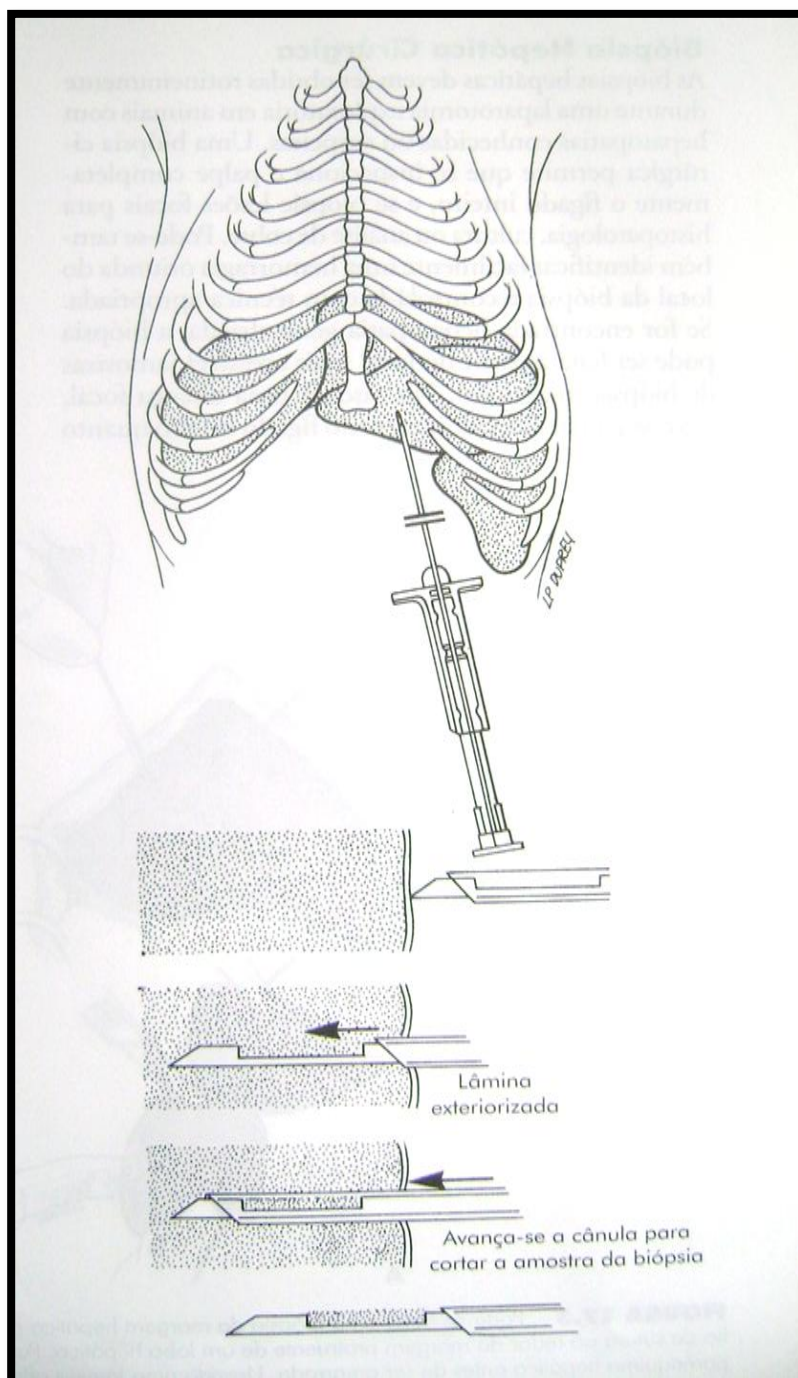
#### 2.4.3.2 Técnicas para realização de biopsia hepática

As cirurgias hepáticas são geralmente complicadas porque o tecido hepático é muito friável. A manutenção de um suprimento sanguíneo hepático é importante, pois o fígado normalmente abriga bactérias anaeróbias patogênicas. Logo, a cirurgia do fígado requer o uso de técnicas cirúrgicas diferentes daquelas usadas na maioria dos órgãos abdominais (FOSSUM, 2002). O objetivo desta cirurgia é poder examinar o fígado inteiro quanto a anormalidades macroscopicamente evidentes e obter fragmentos para análise histológica ou remover lesão presente, fazendo-se importante minimizar a perda sanguínea durante procedimento (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

Indicam-se, geralmente, a colheita de tecido hepático em pacientes com hepatopatias conhecidas ou suspeitas, podendo ser obtidos de forma percutânea, laparoscópica ou por laparotomia. As hepatectomias parciais são menos realizadas, mas podem ser indicadas em casos de neoplasias focais ou traumatismos.

##### A. *Biopsia percutânea ou as aspirações com agulha fina:*

As biopsias percutâneas são obtidas com mais sucesso em pacientes com hepatopatias difusas, no entanto, uma orientação ultrassonográfica permitirá que algumas lesões focais sejam biopsiadas. Para este procedimento pode-se fazer uso de agulhas do tipo *Tru-Cut* (**Figura 5**) ou biopsiador automático (por exemplo, o instrumento *Bard Biopsy*). Aspirados utilizando agulha fina com uma seringa manual ou uma pistola aspiradora acoplada a uma agulha de calibre 20 a 25 2 2,5 a 7,5 cm também podem ser utilizadas. Para a histopatologia, deve-se remover a agulha da seringa ou da pistola e colocá-la em formalina, após amostra fixada, remove-se a mesma para processamento. Biopsias percutâneas podem ser obtidas com o animal sob tranquilização ou sedação profunda, usando uma abordagem transtorácica ou transabdominal (FOSSUM, 2002).



**Figura 5** – Técnica percutânea: realizar pequena incisão na pele, lado esquerdo, entre o arco costal e o processo xifóide; inserir a agulha de biópsia através da incisão cutânea em direção craniodorsal, angulando-a ligeiramente em direção esquerda na linha média; avançar agulha até encontrar certa resistência; avançar agulha de biópsia no interior do tecido hepático e extrair amostra.

(Fonte: FOSSUM, 2002)

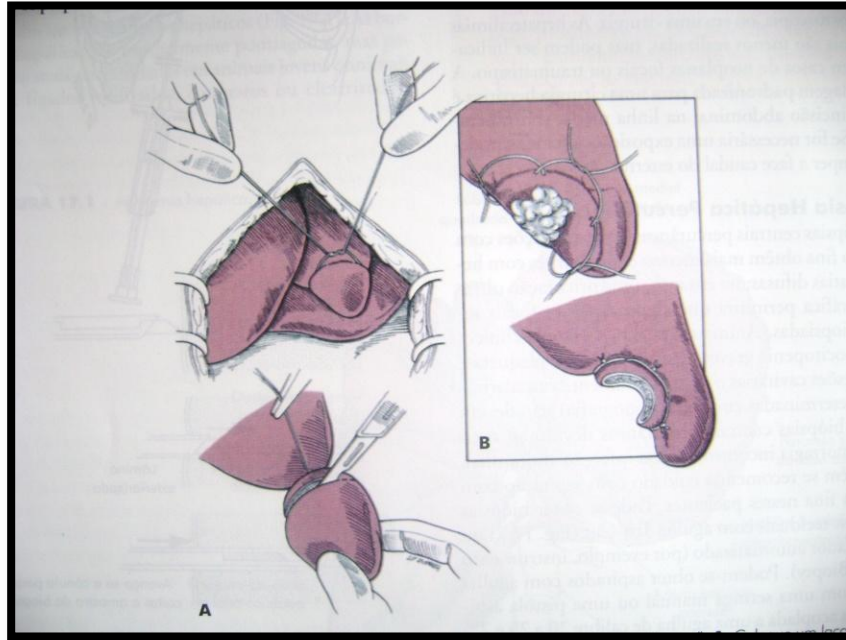
### B. *Biópsias cirúrgicas*

As biópsias cirúrgicas devem ser obtidas rotineiramente durante uma laparotomia exploratória em animais com hepatopatias conhecidas ou suspeitas. Esta forma de colheita de fragmentos hepáticos permite a inspeção de todo órgão além da obtenção de lesões focais para histopatologia e cultura. Em hepatopatias generalizadas, pode ser feita a partir do local mais acessível, como exemplo de margem hepática realizada pelo método de “guilhotina” (BIRCHARD; SHERDING, 2003; FOSSUM, 2002). Esta técnica consiste em envolver a margem hepática protrudente com endoloop ou um fio de sutura o qual é tracionado até que a base do tecido envolto pelo fio seja estrangulada pela ligadura, o que posteriormente proporcionará hemostasia local no momento da ressecção do tecido. A medida que o fio de sutura secciona o tecido hepático mole, devem-se também ligar os vasos e os ductos biliares e em seguida secciona-se o tecido segurando-se delicadamente entre os dedos a porção do fígado isolada a uma distância de 5 mm da ligadura. Esta porção retirada é imediatamente colocada em formalina para fixação e posterior processamento, sendo que uma parte da amostra deve ser separada para cultura e antibiograma. A hemostasia local pode ser realizada através da adição de uma compressa de espuma de gelatina absorvível sobre o local, ou ainda através de várias suturas em “guilhotina” sobrepostas ao redor da margem da lesão antes de excisar, como descrito na **Figura 6** (FOSSUM, 2002). Como alternativa, pode-se fazer uso de grampos cirúrgicos (*U.S Surgical Autosuture TA*) para esmagar o tecido e ligar os vasos (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

### C. *Lobectomia parcial*

Pode ser indicada em algumas situações em que a doença envolve uma porção de um lobo hepático, por exemplo, fístulas arteriovenosas hepáticas periféricas, neoplasias focais, abscessos hepáticos ou traumatismos (FOSSUM, 2002). A remoção completa de um lobo hepático inteiro requer ligaduras colocadas cuidadosamente para atenuar as artérias e veias grandes no hilo hepático. Deve-se sobressuturar ou transfixar os vasos para evitar o deslizamento da ligadura. Pinças de crile devem ser colocadas antes da ressecção do lobo para evitar uma retração cranial do vaso (BIRCHARD; SHERDING, 2003). Após o procedimento, todos os animais devem ser monitorados por várias horas no que diz respeito aos sinais de hemorragia. A coloração das mucosas, o ritmo cardíaco, o pulso e a atividade mental devem ser cuidadosamente monitorados. Os animais devem

ser colocados em decúbito esternal para que o peso de fígado ajude a comprimir o local da biópsia e a controlar a hemorragia (DAY, 2004).



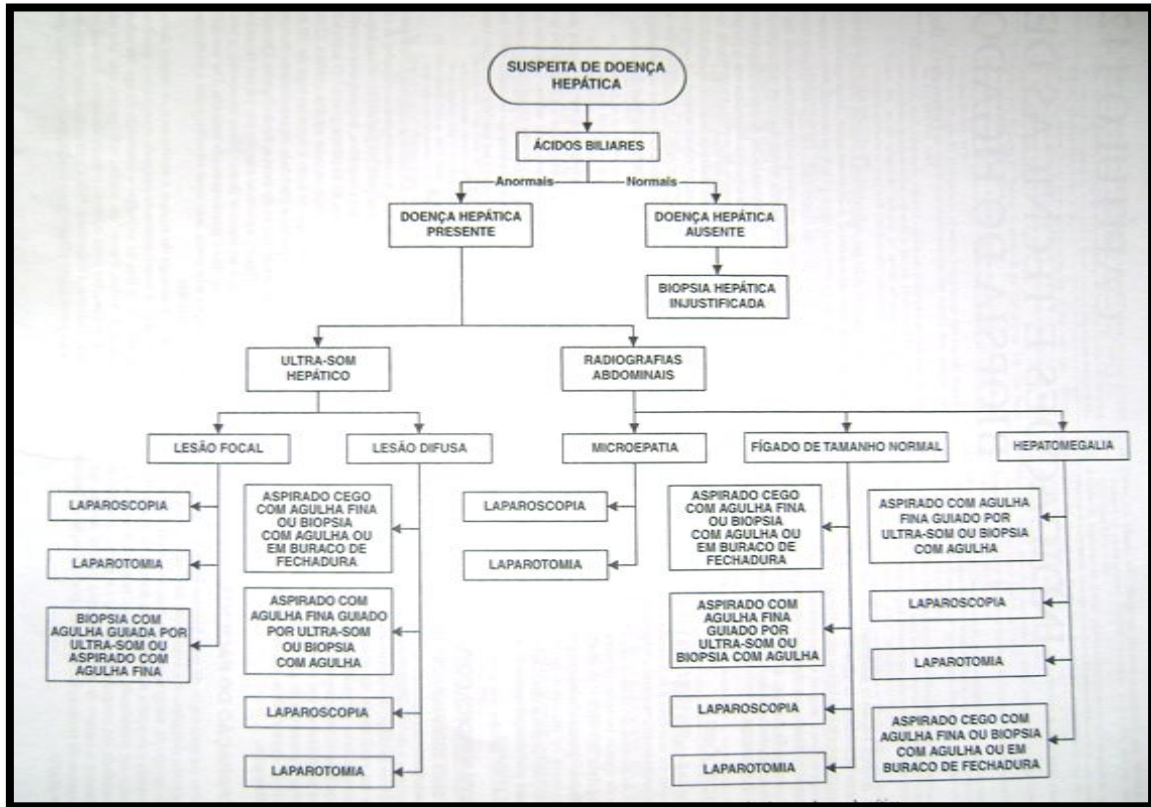
**Figura 6** – Biópsia cirúrgica: **A)** um laço de fio de sutura é colocado ao redor da margem a ser excisada; uma tração é feita na ligadura de modo a esmagar a porção isolada do parênquima hepático; realiza-se ressecção da porção; **B)** suturas em “guilhotina” são colocadas ao redor da margem; é feita excisão da porção.  
(Fonte: FOSSUM, 2002).

#### *Complicações da biópsia hepática de acordo com as diferentes técnicas*

As complicações mais graves, independente da técnica empregada, são a hemorragia e a punção do estômago, do intestino ou do sistema biliar. As providências para evitar as complicações pós-procedimento devem ser tomadas antes da realização do mesmo. Por precaução, o ideal é ter à disposição papa de hemácias e sangue total para uma possível hemorragia grave.

A biópsia do fígado é necessária para a identificação de anormalidades patológicas específicas mediante a doença hepática nos animais. Uma vez que a etiologia específica seja identificada, pode-se fazer o prognóstico e opções de tratamento podem ser oferecidas. Existem várias técnicas de biópsia, conforme abordado anteriormente, e a escolha da técnica adequada baseia-se no estado clínico do animal, no tamanho do fígado, na localização da lesão, na experiência do profissional e nos equipamentos disponíveis (DAY, 2004). Um algoritmo

demonstrando os métodos de biópsia adequados em animais com doença hepática é demonstrado na **Figura 7**.



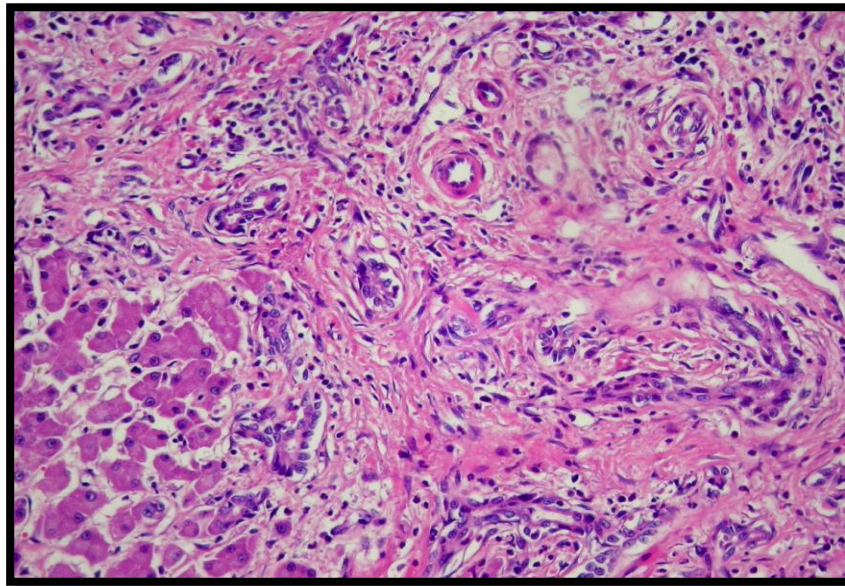
**Figura 7** – Algoritmo para determinar os métodos de biópsia adequados nos animais com doença hepática. (Fonte: ETTINGER; FELDMAN, 2004)

#### 2.4.3.3 Resultados histopatológicos

Histologicamente em uma CCH aguda, pode-se visualizar uma inflamação supurativa envolvendo os ductos biliares e também dispersa na adventícia da tríade portal, podendo alcançar o parênquima hepático. Podem ser identificados hiperplasia celular e hiperplasia de ducto biliar com infiltrado inflamatório neutrofilico. Na CCH crônica, as alterações são caracterizadas por inflamação não supurativa portal e periportal, associada com hiperplasia celular, hiperplasia e hipertrofia do ducto biliar. Também pode ser observada necrose individual de hepatócitos, assim como fibrose hepática portal (**Figura 8**) e periportal (CENTER, 2009). Um estudo realizado por Day (1998), analisou biópsias de 20 gatos com colangite/colangioepatite progressiva, que foram submetidas à investigação imunoistoquímica para verificar expressão dos linfócitos T CD3 e CD79 e o tipo de infiltração inflamatória presente. Neste estudo, foi constatado que gatos que se encontravam na fase ativa da doença



apresentaram predominantemente linfócitos T CD3 que se infiltraram no epitélio do ducto biliar e parênquima hepático periportal. Havia um baixo número de plasmócitos. Em gatos com colangite linfocítica crônica, foi identificado menor processo inflamatório, mas a composição dos infiltrados foi semelhante aos dos gatos que se apresentavam na fase ativa da doença. Os resultados encontrados por Day fornecem evidência adicional para uma patogênese imunológica em processos progressivos de colangioepatite e colangite linfocítica.



**Figura 8** – Corte histológico de fígado demonstrando fibrose portal e periportal de um gato portador de CCCH crônica.  
(Fonte: SPV/UFRGS)

#### **2.4.4 Diagnóstico *post mortem***

O diagnóstico *post mortem* é dado pela inspeção das alterações macroscópicas e microscópicas dos animais que foram á óbito por decorrência de alguma doença, afecção, trauma, eutanásia ou morte natural. O exame de necropsia é importante para estabelecer um padrão das lesões apresentadas por determinada moléstia, determinar principais locais acometidos e obter-se um diagnóstico definitivo para determinada suspeita clínica (JONES, 2000).

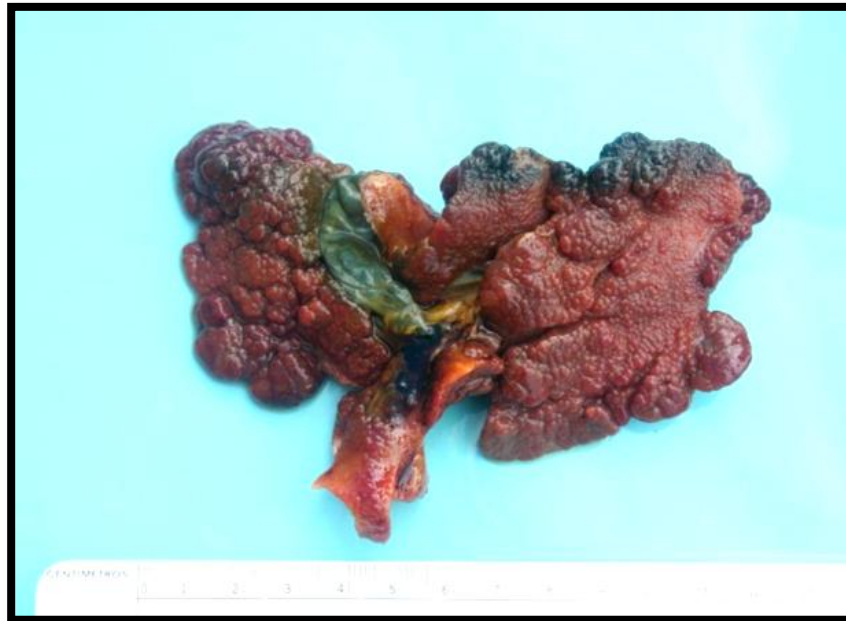
#### 2.4.4.1 Alterações macroscópicas

Em um estudo realizado por Ilha et al. (2004) foram necropsiados três gatos que foram à óbito em decorrência do CCCH. Estes animais apresentaram sintomatologia clínica semelhante, que consistia em emagrecimento progressivo, vômitos com eliminação de líquido amarelo, prostração, anorexia e mucosas pálidas ou ictéricas. No exame de necropsia, o fígado destes animais apresentava-se firme, com superfície de corte irregular e de aspecto reticulado, conferido por linhas esbranquiçadas e espessas que se entrecruzavam no parênquima hepático e se alternavam com áreas amarelas (**Figura 9**). Os ductos biliares intra-hepáticos mais calibrosos estavam mais evidentes, ectásicos e esverdeados devido à retenção da bile (colestase). Um dos animais apresentava ainda desvio portossistêmico (*shunt*) secundário à hipertensão portal.



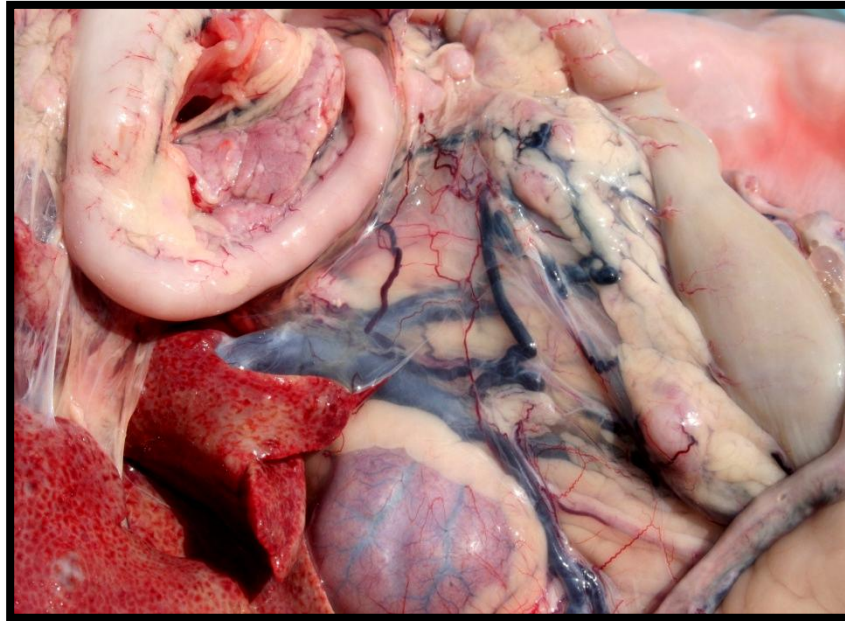
**Figura 9** – Aspecto de fígado de felino com CCCH; notar aspecto reticulado do parênquima hepático.  
(Fonte: SPV/ UFRGS)

Em animais com cirrose biliar (**Figura 10**), o fígado apresenta um grande número de nódulos de regeneração no parênquima hepático, grande quantidade de tecido conjuntivo fibroso e com hiperplasia dos ductos biliares. Os nódulos de regeneração são proliferações nodulares do parênquima hepático formados devido a um prolongado processo de regeneração, resultando em uma formação nodular que distorce a arquitetura normal do fígado (MACLACHLAN; CULLEN, 1998).



**Figura 10** – Fígado terminal cirrótico apresentando nódulos de regeneração por toda extensão do parênquima hepático de felino com cirrose biliar. (Fonte: SPV/UFRGS)

Desvios portossistêmicos adquiridos (**Figura 11**) poderão ser observados em hepatopatias crônicas avançadas, como em casos de cirroses ou neoplasias hepáticas. Durante a necropsia, é possível observar inúmeras conexões vasculares entre a veia porta e a circulação sistêmica, para a veia cava caudal ou veia ázigos, além de ascite acentuada. Estes desvios se formam secundariamente a uma hipertensão portal, pois com o aumento da pressão portal, os vasos da circulação portal se orientam em direção a circulação sistêmica, se tornando aumentados em tamanho e em volume sanguíneo e vão atuar como uma “válvula de escape”, pois diminuem desta forma a pressão portal (MACLACHLAN; CULLEN, 1998).

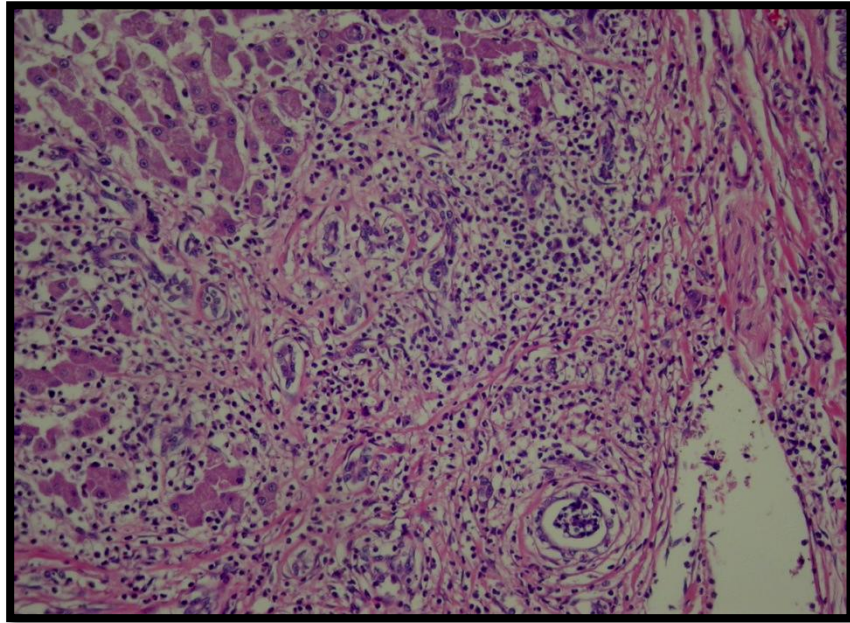


**Figura 11** – Desvio portossistêmico (*shunt*) adquirido em felino com CCH crônica. Notar também aspecto macroscópico do parênquima hepático com aspecto reticulado, característico de fígado com CCH. (Fonte: SPV/UFRGS)

#### 2.4.4.2 Alterações microscópicas

Histopatologicamente, foi observado também por Ilha et al. (2004), que os felinos acometidos pela síndrome CCH, apresentavam fibrose periportal grave, dissecante, em ponte, com formação de pseudolóbulos, associada a infiltrados inflamatórios linfoplasmocitários, proliferação e distensão acentuadas dos ductos biliares periportais, dilatação de vasos linfáticos dos espaços-porta, retenção biliar (colestase) hepatocelular, canicular e ductal. Também foi observado acúmulo de células mononucleares, restos celulares, fibrina e bile na luz dos ductos biliares.

Pode ser observada ainda, a necrose de hepatócitos, presença de neutrófilos na CCH aguda e, no decorrer da doença, presença de linfócitos, plasmócitos e macrófagos (MACLACHLAN; CULLEN, 1998). Na CCH crônica, a infiltração celular é predominantemente linfoplasmocitária (**Figura 12**), principalmente nas tríades portais. Com a progressão do processo, a fibrose pode se estender das tríades portais até as veias centrais. É possível ainda observar na forma crônica fibrose e colestase intra-hepática (JONES, 2000).



**Figura 12** – Infiltração linfocitária em fígado de gato com CCH crônica.  
(Fonte: SPV/UFRGS)

## 2.5 Tratamento

Considerando-se que as principais formas de colangite em felinos parecem ser distintas entre si, o tratamento específico é ditado pelos resultados da biopsia hepática e cultura de bile. Até esses resultados se tornarem conhecidos, outros aspectos clínicos como a resenha do paciente e as alterações clinicopatológicas devem guiar a decisão sobre o melhor tratamento (NELSON; COUTO, 2006). Um plano de tratamento apropriado para gatos com CCH inclui antibioticoterapia, fluidoterapia para restaurar e manter o equilíbrio hídrico normal conforme necessidade, suporte nutricional, intervenção cirúrgica em casos necessários e terapia colerética (EDWARDS, 2004). A seguir serão discutidos tratamentos disponíveis conforme formas de apresentação das CCH e na **Tabela 4** são descritos doses e formas de administração de diversos fármacos empregados no tratamento das CCH nos felinos.

### 2.5.1 CCH supurativa/aguda

A terapia primária para a CCH aguda é a antibioticoterapia a longo prazo (CENTER, 2009; EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004; NELSON; COUTO, 2006; STONEHEWER, 2006). Além de antibioticoterapia adequada, a administração criteriosa de fluidos para corrigir e manter estado de hidratação e corrigir o balanço eletrolítico é fundamental. O ácido ursodesoxicólico, pode ser usado para melhorar o fluxo biliar. O SAME (S-Adenosilmetionina) também pode ser adicionado ao tratamento devido ao seu potencial de metilação, antioxidação e produção de glutatona. Suplementos vitamínicos, vitamina E e outras vitaminas solúveis em água, assim como alimentação enteral formulada conforme necessidade do paciente podem ser significativamente importantes na recuperação do animal. Antioxidantes, como, N-acetilcisteína devem ser fornecidos durante período crítico da doença (CENTER, 2009). Algumas considerações são importantes no tratamento da CCH aguda:

- **Antibioticoterapia:** é fundamental para tratar a forma aguda da CCH e deve ser administrada por no mínimo seis a oito semanas, podendo se estender por três meses ou mais (EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004). Combinações de enrofloxacin, metronidazol e ampicilina são muitas vezes inicialmente administradas (CENTER, 2009). Se possível, a escolha do fármaco deve se basear nos resultados de cultura e antibiograma, caso contrário, o uso de associações entre antibióticos de amplo espectro para um tratamento inicial é bem aceito (JOHNSON, 2004). O tratamento com antimicrobianos também deve ser iniciado antes de uma possível intervenção cirúrgica para desobstrução do ducto biliar extra-hepático, colecistíte ou colelitíase, pois o risco de sepse pode comprometer bastante o pós-operatório (CENTER, 2009). Segundo, Hardy (1997), a escolha do antimicrobiano correto reflete diretamente no sucesso do tratamento. Devido a algumas particularidades fisiológicas do gato, deve-se ter muito cuidado na hora prescrever determinado fármaco. A eritromicina tem espectro de atividade pequeno para as bactérias gram-negativas e frequentemente causa distúrbios gastrintestinais e anorexia. A tetraciclina normalmente causa anorexia em gatos, pode induzir à lipidose hepática e é um repressor enzimático hepático que inibe a síntese de proteínas. O cloranfenicol também pode induzir a anorexia e a displasia da medula óssea e é potente repressor dos sistemas enzimáticos hepáticos, sendo também por este motivo, uma escolha deficitária para a insuficiência hepática. O autor geralmente sugere e prefere fazer uso de ampicilina e metronidazol, pois ambos têm

efeito contra anaeróbios hepáticos e coliformes gastrointestinais. Os aminoglicosídeos ministrados por via oral são úteis no controle da flora intestinal que produz muitas das toxinas associadas à encefalopatia hepática, mas são nefrotóxicos e devem ser utilizados com cautela. Os aminoglicosídeos também podem ser injetados parenteralmente e combinados a ampicilina ou ao metronidazol para aumentar o espectro de atividade. Os antibióticos orais devem ser mantidos por duas a quatro semanas ou até mais, caso a febre e a neutrofilia persistam. Em alguns gatos com elevação persistente da bilirrubina sérica e da atividade das enzimas hepáticas, a antibioticoterapia deve continuar durante três a seis meses (JOHNSON, 2004).

- **Ácido Ursodesoxicólico (UDCA):** é um ácido biliar terciário não hepatotóxico e relativamente hidrofílico, sintetizado a partir de ácidos secundários no intestino ou no fígado. A ação hepatoprotetora do UDCA vem sendo confirmada por diversos estudos, não só na espécie humana, mas na canina e felina também. O UDCA quando incorporado ao tratamento da CCH felina, promove um fluxo biliar rico em bicarbonato; promove a secreção biliar de ácidos biliares endógenos e de outros potencialmente tóxicos retidos durante a colestase, como o cobre, os leucotrienos, o colesterol e a bilirrubina (PIRES; COLAÇO, 2004). A utilização do UDCA como adjuvante no tratamento de todos os gatos com CCH, quando já se eliminou a chance de uma possível obstrução biliar extra-hepática. O UDCA também possui efeitos estabilizadores de membrana, citoprotetores e imunomoduladores nas células hepáticas. Trata-se de um colerético que promove um aumento na fluidez das secreções biliares para tratar ou evitar o acúmulo de bile. É bem tolerado e seguro em gatos, mesmo em uso prolongado (BIRCHARD;SHERDING, 2003).
- **S-Adenosilmetionina (SAME):** É um intermediário na degradação de metionina e desempenha um importante papel na função hepática, inclusive na metilação, antioxidação e produção de glutathione. Possui significativas propriedades antiinflamatórias que podem beneficiar gatos com CCH aguda. Tem sido empregado com sucesso nestes, podendo ser usado indefinidamente (GRACE, 2004).
- **Vitaminas e eletrólitos** podem ser utilizadas como suplemento para as perdas que ocorrem concomitante à infecção. A terapia parenteral com vitamina K pode ser empregada quando a deficiência é suspeita ou comprovada. Como a vitamina K é

solúvel em gordura, a deficiência é comum nos gatos com má absorção lipídica grave (EDWARDS, 2004). A hipocalcemia é bastante comum nas hepatopatias e é resultante de vômitos e diarreias frequentes e baixa ingestão alimentar, por isso a suplementação de potássio pode ser necessária em muitos casos (BRUNETTO et al., 2007).

- **Antioxidantes** podem ser fornecidos durante a doença crítica. A N-acetilcisteína é indicada para estes casos, sendo administrada por via intravenosa (CENTER, 2009). A suplementação com vitamina E é recomendada para prover proteção contra radicais livres produzidos pela injúria oxidativa.
- **Dieta:** o suporte nutricional é um componente importante do tratamento médico para os gatos com CCH (NELSON; COUTO, 2006). O primeiro aspecto a ser considerado nestes pacientes é o aporte calórico adequado. O uso de fontes calóricas proteicas é importante para prevenir a mobilização de aminoácidos como fonte energética, evitando ou diminuindo o processo de gliconeogênese hepática (BRUNETTO et al., 2007). Uma dieta de manutenção balanceada, com alta proteína (30% a 40% de matéria seca) deve ser fornecida aos gatos que não apresentam sinais de encefalopatia hepática, pois nestes casos, uma restrição proteica se faz necessária para controlar os sintomas (NELSON; COUTO, 2006). Se houver suspeita de DII concomitante, as modificações dietéticas podem incluir dietas controladas ou com uma única fonte proteica e suplementação de fibras (JOHNSON, 2004). Pode-se fazer necessária a colocação de uma sonda esofágica para alimentação em gatos com períodos prolongados de anorexia (EDWARDS, 2004).
- **Fluidoterapia:** é essencial para corrigir e manter hidratação e também para restabelecer o balanço eletrolítico, afetado pelas condições de vômitos e diarreia em que se apresentam os pacientes na maioria das vezes (CENTER, 2009).

### 2.5.2 CCH não-supurativa/crônica

Assim como no tratamento CCH aguda, a antibioticoterapia também é imprescindível para o tratamento CCH crônica (JOHNSON, 2004). O tratamento inicial com antibióticos adequados, UDCA, SAME, vitamina E, suplementação de complexo B12, alimentação enteral formulada corretamente com quantidades calóricas e proteicas específicas para o tratamento e administração criteriosa de fluidos para reidratação e reposição eletrolítica são também



essenciais. Como discutido anteriormente, uma cobertura antimicrobiana de amplo espectro é necessária para a CCH crônica até ser esclarecida a natureza do processo inflamatório por biopsia hepática e cultura. O tratamento desta afecção a longo prazo requer terapia imunomoduladora (CENTER, 2009). A terapia imunossupressora com glicocorticoides deve ser associada ao tratamento nas CCH crônicas e constituem a base deste tratamento, pois melhoram a condição e a sobrevivência do animal, embora em alguns casos, a suspensão pode levar o paciente a recidivas (EDWARDS, 2004, HARDY, 1997). A seguir são abordadas algumas particularidades do tratamento da CCH crônica:

- **Antibioticoterapia:** também deve ser empregada na terapia inicial da CCH crônica, antes de se iniciar o tratamento com glicocorticoides, com a finalidade de eliminar qualquer componente bacteriano presente (JOHNSON, 2004). Segundo Center, (2009) o ideal é adaptar a terapia antimicrobiana conforme os resultados de testes de sensibilidade, cultura e antibiograma para que se tenha um resultado efetivo no combate ao agente inflamatório. O período de tratamento com antimicrobiano na CCH crônica é mais curto que na CCH aguda (quatro a seis semanas) e os mesmos antibióticos descritos para a forma aguda são utilizados para a forma crônica (EDWARDS, 2004).
- **Terapia imunomoduladora:** os glicocorticoides são essenciais no tratamento da CCH crônica e tem como objetivo modular a progressão do processo inflamatório (NELSON; COUTO, 2006). Devido a sua propriedade antiinflamatória e imunossupressora, a prednisolona é usada empiricamente no tratamento das CCH crônica, colangite esclerosante e hepatic portal linfocítica (JOHNSON, 2004). A prednisolona é preferível à prednisona devido à incapacidade de um subconjunto de gatos de metabolizar a prednisona. Na maioria dos casos, a terapia com prednisolona não pode ser interrompida e é mantida na menor dose possível até alcançar remissão clínica. A dose deve ser reduzida gradativamente conforme melhora no quadro clínico e parâmetros bioquímicos (EDWARDS, 2004). A administração concomitante com metronidazol pode auxiliar na imunomodulação e controle das doenças inflamatórias intestinais associadas (CENTER, 2009). A administração de clorambucil tem se demonstrado eficaz em alguns casos. Outros fármacos também têm sido sugeridos, mas com sucesso limitado. A azatioprina, por exemplo, deve ser utilizada com cautela, pois muitos gatos demonstraram-se muito sensíveis à mesma, apresentando-se anoréticos e com leucopenia (EDWARDS, 2004). Alguns pesquisadores fizeram a tentativa de utilizar o metotrexato em gatos que não responderam a outros agentes imunossupressores,

induzidos por relato de melhora em pacientes humanos com colangite esclerosante ou cirrose primária, mas relatos de sucesso com a utilização desta medicação ainda são discutíveis em felinos (NELSON; COUTO, 2006). Combinação de pulso de terapias envolvendo metotrexato, prednisolona, metronidazol e UCDA têm se demonstrado eficaz em alguns casos em que não há resposta ao uso da prednisolona, mas efeitos secundários de hepatotoxicidade incluindo vômitos, diarreia e leucopenia podem ser observados (EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004).

- **UDCA e SAME:** também são recomendados no tratamento da CCH crônica devido as mesmas propriedades pelas quais são empregados na CCH aguda.
- **Vitaminas e minerais:** A suplementação de vitaminas K e E também são utilizadas para a reposição das perdas devido à progressão da doença (CENTER, 2009). Vitaminas hidrossolúveis do complexo B também podem ser suplementadas com o dobro da dose de manutenção por via parenteral. A restrição de sódio dietético é recomendada em pacientes com edema ou ascite (BRUNETTO et al., 2007).
- **Dieta:** Assim como na CCH aguda, dietas com restrições proteicas só são instituídas quando há presença de EH. Quando em suspeita de DII concomitante, as modificações dietéticas podem incluir dieta controlada, com uma única fonte proteica e suplementação de fibras. Deve-se oferecer uma dieta hiperproteica, em pequenas quantidades diárias fazendo uso de sonda esofágica quando necessário (JOHNSON, 2004; NELSON; COUTO, 2006).
- **Fuidoterapia:** deve-se seguir a mesma recomendação que é utilizada para a CCH aguda.

### 2.5.3 Cirrose biliar ou colangite esclerosante

Considerada por muitos autores como sendo o estágio final do CCCH crônico em alguns gatos, esta é a menos comum dentre as três afecções que compõem a síndrome (HARDY, 1997). Segundo Center (2009), a primeira descrição desta afecção em gatos foi no

ano de 1983 e devido à semelhança das lesões apresentadas pelo paciente com as lesões de colangite esclerosante em humanos, este estágio da doença hepática inflamatória foi também chamado desta forma. Gatos com esta afecção podem apresentar destruição hepática generalizada, que impõe hiperbilirrubinemia permanente e acolia. O tratamento destes gatos exige injeções semanais de vitamina K e vitamina E, tendo cuidado para não causar overdose de vitamina K, pois esta situação pode levar a uma anemia hemolítica grave, comprometendo ainda mais o estado do paciente. A administração de prednisolona, segundo experiência do autor, não teve resultados satisfatórios para o tratamento desta forma de CCH. A terapia empregada em experimento realizado pelo mesmo fez uso de tratamento de pulso com metotrexato (MTX), alternando administração entre vias intravenosas e intramusculares. A administração de ácido fólico concomitante deve ser empregada para evitar hepatotoxicidade promovida pelo MTX. Cuidadosa inspeção de agentes infecciosos antes do início do tratamento com MTX deve ser realizada, pois este fármaco impõe imunossupressão profunda na dose utilizada para o tratamento. A monitoração destes pacientes deve ser muito cuidadosa, pois se tratam de animais em estado muito crítico. Tratamentos com antiinflamatórios para doenças intestinais, associados a uma dieta hipoalergênica e suplementação vitamínica é indicada, quando for o caso. Fluidoterapia deve ser administrada conforme as necessidades do paciente.

A terapia empregada no tratamento desta enfermidade geralmente é de suporte e sintomática. Devido ao estágio avançado da doença, normalmente a sobrevivência após o diagnóstico é de poucos dias a semanas, sendo que neste período, a maioria dos proprietários faz a opção pela eutanásia (HARDY, 1997).

**Tabela 4** – Drogas utilizadas para o tratamento das colangioepatites nos felinos.

<b>Drogas</b>	<b>Doses e Indicações de uso</b>
<i>Antimicrobianos</i>	
Amoxicilina	11 – 22 mg/kg, IM, SC ou PO, BID
Ampicilina	10- 20 mg/kg, IV, IM ou SC, TID
Cefazolina	22 mg/kg, IV, IM ou SC, TID
Enrofloxacina	5 mg/kg/dia, IM ou VO, BID (2, 5 mg/kg de cada vez) ou SID (5 mg/kg em uma só vez)
Metronidazol	7,5 – 10 mg/kg, VO, BID
<i>Coleréticos</i>	
Ácido Ursodesoxicólico (UDCA)	10 – 15 mg/kg, VO, SID
<i>Imunomoduladores</i>	
Clorambucil	2mg/m <sup>2</sup> , VO, SID ou a cada 48h
Prednisolona	2 – 4 mg/kg, VO, SID ( a dose deve ir sendo reduzida gradativamente conforme remissão clínica)
Metotrexato	0,13 mg/kg IV ou IM, TID (por apenas 1 dia e repetir após 7 ou 10 dias)
<i>Suplementos</i>	
SAMe (S-adenosilmetionina)	Até 5,5 kg – 90 mg VO em jejum ou 180 mg VO com alimento, SID; De 5,5 kg á 11,4 kg – 180 mg VO em jejum ou 360 mg VO com alimento, SID
Vitamina K	0,5 – 1,5 mg/kg , VO ou IM, SID
Vitamina E	40 – 50 mg/kg, VO, SID
N-acetilcisteína	Início: 140 mg/kg, IV BID ou TID, após reduz para 70 mg/kg, IV BID ou TID
Ácido fólico	0,25 mg, VO juntamente com a terapia com metotrexato

## 2.6 Prognóstico

O prognóstico para os animais com CCCH varia muito conforme a forma da doença (EDWARDS, 2004). Não estão disponíveis informações sobre acompanhamento por um longo período de tempo de gatos com colangite.

Baseado nos estudos retrospectivos, o prognóstico para os felinos com colangite aguda é variável. A maioria dos felinos que sobrevivem ao período inicial de tratamento de um a dois meses tem uma boa chance de cura e de sobrevida longa (NELSON; COUTO, 2006).

Segundo Johnson (2004), após antibioticoterapia é possível que haja recuperação completa da forma aguda, mas muitos gatos podem continuar apresentando CCH crônica ou hepatite portal linfocítica em estado latente, necessitando de tratamento por vários meses. Center (2009), relata uma longa sobrevida para pacientes portadores da forma crônica com terapia imonomoduladora e um péssimo prognóstico para animais com colangite esclerosante ou cirrose biliar.

Um estudo citado por Edwards (2004), relatou que 47% dos gatos sobreviveram por um ano após diagnóstico de CCH crônica e apenas 13% tiveram uma sobrevida maior que 5 anos após diagnóstico. Foi também observado que, na maioria das vezes, se tem uma boa resposta inicial, no entanto, recidivas são frequentemente observadas.

### 3 CONSIDERAÇÕES GERAIS E DISCUSSÃO

As doenças inflamatórias do fígado compõem o segundo tipo de doença hepática felina mais comum, sendo a primeira a lipidose hepática (JOHNSON, 2004), conferindo a estas um relativo grau de importância na clínica médica de felinos atualmente.

O complexo colangite-colangioepatite (CCCH) é descrito por muitos autores como uma síndrome que envolve as formas supurativa (aguda), não-supurativa (crônica) e cirrose biliar (HOSKINS, 2005). Foi descrito por Hardy, 1997 a importância dessa síndrome e o problema de ser pouco compreendida, tendo até hoje opiniões variadas quanto à classificação de suas formas de apresentação.

Vários termos foram empregados para tentar descrever este distúrbio, mas três formas dessa síndrome têm sido reconhecidas com base no aspecto histológico das lesões hepáticas, as quais muitos autores defendem serem as fases de evolução da doença: colangite-colangioepatite supurativa; colangite-colangioepatite não supurativa e colangite esclerosante ou cirrose biliar (CENTER, 2009; DAY, 1995; ILHA et al., 2004).

Embora os agentes infecciosos pareçam ser a causa primária, outros processos patológicos são vistos em um grande número de gatos com CCH e acredita-se que esta condição predisponha estes gatos a infecções bacterianas ascendentes (HARDY, 1997).

A importância clínica do CCCH se torna maior ainda devido à relação anatômica que os felinos apresentam entre o ducto biliar comum e o ducto pancreático principal, pois esta situação leva os gatos a apresentarem outras doenças concomitantes, como doença inflamatória intestinal e pancreatite. Estas afecções ocorrem devido a esta peculiaridade anatômica da espécie felina e, muitas vezes, a causa da CCH é atribuída a bactérias que ascendem do trato intestinal para os ductos biliares promovendo a inflamação e infecção (STONEHEWER, 2006).

A doença da tríade é o nome dado à síndrome que acomete simultaneamente fígado (doença hepática inflamatória), intestino delgado (doença intestinal inflamatória) e pâncreas (pancreatite). Estudos recentes indicam que os rins também podem estar associados, ocorrendo nefrite intersticial crônica. Em um estudo retrospectivo recente, foram analisadas amostras de tecidos hepático, intestinal, pancreático e renal de 78 felinos, em busca de evidências de doenças concomitantes entre esses órgãos. Como resultado, foi observado que mais de 80% dos gatos com colangite, também apresentava alterações histológicas de doença intestinal inflamatória e cerca da metade tinha alterações consistentes com pancreatite discreta, implicando que a fonte ou o resultado da colangite em alguns gatos, poderia ser a extensão da inflamação para, ou proveniente desses órgãos. O envolvimento renal foi constatado em uma

pequena percentagem dos gatos avaliados, mas estes resultados já levam á dúvida sobre uma ligação de afecção do sistema renal com a CCH (NELSON; COUTO, 2006).

Muitos agentes e organismos entéricos têm sido ligados à causa das CCH, assim como muitas doenças têm sido associadas à mesma, mas ainda não existe confirmação de uma causa específica para a afecção e muitos autores já defendem a hipótese de não apenas uma, mas um conjunto de situações levando ao desenvolvimento da inflamação hepática (EDWARDS, 2004). Assim, como não existem evidências suficientes para afirmar com segurança que estas moléstias constituem simplesmente diferentes manifestações de uma mesma doença, devem ser consideradas como diferentes entidades, compreendendo diferentes condutas e tratamentos para cada forma de apresentação (NELSON; COUTO, 2006).

Diversos estudos abordando os aspectos clínico-patológicos, radiográficos e ultrasonográficos do CCCH nos felinos tem sido realizados. No Brasil, no entanto, pesquisas a respeito dessa enfermidade são escassos e limitam-se a relatos esporádicos sobre procedimentos, diagnósticos e tratamento de casos isolados da doença (ILHA et al., 2004). Recentemente, Daniel et al. (2009), relatou um caso de síndrome da fragilidade da pele (*Skin fragility syndrome*) associado a um felino com lipidose hepática e colangioepatite, sugerindo a ligação desta rara condição com uma doença hepática, que também pode estar ligada a outras doenças, como hiperadrenocorticismo, *Diabetes mellitus* e colangiocarcinoma. Esta rara condição foi observada no caso em questão já no exame físico, quando o paciente teve rompimento espontâneo da pele, evidenciando a camada muscular durante contenção para venóclise, sendo que o mesmo não tinha registro de problemas dermatológicos anteriores. Relatos como este, descrito por Daniel et al. são importantes para atualizar o clínico veterinário na rotina e, em se tratando de uma doença com muitos fatores envolvidos, como o caso das colangioepatites, são de grande valia para guiar o clínico no seu diagnóstico.

Conforme descrito na presente revisão, os tratamentos para as formas supurativas, não-supurativas e cirrose biliar são distintos e, embora alguns animais possam apresentar uma sintomatologia clínica semelhante, a identificação da forma clínica é fundamental para ditar o sucesso da terapia empregada na recuperação destes pacientes.

Exames laboratoriais (hematologia e bioquímica sérica) e de imagem (ultra-sonografia e radiografia) podem ajudar na conclusão do diagnóstico, mas este só será definitivo de CCH com a realização de exame histopatológico, ressaltando desta forma, a importância da realização da biopsia hepática para estabelecer um prognóstico e sugerir um tratamento adequado (DAY, 2004).

O prognóstico para os animais acometidos varia conforme o tipo de CCH que o animal está apresentando, variando de favorável para aqueles portadores da forma aguda que respondem bem à terapia antimicrobiana, reservado aos crônicos recidivantes e desfavorável para os felinos que já alcançaram o último estágio, a cirrose biliar.

Apesar da conduta quanto ao paciente felino estar mudando entre veterinários e proprietários, ainda se observa muito problema com relação ao diagnóstico e muitas limitações são encontradas na realidade de nossa rotina clínica. Se utilizarmos o próprio CCCH como exemplo, que é apontada pela literatura como a segunda doença hepática que mais acomete os felinos, vamos constatar que a ocorrência e os registros dessa enfermidade são escassos em nossa região e isso se deve grande parte à falta de diagnóstico existente em nosso meio para esta enfermidade.

Infelizmente a escassez de recursos diagnósticos nos estabelecimentos veterinários, os recursos financeiros limitados dos clientes e a resistência de alguns proprietários ao tratamento não só dificultam o tratamento em si, como também comprometem estudos relativos à prevalência dessa condição nas populações felinas locais nas diversas regiões brasileiras (ILHA et. al., 2004).



## 4 CONCLUSÃO

O Complexo colangite-colangioepaite (CCCH) é uma importante afecção hepática na espécie felina e ocupa atualmente a segunda posição em se tratando de hepatopatias felinas de maior ocorrência, ficando atrás somente da lipidose hepática. A autora procurou realizar uma revisão bibliográfica no que diz respeito às causas, sintomatologia clínica, diagnóstico, tratamento, evolução e prognóstico desta afecção que acomete a espécie felina. Ao longo da confecção do mesmo e da pesquisa empregada para a realização desta revisão, foi percebido as divergências quanto à causa e evolução que ainda dividem as opiniões de muitos pesquisadores. No entanto, parece haver um consenso no que diz respeito ao tratamento das formas aguda e crônica e pouco é abordado sobre a cirrose biliar, pois segundo alguns autores, a maioria dos felinos nem chegam a este estágio, indo á óbito antes, naturalmente ou por eutanásia.

A importância do conhecimento desta afecção pelos médicos veterinários, bem como a identificação das diferentes formas de apresentação permitem um diagnóstico precoce, o que reflete diretamente no prognóstico da doença e um tratamento mais adequado a cada forma de apresentação. Infelizmente a falta de diagnóstico e exames complementares em nosso meio, pode refletir em um mal prognóstico para os gatos portadores dessa síndrome, por isso a importância do veterinário saber identificar primariamente ao exame clínico um paciente com suspeita de doença hepática inflamatória.

Muito se tem estudado e investigado sobre causas e tratamento das afecções nos felinos e cada vez mais é observado um maior interesse por parte da comunidade veterinária nas particularidades anatomo-fisiológicas e tratamentos específicos para a espécie felina, sendo este trabalho uma contribuição para uma melhor compreensão das colangioepatites que afetam os felinos domésticos.

## REFERÊNCIAS

- BIOURGE, V.; PION, P.; LEWIA, J.; MORRIS, J. G.; ROGERS, Q. R. et al. Spontaneous occurrence of hepatic lipidosis in a group of laboratory cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 3, p. 194 – 197, 1993.
- BIRCHARD, S. J; SHERDING, R. G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003, cap. 91, p. 900 – 955.
- BIRCHARD, S. J; SHERDING, R. G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003, cap. 92, p. 956 – 964.
- BRUNETTO, M. A.; TESHIMA, E.; NOGUEIRA, S. P.; J, et al. Manejo nutricional nas doenças hepáticas. **Acta scientiae veterinariae**, v. 35, p. 233 – 235, 2007.
- BUSH, B. M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.
- BUNCH, S. E. Distúrbios hepáticos agudos e sistêmicos que acometem o fígado. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária**. 5 ed. São Paulo: Manole, 2004, cap. 144, p. 1398 – 1413.
- CENTER, S. A. Managing the cat with inflammatory liver disease: Feline cholangiohepatitis. **The 6<sup>th</sup> Continued Feline Symposium**, v. 5. p. 17 – 30, 2004.
- CENTER, S. A. Current considerations for evaluating liver function. In: AUGUST, J. R. (Ed.). **Consultations in feline internal medicine**, Philadelphia: Elsevier, 2006, cap. 11, p. 89 – 107.
- CENTER, S. A. Diseases of the gallbladder and biliary tree. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 39, p. 543 – 598, 2009.
- DAY, D. G. Feline cholangiohepatitis complex. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 25, n. 2, p. 375 – 385, 1995.
- DAY, D. G. Diseases of the liver. In: SHERDING, R. G. (Ed.). **The cat: Diseases and clinical management**. 2. ed. v. 2, p. 1312 – 1325, 1994.
- DAY, D. G. Indicações e técnicas de biópsia do fígado. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária**. 5 ed. São Paulo: Manole, 2004, cap. 142, p. 1365 – 1369.
- DAY, D. G. Immunohistochemical characterization of the lesions of feline progressive lymphocytic cholangitis/cholangiohepatitis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 119, p. 135 – 142, 1998.
- DANIEL, A. G. T.; LUCAS, S. R. R.; Jr RECHE, A. et al. Skin fragility syndrome in a cat with cholangiohepatitis and hepatic lipidosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. In press 2009.

EDWARDS, M. Feline cholangiohepatitis. **The Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 26, n. 11, p. 855 – 861, 2004.

FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; SEIM III, H. B. **Cirurgia de pequenos animais**. 1. ed. São Paulo: Roca 2002, cap. 17, p. 406 – 417.

GAGNE, J. M.; WEISS, D. J.; ARMSTRONG, P. J. Clinical features of inflammatory liver disease in cats: 41 cases (1983 – 1993). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, n. 4, p. 513 – 516, 1999.

GAGNE, J. M.; WEISS, D. J.; ARMSTRONG, P. J. Histopathologic evaluation of feline liver disease. **Veterinary Pathology**, v. 33, p. 521 – 526, 1996.

GRACE, S. F. Doença hepática inflamatória. In: NORWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; TILLEY, L. P. (Ed.). **O paciente felino**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004, cap. 83, p. 363 – 366.

HARDY, R. M. Moléstias do fígado e seus tratamentos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária**. 4. ed. São Paulo, Manole, 1997, cap. 89, p. 1547 – 1568.

HOSKINS, J. D. Liver disease in the geriatric patient. **Veterinary clinics small animal practice**, v. 35, p. 617 – 634, 2005.

ILHA, M. R.S.; LORETTI, A. P.; BARROS, C. S. L. et al. Cirrose biliar em felinos associada à ectasia de ducto cístico e desvios portossistêmicos extra-hepáticos. **Ciência Rural**, v. 34, n. 4, p. 1147 – 1153, 2004.

JOHNSON, S. E. Hepatopatias crônicas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária**. 5. ed. São Paulo: Manole, 2004, cap. 143, p. 1369 – 1398.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2000, p. 1116 – 1121.

MACLACHLAN, N. J.; CULLEN, J. M. Fígado, sistema biliar e pâncreas. In: CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. (Ed.). **Patologia Especial de Thomson**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998, p. 95 – 131.

NELSON, W. R.; COUTO, C. G. **Manual de medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, cap. 37, p. 489 – 506.

NORSWORTHY, G. D. Toxoplasmose. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; TILLEY, L. P. (Ed.). **O paciente felino**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004, cap. 158, p. 248 – 252.

NORSWORTHY, G. D. Peritonite infecciosa felina. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; TILLEY, L. P. (Ed.). **O paciente felino**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004, cap. 133, p. 554 – 557.

PIRES, M. J.; COLAÇO, A. O papel dos ácidos biliares na patologia e terapêutica das doenças hepáticas no cão e no gato. **Revista portuguesa de ciências veterinárias**, v. 99 n. 551 p. 137 – 143, 2004.

STONEHEWER, J. Fígado e Pâncreas. In: CHANDLER, E. A; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. (Ed.). **Clínica e terapêutica em felinos** 3. ed. São Paulo: Roca, 2006, p. 358 – 372.

WEISS, D. J.; GAGNE, J.M.; ARMSTRONG, P. J. Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis and nephritis in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 209, n. 6, p. 1114 – 1116, 1996.

WILKE, A. G.; SCANZIANI, E.; SOLDATI, S. et al. Association of Helicobacter with cholangiohepatitis in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20 p. 822 – 827, 2006.

**ANEXO A – VALORES DE REFERÊNCIA PARA PERFIL HEMATOLÓGICO PARA A ESPÉCIE FELINA.**

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor de Referência</b>
<b>Eritrograma</b>	
Eritrócitos( $\times 10^6$ céls/mm <sup>3</sup> )	5 – 10
Hematócrito (%)	24 – 45
Hemoglobina (g/dL)	8 – 15
VGM (fL)	39 – 55
CHCM (g/dL)	30 – 36
Metarrubríctos	0 – 1
Plaquetas ( $\times 10^3$ céls/ $\mu$ L)	300.000 – 700.000
<b>Leucograma</b>	
<b>Leucometria global (microlitro)</b>	<b>5.500 – 19.500</b>
Basófilos	0 – 100
Eosinófilos	100 – 1500
Mielócitos	0 – 0
Metamielócitos	0 – 0
Neutrófilos bastonados	0 – 300
Neutrófilos segmentados	2.500 – 12.500
Linfócitos	1.500 – 7.000
Monócios	100 – 850

**ANEXO B – VALORES DE REFERÊNCIA PARA PERFIL DE BIOQUÍMICA SÉRICA PARA A ESPÉCIE FELINA.**

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor de Referência</b>
Ácidos Biliares (µmol/dL) após jejum de 12h	< 25 µmol/dL
Ácidos Biliares (µmol/dL) 2h após alimentação	< 30 µmol/dL
Albumina (g/dL)	2,7 – 4,6
ALT (UI)	30 – 70
AST (UI)	1 – 40
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,15 – 0,25
Colesterol (mg/dL)	95 – 130
Creatinina (mg/dL)	1,5 – 2
FA (UI)	20 – 70
GGT (UI)	1 – 5
Glicose (mg/dL)	80 – 110
Potássio (mmol/L)	3, 5 – 5
Proteína Total (g/dL)	5, 5 – 8,5
Relação A/G	0,45 – 1,2
Sódio (mmol/L)	146 – 157
Uréia (mg/dL)	10 – 40