



# ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NAS DOENÇAS HEPÁTICAS

## **DOENÇA HEPÁTICA X INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**

Doença hepática é qualquer distúrbio que causa lesão dos hepatócitos, colestase ou ambas. Geralmente, a insuficiência hepática resulta de algum tipo de doença hepática: é identificada pela incapacidade de remover do sangue as substâncias comumente excretadas pelo fígado e pela menor produção de substâncias muitas vezes produzidas pelo fígado. No entanto, a doença hepática nem sempre provoca insuficiência hepática. Deve ocorrer perda de 70% ou mais de massa hepática funcional antes que se instale a insuficiência hepática.

Os testes para diagnóstico de doença ou insuficiência hepática abrangem três categorias de análises:

- Determinação da atividade sérica de enzimas que indicam lesão dos hepatócitos.
- Determinação da atividade sérica de enzimas que indicam colestase.
- Testes que avaliam a função hepática ou indicam disfunção do fígado.

Os conceitos e as informações básicas que devem ser considerados na interpretação adequada dos resultados dos testes de enzimas séricas incluem:

- Diferença entre enzimas de extravasamento e enzimas de indução.
- Tempo de atividade enzimática após sua entrada no sangue (meia vida biológica da enzima no sangue).
- Especificidade das enzimas aos tecidos.
- Manuseio e armazenamento apropriados da amostra de soro destinada à enzimologia.



## ENZIMAS DE EXTRAVASAMENTO x ENZIMAS DE INDUÇÃO

O **extravasamento** celular de enzimas - essas enzimas saem das células quando há lesão de membrana celular e, em alguns casos, de organelas. Como esse processo não requer o aumento da produção da enzima, pode ocorrer muito rapidamente e o aumento da atividade sérica dessas enzimas pode ser detectado até horas após a lesão.

A **indução** envolve o aumento de produção de uma enzima por células que normalmente a produzem em menor quantidade. Esse aumento da produção é induzido por algum tipo de estímulo e resulta em maior liberação das enzimas pelas células. Portanto, as enzimas de indução não aumentam em decorrência de lesão ou morte celular. Como o aumento dessas enzimas depende de maior produção pelas células, os aumentos são mais gradativos (demoram alguns dias ao invés de horas).

### **Testes para detecção de lesão dos hepatócitos:**

**A.L.T. ou T.G.P.:** altamente hepatoespecífica para cães e gatos. A atividade de ALT no fígado de ruminantes e eqüinos é baixa. A meia vida dessa enzima para cães não está muito bem estabelecida, mas estima-se que de algumas horas a 60 horas. Em gatos, a meia vida também é incerta, mas pode ser mais curta que para os cães.

**A.S.T. ou T.G.O.:** presente em maior concentração nos hepatócitos e nas células musculares (esqueléticas e cardíacas) de todas as espécies. Portanto, não é uma enzima hepatoespecífica. Porém, muitas vezes o AST é a enzima de escolha para a detecção de rotina da lesão de hepatócitos de eqüinos e ruminantes. Para diferenciar (até certo ponto) se o AST é de origem muscular ou hepática, recomenda-se dosar também a CK. A meia vida para cães é de 5 horas, para gatos é de 1 a 2 horas e para eqüinos é de 50 horas.



**Fosfatase alcalina:** mais indicada para cães, e menos específica para gatos. Está presente no fígado, nos ossos, epitélios intestinal e renal e na placenta. Porém, os hepatócitos respondem pela maior atividade sérica normal de F.A. Em cães, a meia vida da F.A. nos epitélios intestinal e renal e na placenta é de 6 minutos, e em gatos, de 2 minutos. Portanto, esses locais não são considerados fontes de aumento dessa enzima nessas espécies. O aumento da F.A. pode ser notado em casos de atividade osteoblástica, colestase, indução por medicamentos (em cães) e várias doenças crônicas, inclusive neoplasias. DICA: as concentrações séricas de bilirrubina e ácidos biliares costumam aumentar simultaneamente à elevação da atividade da F.A. induzida por colestase, o que não acontece quando há outras causas para o aumento da F.A. sérica. Na colestase, o aumento de F.A. pode anteceder o aumento da bilirrubina sérica, porém, a bilirrubinúria pode acompanhar o aumento de F.A. nos casos de colestase. Em animais geriátricos com aumento inexplicável de F.A., deve-se considerar, sempre, a possibilidade de neoplasia. Contudo, doença hepática subclínica é comum em animais mais velhos e também pode ser uma causa da maior atividade sérica de F.A. A meia vida da F.A. em cães é de cerca de 3 dias e em gatos de 6 horas.

**Gama GT:** a maior parte da GGT sérica é oriunda do fígado. Ela é mais específica mas menos sensível que a F.A. para diagnóstico de hepatopatia em cães. No diagnóstico de hepatopatias em gatos, a GGT é mais sensível, porém, menos específica que a F.A. Por essa razão, a determinação concomitante de F.A. e GGT é mais confiável para diagnóstico de doença hepatobiliar do que quando medidas isoladamente.

**Ponto Chave:** enzimas hepáticas não avaliam a função hepática. Desse modo, é possível haver disfunção hepática grave juntamente com atividade das enzimas séricas normais. Por outro lado, é possível constatar aumento



**na atividade das enzimas hepáticas em animais sem disfunção hepática importante.**

**Testes de função hepática:** abrangem a medição da concentração sérica de substâncias que são normalmente removidas do sangue pelo fígado, e em seguida, metabolizadas e/ou excretadas pelo sistema biliar e de constituintes sanguíneos que são sintetizados pelo fígado. Anormalidades na concentração sanguínea dessas substâncias podem decorrer de fatores extra-hepáticos, entretanto, a detecção de teores anormais, além de sugerir lesão hepática, pode fornecer informação adicional sobre doença hepática e/ou insuficiência hepática. **Encefalopatia hepática:** distúrbio metabólico secundário a insuficiência hepática ou desvio portossistêmico (shunt), onde ocorre acúmulo de toxinas endógenas que são encefalopáticas potenciais causando sinais clínicos como depressão, sialorréia, alterações de comportamento, alteração de consciência, distúrbios motores, convulsões e coma. Tipicamente os sinais clínicos melhoram e pioram, sendo intercalados por períodos de normalidade, e se exacerbam após ingestão de uma refeição com alto teor proteico.

**Agora, algumas observações:**

- São enzimas de extravasamento a A.L.T. e A.S.T.
- São enzimas de indução a F.A. e GGT.
- Testes de função hepática: ácidos biliares, albumina, uréia, glicose, colesterol, amônia, fatores de coagulação.

**Albumina:** É sintetizada exclusivamente pelo fígado. Não se constata hipoalbuminemia até que a massa hepática funcional se reduza em 70 a 80%. Hipoalbuminemia associada com doença hepática implica em cronicidade devido a meia vida longa da albumina. O teor sérico de albumina menor que 1,5g/dL contribui para o desenvolvimento de ascite e edema.



Uréia: Pode estar diminuída na doença hepática pois o fígado é responsável pela conversão de amônia em uréia.

Glicose: Pode haver hipoglicemia secundária a doença hepática. Contudo, como apenas 30% da massa hepática funcionante ainda é capaz de manter a normoglicemia, a hipoglicemia é indicador pouco sensível da função hepática.

Colesterol: Distúrbios colestáticos agudos aumentam o colesterol. É incomum a ocorrência de hipocolesterolemia secundária a doença hepática. Tal ocorrência está mais associada ao shunt ou à doença hepática induzida pelo fenobarbital.

Fatores de coagulação: O fígado tem participação central nos sistemas fibrinolítico e de coagulação. O fígado é responsável pela síntese de todos os fatores de coagulação, exceto o fator 8, o fator de von Willebrand. Uma doença hepática pode ocasionar sangramentos por diminuição da síntese dos fatores de coagulação, CID ou deficiência de vitamina K.

## **Outros**

Globulina: Na doença hepática crônica pode haver hipergamaglobulinemia.

Eletrólitos: As alterações são variáveis. Na insuficiência hepática aguda podem estar normais e na doença hepática crônica pode haver depleção de sódio e potássio.

Trombocitopenia e disfunção plaquetária: É possível notar trombocitopenia secundária ao seqüestro esplênico de plaquetas associada com hipertensão portal ou consumo de plaquetas, no caso de CID. Defeitos na função de plaquetas também são notados em cães com doença hepática, os quais



podem ser responsáveis pela tendência de hemorragia clínica, na presença de testes de coagulação e contagem de plaquetas normais.

Exame do fluido peritoneal: O fluido ascítico que se acumula em decorrência de doença hepática e hipoalbuminemia normalmente é um transudato. Na congestão venosa hepática devido à obstrução da veia cava ou a causas cardíacas, o fluido normalmente é um transudato modificado, com teor protéico >2,5g/dL.

Urinálise: A densidade urinária pode estar baixa caso o animal tenha desenvolvido poliúria/polidipsia. Pode haver bilirrubinúria caso exista um metabolismo anormal da bilirrubina. A bilirrubinúria é um indicador sensível porque o aparecimento da bilirrubina na urina antecede o aumento da bilirrubina circulante ou icterícia. Pode ser detectado a presença de cristais de biurato de amônio em animais com desvio portossistêmico ou insuficiência hepática. Suspeite de doença hepática em qualquer cão ou gato com cristalúria de biurato de amônio – exceto cães das raças Dálmata e Bulldog.

Hemograma: Pode haver anemia discreta a moderada. Microcitose eritrocitária é um achado comum em cães ou gatos com desvio portossistêmico. Células em alvo ou poiquilocitose podem ser constatadas em cães e gatos com diversas doenças hepáticas.

Dosagem dos Ácidos Biliares:

**Indicações:**

- Identificação de doença hepática oculta (quando as determinações das enzimas estão normais – como pode acontecer nos desvios portossistêmicos, cirrose e neoplasia hepática metastática).



- Desvio portossistêmico (shunt).
- Monitoração para avaliar progressão de doença hepática.
- Identificação de função hepática anormal em pacientes nos quais as elevações das atividades séricas das enzimas possam ser decorrentes de causas extra-hepáticas.

**Protocolo:** Coletar amostras em jejum (12 horas) e pós-prandial (2 horas após a alimentação).

**Alimentação:** Foi estabelecido um consumo mínimo de alimento. Pacientes com 4,5 Kg ou menos devem receber no mínimo 2 colheres (de chá) de alimento e pacientes com mais de 4,5 Kg devem comer 2 colheres (de sopa) de alimento. Alimentos com alto teor de gordura e proteína devem ser oferecidos porque estimulam a circulação entero-hepática de modo mais eficiente no período pós-prandial.

**Restrições quanto a alimentação:**

- Inapetência: pode ser necessário forçar o paciente a comer.
- Tendência a encefalopatia: há uma preocupação em alimentos ricos em proteínas, portanto, uma refeição com restrição protéica pode ser oferecida.
- Vômito: se é freqüente e impede a alimentação, o teste deve se limitar a amostra em jejum. Se o resultado for anormal, uma doença hepática importante permanece sendo possível. Entretanto, se o valor da amostra em jejum for normal, a doença hepática não pode ser descartada.

**Interpretação:**

Os ácidos biliares são indicadores sensíveis e específicos da função hepática no cão e no gato, porém, não é possível a distinção da causa por meio desse teste. Em cães estão significativamente aumentados nos desvio portossistêmicos congênitos, hepatopatia esteróide, neoplasia hepática, hepatite, colestase, necrose hepática e cirrose.



Siglas:

(+): Discretamente.

(++): Moderadamente.

(+++): Intensamente

### **(1) SHUNT OU DESVIO PORTOSSISTÊMICO:**

Enzimas de extravasamento: Normais a aumentadas (+).

Ácidos Biliares em jejum e pós-prandial: Aumentados (+).

Testes de função hepática: anormais nos casos mais crônicos.

Anemia microcítica.

### **(2) NECROSE HEPÁTICA**

#### **Focal/multifocal**

Enzimas de indução: Normais.

Ácidos Biliares: Normais.

Testes de função hepática: Normais.

Enzimas de extravasamento: Aumentadas.

#### **Difusa**

Enzimas de indução: Aumentadas (+).

Enzimas de extravasamento: Aumentadas (++)

Ácidos Biliares: Aumentados (+).

Testes de função hepática: Alterados.

### **(2) HIPÓXIA OU LESÃO TÓXICA DISCRETA**

Enzimas de extravasamento: Aumentadas (+) a (++)

Enzimas de indução: Normais a aumentadas (+).

Bilirrubina: Normal a aumentada (+).

Ácidos Biliares: Aumentados (+).



### **(3) LESÕES FOCAIS**

#### **Abscessos, infartos ou neoplasias localizadas.**

Enzimas de extravasamento: Normais a aumentadas (+).

Enzimas de indução: Normais a aumentadas (+).

Bilirrubina e Ácidos Biliares: Aumentados (+).

Testes de função hepática: Normais.

### **(4) HEPATOPATIA POR ESTERÓIDES**

Enzimas de extravasamento: Aumentadas (+).

Enzimas de indução: Aumentadas (+).

Bilirrubina: Aumentada (+).

Ácidos Biliares: Aumentados (+).

Testes de função hepática: Normais.

### **(5) ANORMALIDADES BILIARES**

#### **Colangite / Colangiohepatite / Obstrução extra-hepática do ducto biliar**

Enzimas de extravasamento: Aumentadas (+).

Enzimas de indução: Aumentadas (+++).

Bilirrubina: Aumentada (+++).

Ácidos Biliares: Aumentados (+).

Testes de função hepática: Normais.

### **(7) DOENÇAS HEPÁTICAS PROGRESSIVAS CRÔNICAS**

#### **Inflamação de moderada a grave, graus de necrose, fibrose e cirrose.**

Enzimas de extravasamento: Aumentadas (+) a (++), podendo estar normal.

Enzimas de indução: Aumentadas (+) a (++), se tiver fibrose hepática.

Bilirrubina: Normal a aumentada (+).

Ácidos Biliares: Aumentados (+).

Testes de função hepática: Normais.



## **(6) DOENÇA HEPÁTICA TERMINAL**

### **Perda de mais de 80% da massa hepática.**

Enzimas de extravasamento: Normais a aumentadas (+) a (++).

Enzimas de indução: Aumentadas (++) a (+++).

Bilirrubina: Aumentada (+++).

Ácidos Biliares: Aumentados (+).

Testes de função hepática: Anormais (Aumento da amônia, diminuição da uréia e albumina, testes de coagulação anormais).

**Fonte: Thrall, M.A. Hematologia e Bioquímica clínica veterinária. Editora Rocca. 2007. Pg. 333 – 354.**