



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ALINE BECHE

PORTO ALEGRE

2017/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

COMPLEXO COLANGITE FELINA

Nome do autor: Aline Beche

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para a
conclusão do Curso de Especialização
em Clínica Médica de Felinos
Domésticos.**

**Orientador: Prof. Dra. Fernanda Vieira
Amorim da Costa**

PORTO ALEGRE

2017/1

AGRADECIMENTOS

À Gude, Biscuit, Rutter, Toffu e Olívia, gatos que de fato enriqueceram imensamente minha vida com suas artimanhas, excentricidades e afetos.

Aos meus pacientes que, através dos meus erros e sucessos, ensinam-me sobre medicina e vida.

À professora Fernanda Vieira Amorim da Costa, pela disponibilidade em orientar-me e pelo compartilhamento de seus conhecimentos e experiências.

À colega Laísa Cunha, pela cumplicidade, companheirismo e troca de experiências profissionais e pessoais.

Aos meus avós, Ênio e Luiza, e Baltazar e Erna, por terem me proporcionado a liberdade para descobrir e vivenciar minhas vocações, ensinando-me a olhar a vida através dos olhos dos animais.

Aos meus pais, Clarindo e Marisa, que orientam meu caminho e incentivam-me constantemente a prosseguir em meus sonhos.

Ao meu marido, Lourival Rech Jr., meu companheiro de todas as horas e melhor amigo, pelo apoio, incentivo e amor.

“Deus criou o gato para dar ao homem o prazer de acariciar um tigre.”

Theophile Gautier

RESUMO

A colangite felina representa a segunda hepatopatia mais comum em felinos, sendo a primeira a lipidose hepática. O complexo colangite felina representa uma síndrome que compreende inflamação dos ductos biliares e parênquima hepático circunjacente. Histologicamente são reconhecidas as formas neutrofilica e linfocítica. A doença pode ocorrer concomitantemente à inflamação intestinal e pancreatite, relacionando-a com particularidades anatómicas da espécie felina. De forma presuntiva diagnostica-se a enfermidade com base na apresentação clínica, perfis hematológicos e bioquímicos, urinálise e imagem, porém a biópsia hepática é a ferramenta de diagnóstico definitivo. O tratamento é distinto e de acordo com a forma clínica da doença e o prognóstico é variável, conforme a apresentação e a resposta individual do paciente. Este estudo objetiva realizar uma revisão sobre as formas de apresentação, diagnóstico e tratamentos disponíveis para a doença hepática inflamatória dos felinos domésticos.

Palavras-chave: felino, gato, doença hepática, colangite, inflamação dos ductos biliares.

ABSTRACT

The feline cholangitis is one of the most common liver diseases in felines, second only to hepatic lipidosis. The feline cholangitis complex is a syndrome characterized by inflammation within the portal triads and surrounding hepatocytes. There are two histologically recognized forms: the neutrophilic and the lymphocytic. The disease can occur concomitantly to intestinal inflammation and pancreatitis, related to anatomic particularities in the feline species. The diagnosis can be based on clinical presentation, hematological and biochemical profiles, urinalysis and image exams; however, hepatic biopsy is the definitive diagnosis tool. Treatment differs according to clinical form and prognosis is variable, according to presentation and individual patient response. This study reviews presentation forms, diagnosis and available treatments for the inflammatory hepatic disease in domestic felines.

Keywords: *feline, cat, liver disease, cholangitis, bile duct inflammation.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABT	Ácidos biliares totais
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AUDC	Ácido ursodesoxicólico
BID	Duas vezes ao dia
CL	Colangite linfocítica
CN	Colangite neutrofílica
CPH	Colangite associada a parasitas hepáticos
CoEFE	Coronavírus entérico felino
DII	Doença inflamatória intestinal
DPS	Desvio portossistêmico
EH	Encefalopatia hepática
FeLV	Vírus da leucemia felina
FIV	Vírus da imunodeficiência felina
fPLI	Lipase pancreática felina imunorreativa
GGT	Gama-glutamiltransferase
HI	Hepatopatia inflamatória
HP	Hipertensão portal
IM	Intramuscular
LH	Lipidose hepática
mg/kg	miligramas por quilo
OBE	Obstrução biliar extra-hepática
QID	Quatro vezes ao dia
SAMe	S-adenosil-metionina
SC	Subcutâneo
SID	Uma vez ao dia
T4	Tiroxina
TID	Três vezes ao dia
TP	Tempo de protrombina
TTPa	Tempo de protrombina parcial ativada
PIF	Peritonite infecciosa felina

PIVKA	Proteína induzida pela deficiência ou antagonismo de vitamina K
US	Ultrassonografia
VO	Via oral
VPIF	Vírus da peritonite infecciosa felina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Microrganismos associados à ocorrência de colangite neutrofílica em gatos, isolados da bile ou tecido hepático	26
Tabela 2 – Sinais clínicos observados nas diferentes formas do complexo colangite felina ...	34
Tabela 3 – Resumo das características histológicas de colangite neutrofílica, linfocítica e associada à parasitas hepáticos	45
Tabela 4 – Dose, frequência e vias de administração dos diferentes antibióticos usados no tratamento de colangite neutrofílica	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação anatômica da relação entre os sistemas biliar, pancreático e intestinal no gato.....	17
Figura 2 – Imagem histológica de um gato com colangite neutrofílica.	28
Figura 3 – Imagem histológica de colangite linfocítica.	30
Figura 4 – Imagem histológica de colangite crônica associada a parasita hepático.....	32
Figura 5 – Icterícia em mucosa oral e pele de gato com colangite.....	34
Figura 6 – Ultrassonografia hepática de gato com colangite neutrofílica.	40
Figura 7 – Coleta de bile por via percutânea sob orientação ultrassonográfica.	40
Figura 8 – Bile com aspecto purulento, aspirada da vesícula biliar de gato com colecistite bacteriana.....	41
Figura 9 – Aspectos histológicos de biopsias hepáticas de gatos com colangite.	45
Figura 10 – Gato icterico com tubo de alimentação nasoesofágico.	54

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 Anatomo-Fisiologia do Sistema Hepático.....	14
2.1.1 Particularidades da Espécie Felina	15
2.2 Hepatopatias em Felinos	17
2.2.1 Lipidose Hepática	17
2.2.2 Colangite.....	18
2.2.3 Toxoplasmose	19
2.2.4 Peritonite Infecciosa Felina	19
2.2.5 Desvios Portossistêmicos	20
2.2.6 Neoplasias Hepatobiliares	21
2.2.7 Hepatopatia Tóxica.....	21
2.3 Colangite felina	22
2.3.1 Colangite Neutrofilica	25
2.3.2 Colangite Linfocítica	28
2.3.3 Colangite Associada a Parasitas Hepáticos (CPH).....	31
2.4 Diagnóstico	33
2.4.1 Exame Físico	33
2.4.2 Exames Complementares	35
2.4.2.1 Hematologia.....	35
2.4.2.2 Bioquímica Sérica.....	36
2.4.2.3 Ácidos Biliares Totais (ABT).....	36
2.4.2.4 Urinálise.....	37
2.4.2.5 Exame Parasitológico de Fezes (Coprológico).....	38
2.4.2.6 Diagnóstico por Imagem	38
2.4.2.6.1 Radiografia	38
2.4.2.6.2 Ultrassonografia.....	38
2.4.2.7 Coleta de Bile	40
2.4.2.8 Citologia	42
2.4.2.9 Biopsia Hepática.....	42
2.4.2.9.1 Biopsia Percutânea	43
2.4.2.9.2 Biopsia por Laparoscopia Assistida	43
2.4.2.9.3 Biopsia por Laparotomia Exploratória	44
2.4.2.10 Outros	46
2.5 Tratamento.....	46
2.5.1 Antibioticoterapia	47
2.5.2 Corticoterapia	49
2.5.3 Fluidoterapia.....	50
2.5.4 Ácido Ursodesoxicólico	50
2.5.5 Antioxidantes.....	51
2.5.5.1 S-adenosil-metionina	51
2.5.5.2 Vitamina E.....	51
2.5.5.3 Silimarina.....	51
2.5.6 Vitamina K	51
2.5.7 Lactulose.....	52
2.5.8 Colchicina.....	52

2.5.9 Diuréticos.....	52
2.5.10 Antieméticos.....	52
2.5.11 Praziquantel.....	53
2.5.12 Suporte Nutricional.....	53
2.5.13 Estimuladores de Apetite.....	54
2.5.14 Colocação de Tubo de Alimentação.....	54
2.5.15 Tratamento Cirúrgico.....	55
2.5.16 Paracentese Abdominal.....	55
2.5.17 Resposta ao Tratamento.....	55
2.6 Prognóstico.....	55
2.6.1 Colangite Neutrofílica.....	55
2.6.2 Colangite Linfocítica.....	56
2.6.3 Colangite Associada a Parasitas Hepáticos.....	56
2.6.4 Colangite Esclerosante.....	56
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

O complexo colangite felina é uma doença hepatobiliar comum em felinos, representando a segunda maior causa de doença hepática nessa espécie. Caracteriza-se por uma inflamação do trato biliar que, em alguns gatos, pode também estender-se ao parênquima hepático circunjacente. Esta doença é subdividida em colangite neutrofílica, colangite linfocítica e colangite associada à parasitas hepáticos (BOLAND; BEATTY, 2017; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; STONEHEWER, 2006; ILHA et al., 2004; ROTHUIZEN, 2001).

A doença inflamatória hepática pode ocorrer concomitantemente à inflamação intestinal e à pancreatite, podendo esta situação estar relacionada com particularidades anatômicas da espécie felina. Pode ser realizado um diagnóstico presuntivo com base nos sinais clínicos, perfil hematológico, bioquímico, análise de urina e exames de imagem. No entanto, apenas a biópsia hepática permite um diagnóstico definitivo de colangite. O tratamento apresenta diferenças para cada forma da doença e o prognóstico depende muito do tratamento instituído e da resposta individual ao mesmo (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; NELSON; COUTO, 2006; JOHNSON, 2004).

A importância desta revisão é justificada em função da alta prevalência da doença hepatobiliar inflamatória em felinos, da sua complexidade de diagnóstico com relação aos sinais clínicos inespecíficos e da progressão, na maioria dos casos, silenciosa. Este estudo objetiva realizar uma revisão sobre a fisiologia do sistema hepático particular da espécie, as formas de apresentação, diagnóstico, tratamento, complicações e prognóstico das doenças hepáticas inflamatórias em felinos domésticos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Primeiramente, será realizada uma revisão da anatomia e fisiologia do sistema hepático, juntamente com uma abordagem das particularidades da espécie felina, a fim de facilitar a compreensão dos possíveis fatores predisponentes da doença hepática inflamatória felina. Em seguida, serão mostradas as principais doenças hepatobiliares que acometem felinos, com o propósito de destacar a necessidade do seu diagnóstico diferencial.

Após, a doença hepática inflamatória será apresentada e serão descritas as diferentes formas de colangite felina – neutrofílica (aguda e crônica), linfocítica e associada à parasitas hepáticos – bem como a sintomatologia clínica, diagnóstico, tratamento, evolução, complicações e prognóstico das mesmas.

2.1 Anatomo-Fisiologia do Sistema Hepático

O fígado corresponde ao maior órgão parenquimatoso, pesando ao redor de 3% do peso corporal nos adultos e 5% nos jovens. Em cães e gatos é dividido em seis lobos profundamente separados até o hilo, o que permite que o fígado se dobre e desdobre durante a respiração. O órgão se situa na parte direita média do abdome cranial. A vesícula biliar situa-se no lado direito do fígado, entre os lobos quadrado e medial direito, no lado diafragmático. O fígado é circundado pelo gradil costal e, portanto, normalmente não é palpável. O estômago situa-se proximamente ao lado visceral hepático e sua posição é determinada, em grande parte, pelo tamanho do fígado (STONEHEWER, 2006; ROTHUIZEN, 2001).

O órgão possui uma grande capacidade de reserva em relação à maioria de suas funções. Torna-se possível a remoção de 70% a 80% do fígado normal sem nenhum efeito clínico notável, e sua exclusiva capacidade regenerativa após uma perda de hepatócitos é sua característica mais marcante. Tal mecanismo é regulado por fatores de crescimento como a insulina, sendo essencial que o sangue portal com tais fatores possam atingir o fígado, para que ocorra a manutenção do órgão e regeneração hepáticas. A grande complacência do leito vascular hepático transforma o órgão em um reservatório de sangue. O fígado contém, normalmente, ao redor de 10% a 15% do volume sanguíneo total do corpo. No caso de perda sanguínea moderada, cerca de 25% do volume sanguíneo circulante reduzido podem ser liberados pelo fígado (JOHNSON, 2004; ROTHUIZEN, 2001).

O fígado é um órgão complexo, essencial para a manutenção da vida e um dos mais importantes órgãos de secreção e excreção do corpo, envolvido em numerosos processos metabólicos vitais. O mecanismo exerce diversas atividades metabólicas, mantém a homeostasia do corpo e concentra o metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídios, vitaminas e minerais, possuindo um papel importante na detoxicação do conteúdo do sangue portal. Devido ao seu papel chave nesses processos, o fígado está mais suscetível a desenvolver lesões e moléstias infecciosas, metabólicas e tóxicas (STONEHEWER, 2006; HARDY, 1997).

O fígado é o único órgão de síntese de albumina e desenvolve um importante papel no sistema fagocitário mononuclear, pois as células de Küppfer, que revestem os sinusoides hepáticos, impedem a absorção sistêmica de bactérias e toxinas do sistema portal. Em torno de 75% a 90% das α -globulinas e 50% das β -globulinas são sintetizadas no fígado, além da síntese da maioria dos fatores de coagulação (STONEHEWER, 2006; JOHNSON, 2004).

A capacidade hepática de reserva implica em doenças hepatobiliares que se tornam clinicamente aparentes apenas no estágio final da doença, quando se perde a reserva. As doenças agudas ou subagudas são, em geral, subclínicas. O papel do fígado no metabolismo explica porque uma disfunção em órgãos extra-hepáticos acarretam sinais de hepatopatia sem necessariamente envolvimento hepático. Da mesma forma, a atuação do fígado na detoxificação e no metabolismo, explica o envolvimento secundário do fígado em doenças metabólicas (por exemplo, o *Diabetes mellitus* ou a doença de Cushing) e em doenças tóxicas, devidas a endotoxinas ou toxinas químicas (JOHNSON, 2004; ROTHUIZEN, 2001).

2.1.1 Particularidades da Espécie Felina

De acordo com Stonehewer (2006), os gatos possuem características únicas de fisiologia e anatomia hepáticas, que são importantes para a compreensão das hepatopatias em felinos. Tais características incluem: alta utilização de proteínas na gliconeogênese hepática; deficiência relativa de glicuronil-transferase, enzima importante no processo de metabolização de fármacos e toxinas, reduzindo a capacidade felina de transformação destes compostos e incapacidade de sintetização de arginina, parte significativa no ciclo da uréia hepática, predispondo os gatos à hiperamoniemia durante períodos de jejum prolongado.

A baixa atividade das enzimas hepáticas responsáveis pela conjugação de substâncias colefilicas, para torná-las mais polares como um pré-requisito para a excreção biliar ou urinária, é uma diferença importante entre os gatos e as demais espécies. A baixa capacidade

da glicuronil-transferase é importante para o metabolismo de produtos endógenos, tais como a bilirrubina, bem como de compostos exógenos, tanto drogas quanto toxinas. A eliminação de drogas como o cloranfenicol, anti-inflamatórios não esteróides e anticonvulsivos dependem dessa função hepática, isso explica, em casos de superdosagem ou redução da função hepática, os efeitos colaterais tóxicos se desenvolverem mais facilmente nos gatos (BUNCH, 2004; ROTHUIZEN, 2001).

Os gatos apresentam exigências de aminoácidos distintas, pois não conseguem sintetizar quantidade suficiente de arginina, taurina e carnitina, os quais são essenciais para os felinos. A arginina é um metabólito intermediário importante no ciclo da ureia hepática, no qual a amônia é convertida em ureia, e causa suscetibilidade relativamente alta à hiperamoniemia e à encefalopatia hepática quando o consumo protéico é inadequado, por exemplo, decorrente de uma anorexia. A arginina e a taurina estão envolvidas na produção de apoproteínas, utilizadas para formar lipoproteínas de densidade baixa, sendo estas últimas a forma na qual o fígado consegue secretar triglicerídeos na circulação para a metabolização adicional. A disponibilidade insuficiente de taurina e arginina pode levar ao acúmulo de triglicerídeos no fígado durante o jejum. A taurina também exerce um papel importante na detoxificação, sendo utilizada pelo fígado como grupo conjugante para tornar os ácidos biliares mais hidrofílicos, além de estar envolvida no metabolismo da glutatona, que constitui uma das principais vias de conjugação e excreção de muitas toxinas. A carnitina é um intermediário que permite a β -oxidação de ácidos graxos de cadeia longa nas mitocôndrias, podendo tal processo ser prejudicado em casos de anorexia persistente (JOHNSON, 2004; ROTHUIZEN, 2001).

Sob o ponto de vista anatômico, os felinos apresentam uma particularidade importante, que os diferem das demais espécies. Nos gatos, os ductos pancreático e biliar se unem em um canal comum, antes da abertura do duodeno, no esfíncter de Oddi, na papila duodenal maior (Figura 1). Este fato pode explicar a coexistência frequente de pancreopatias, doenças do trato biliar e doença inflamatória intestinal destes animais, denominada tríade felina (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; SIMS, 2009; JOHNSON; SHERDING, 2008; STONEHEWER, 2006; NELSON; COUTO, 2001).

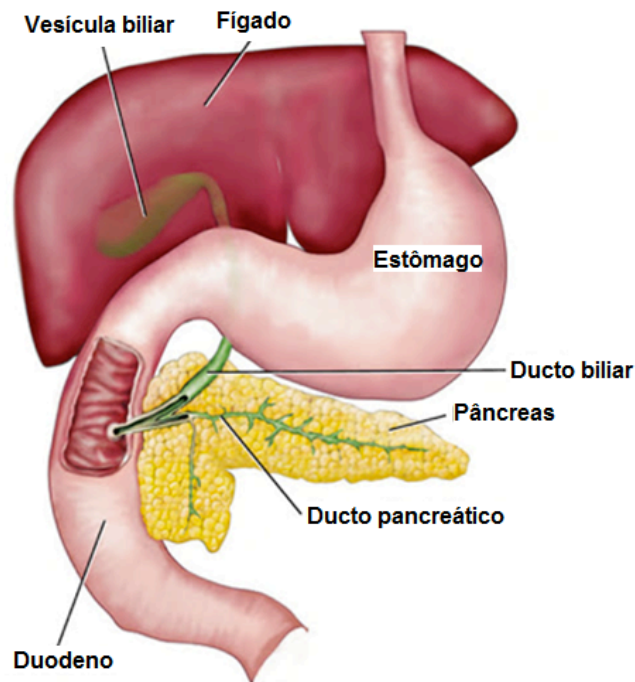


Figura 1 – Representação anatômica da relação entre os sistemas biliar, pancreático e intestinal no gato (Fonte: Jergens e Allenspach, 2016).

2.2 Hepatopatias em Felinos

As hepatopatias mais comuns que acometem os gatos incluem lipidose hepática, hepatopatias inflamatórias (HI), toxoplasmose, peritonite infecciosa felina (PIF), desvios portossistêmicos congênitos (*shunts*) e adquiridos, hepatopatias tóxicas e parasitárias e neoplasias. A incidência varia mundialmente, sendo a lipidose hepática a mais comumente apresentada, seguida pela doença inflamatória hepática (STONEHEWER, 2006; JOHNSON, 2004; WEISS et al., 2000; GAGNE et al., 1996; ZAWIE; GARVEY, 1984).

2.2.1 Lipidose Hepática

A lipidose hepática (LH) é considerada a doença hepática mais comum em felinos, caracterizada por extenso acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, colestase intra-hepática grave e insuficiência hepática progressiva. Ainda que a LH possa ocorrer secundariamente a outras afecções (como *Diabetes mellitus*, hipertireoidismo, neoplasias e pancreatite) e se associe quase sempre com anorexia ou desnutrição em gatos obesos, a afecção é, geralmente, idiopática (RECHE, 2011; NELSON; COUTO, 2006). Mesmo que a fisiopatologia

permaneça pouco conhecida, a anorexia e seus efeitos nos metabolismos protéico e lipídico parecem exercer papel importante. A anorexia crônica resulta em redução dos níveis plasmáticos de insulina para manter os níveis sanguíneos de glicose, induzindo lipólise gordurosa que resulta em aumento da síntese de triglicerídeos no fígado. Ocorre também a deficiência de arginina e carnitina, acarretando falhas de metabolismo lipídico, que provoca acúmulo hepático de lipídios. A obesidade promove resistência insulínica com liberação de ácidos graxos e acúmulo de triglicérides hepáticos, bem como ocasiona aumento dos níveis de fator de necrose tumoral α no tecido adiposo, elevando o hormônio leptina e resultando em anorexia. O estresse, por sua vez, provoca liberação de catecolaminas, intensificando a lipase hormônio-sensível e a mobilização de ácidos graxos, também causando acúmulo de triglicerídeos hepáticos (STONEHEWER, 2006; SCHWARTZ et al., 1996). A LH caracteriza-se por anorexia, perda de peso, icterícia, letargia, vômito, constipação ou diarreia, desidratação, seborreia, hepatomegalia e aumento sérico da atividade das enzimas hepáticas. Adicionalmente, pode ocorrer ventroflexão do pescoço por hipocalcemia, distúrbios de coagulação e sinais de encefalopatia hepática, incluindo demência, olhar fixo, convulsões ou coma (RECHE, 2011; BIOURGE et al., 1993). A maioria dos felinos acometidos são adultos e não há predisposição racial ou sexual envolvida. Os gatos afetados são comumente obesos e sofreram há pouco tempo algum evento estressante (como internação, cirurgia, introdução de um novo animal na casa, mudança de dieta para outra menos palatável, por exemplo), em decorrência do qual se tornaram anoréxicos e perderam peso com rapidez (RECHE, 2011; NELSON; COUTO, 2006; STONEHEWER, 2006 ; BUNCH, 2004).

2.2.2 Colangite

As colangites compõem o segundo tipo de doença hepática felina mais comum (JOHNSON; SHERDING, 2008; JOHNSON, 2004). As formas clínicas têm sido reconhecidas com base no aspecto histológico das lesões hepáticas, supondo refletirem as diversas fases da evolução clínica da doença e o caráter progressivo destas lesões (ILHA et al., 2004). Adicionalmente, a colangite é classificada em neutrofílica (supurativa, podendo ser aguda ou crônica), linfocítica e parasitária (JOHNSON; SHERDING, 2008; RICHTER, 2005).

2.2.3 Toxoplasmose

O *Toxoplasma gondii*, responsável pela doença de ocorrência mundial denominada toxoplasmose, é um protozoário que infecta a maioria dos animais de sangue quente, sendo os felídeos domésticos e selvagens os únicos hospedeiros definitivos, nos quais o ciclo de vida pode ser totalmente completo (NORSWORTHY; GRACE, 2009; STONEHEWER, 2006). A maioria dos gatos se infecta por meio da ingestão de oocistos esporulados ou quando ingere bradizoítos encistados nos tecidos de um hospedeiro intermediário, como um roedor. Geralmente os gatos infectados não apresentam sinais clínicos, mas especialistas afirmam que os pulmões, olhos e fígado são os órgãos mais comumente afetados. Anorexia, febre, letargia, dispnéia relacionada à pneumonia, icterícia, dor muscular, pancreatite e sinais neurológicos são consistentes sinais clínicos de toxoplasmose. Pode ocorrer uveíte anterior e outros sinais não específicos de inflamação ocular, e cerca de 20% dos animais infectados experimentalmente apresentam diarreia de intestino delgado autolimitante. Embora alguns gatos morram pela infecção, a maioria se recupera e desenvolve imunidade, porém o parasita não pode ser eliminado do organismo por meio de medicamentos, de forma que a recidiva da doença é sempre possível. Os felinos, geralmente filhotes entre seis a quatorze semanas de idade, disseminam grandes quantidades de oocistos durante apenas cerca de uma a três semanas e, geralmente, apresentam apenas um episódio de disseminação durante toda a vida. Estes oocistos não são infecciosos até que esporulem, um processo que demora entre um a três dias (NORSWORTHY; GRACE, 2009; REED, 1975).

2.2.4 Peritonite Infecciosa Felina

A peritonite infecciosa felina (PIF) é uma doença viral progressiva, imunomediada e, com poucas exceções, fatal dentro de poucas semanas. É causada por um coronavírus, denominado VPIF e considerado uma mutação *in vivo* do coronavírus entérico felino (CoEFE), o qual se encontra amplamente disseminado e é considerado praticamente não patogênico. Esta afecção possui duas formas de apresentação 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 lesões similares à forma efusiva, porém sem a formação de líquido nas cavidades. Os órgãos mais comumente acometidos são os rins, fígado, linfonodos viscerais, intestinos, pulmões, olhos e cérebro. Os sinais clínicos são relacionados ao órgão comprometido adicionados à perda de

peso, inapetência e febre refratária. 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 de idade (NORSWORTHY, 2009; NELSON, COUTO, 200; REED, 1975).

2.2.5 Desvios Portossistêmicos

Os desvios portossistêmicos (DPS) são comunicações vasculares anômalas entre o sistema venoso sistêmico e o sistema venoso portal permitindo que o sangue portal chegue ao sistema circulatório sem antes passar pelo fígado. Os DPS podem ser congênitos ou adquiridos, sendo a forma congênita mais comumente identificada e caracterizada por 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 urinário (JOHNSON, 2004). A encefalopatia hepática é causada pelo desarranjo dos sistemas dos neurotransmissores em decorrência dos processos metabólicos defeituosos do fígado (STONEHEWER, 2006). Os sinais clínicos quase sempre são sutis e inespecíficos, como anorexia, depressão e letargia. O comportamento agressivo bizarro, a presença convulsões e cegueira são os sintomas mais prováveis nos felinos. O tratamento de escolha para DPS congênito é a atenuação cirúrgica ou ligação do vaso anômalo. Os DPS adquiridos são múltiplos 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 animais normais. Com a HP presente, estes vasos em questão aumentam de tamanho e servem para desviar o sangue para a circulação sistêmica de menor pressão, reduzindo assim a hipertensão portal. Os DPS adquiridos múltiplos tipicamente conectam o sistema porta à veia cava caudal e normalmente estão associados com distúrbios intra-hepáticos difusos graves, que causam aumento da resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo portal, como 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. A ligação cirúrgica dos DPS adquiridos 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 demonstram que animais submetidos a este tratamento não obtiveram expectativa de vida aumentada quando comparados aos que não receberam (JOHNSON, 2004).

2.2.6 Neoplasias Hepatobiliares

As neoplasias hepatobiliares são raras entre os felinos. Entre aquelas que causam doença clínica, o carcinoma colangiocelular e o carcinoma hepatocelular são os mais relatados (NELSON; COUTO, 2006). A maioria dos gatos afetados tem mais de dez anos de idade, exceto aqueles portadores do vírus da leucemia felina (FeLV) que desenvolvem linfoma hepático. Os sinais clínicos de anorexia, letargia, perda de peso e distensão abdominal (como resultado de hepatomegalia, ascite ou hemoperitônio) são inespecíficos e o diagnóstico é realizado através de exames de imagem e biópsia hepática. O tratamento e o prognóstico dependem do tipo, local e do grau de invasividade tumoral, sendo o tamanho do tumor menos importante que o nível de envolvimento tecidual do mesmo para a determinação do prognóstico (NELSON; COUTO, 2006; STONEHEWER, 2006; JOHNSON, 2004). É mais comum ocorrer o envolvimento hepático por metástases de neoplasias que se originam em outros tecidos, devido ao duplo suprimento sanguíneo, da rede linfática e da estreita proximidade de outros órgãos abdominais. As metástases hepáticas mais comuns são provenientes de neoplasias hemolinfáticas, como o linfoma e a doença mieloproliferativa, mastocitose sistêmica e hemangiossarcoma (NELSON, COUTO, 2006). A remoção cirúrgica do lobo hepático acometido é o tratamento de escolha para as neoplasias hepáticas primárias, como o adenoma ou o carcinoma hepático, que envolvem apenas um único lobo (JOHNSON, 2004).

2.2.7 Hepatopatia Tóxica

A hepatopatia tóxica é a lesão diretamente atribuída a toxinas ambientais ou determinados agentes terapêuticos. Os gatos são particularmente sensíveis à toxicidade fenólica em função de sua limitada atividade da glicuronil-transferase hepática. O caráter e a gravidade das reações tóxicas dependem das características da substância envolvida bem

como da dose e da duração do período de exposição. O hábito alimentar discriminatório dos gatos pode responder pela ocorrência relativamente baixa de hepatotoxicidade por ingestão de toxinas ambientais, como pesticidas, produtos sanitários e outras substâncias químicas, ficando os mesmos mais predispostos à intoxicação medicamentosa. É provável que muitas das reações hepáticas não sejam percebidas 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 por alguns autores como alterações clássicas. Nos felinos com presumida hepatotoxicidade aguda são aplicados princípios básicos de tratamento, a fim de prevenir a exposição e a absorção adicional, tratar as complicações renais e cardiopulmonares que podem trazer risco à vida, acelerar a eliminação da substância, implementar o tratamento específico, caso houver, e prover tratamento de suporte. Pelo fato de poucas hepatotoxinas possuírem antídotos específicos, o sucesso da recuperação geralmente está relacionado ao intensivo tratamento de suporte, bem como ao tempo de duração da instituição do mesmo (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; NELSON; COUTO, 2006).

2.3 Colangite felina

Colangite é o termo usado para definir um grupo de doenças caracterizadas por inflamação dos ductos biliares e com envolvimento secundário dos hepatócitos. Juntas, formam uma síndrome denominada complexo colangite felina (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; JOHNSON; SHERDING, 2008; NELSON; COUTO, 2006; JOHNSON, 2004).

Em 2003, o World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Liver Diseases and Pathology Standardization Research Group (grupo de pesquisa e padronização de doenças hepáticas e patologia da associação veterinária mundial de animais de companhia) desenvolveu um sistema de classificação, com o objetivo de padronizar mundialmente a terminologia para avaliação histológica de doenças hepáticas em pequenos animais. Nesta nova classificação, o termo “colangiohepatite” foi substituído por “colangite” (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; WATSON; BUNCH, 2009; BRAIN *et al.*, 2006; VAN DEN INGH *et al.*, 2006).

As formas clínicas têm sido reconhecidas com base no aspecto histológico das lesões hepáticas e são classificadas de acordo com o infiltrado celular inflamatório predominante (RICHTER, 2005; ILHA *et al.*, 2004). Desta forma, a colangite é classificada em colangite

neutrofílica (CN), colangite linfocítica (CL) e colangite associada a parasitas hepáticos (CPH) (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; JOHNSON; SHERDING, 2008; BRAIN *et al.*, 2006; RICHTER, 2005; ROTHUIZEN, 2005).

O termo colangite é mais bem aceito em relação à antiga nomenclatura de colangiohepatite, pois foi observado que geralmente a inflamação provém primariamente de ductos biliares, podendo ocorrer a extensão para além da placa que limita o parênquima hepático (BOLAND; BEATTY, 2017; JOHNSON; SHERDING, 2008). Assim, estipula-se que o primeiro local onde se desenvolve a doença é o sistema biliar e, se o parênquima hepático for afetado, a lesão é considerada secundária e confinada à área portal. Logo, afirma-se que estes processos inflamatórios deveriam ser chamados de colangite, preferencialmente à colangiohepatite (ROTHUIZEN, 2005). Por isso, o termo “colangite-colangiohepatite felina” é considerado controverso (MARKS, 2008). O termo “neutrofílica” é usado em substituição ao “supurativa” pois a formação de pus não está sempre presente. A CN pode ainda ser subdividida nas formas aguda e crônica (BRAIN *et al.*, 2006).

Supõe-se que ocorrem simultaneamente infecções bacterianas ascendentes no ducto biliar comum e no ducto pancreático maior, pois esses dois ductos entram no duodeno em uma papila comum. Também é possível que a colangite preceda o começo de pancreatite e possa ser responsável por seu início. Pode ocorrer fluxo linfático retrógrado do sistema biliar extra-hepático nos vasos linfáticos pancreáticos, transportando ácidos biliares para o pâncreas, que são capazes de iniciar uma pancreatite. A inflamação oriunda da vesícula biliar, pâncreas ou intestino delgado pode causar doenças nas áreas circundantes, o que explica a coexistência frequente de doença pancreática e duodenal associadas à colangite, cuja síndrome clínica é denominada de triadite ou tríade felina (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; PETERS *et al.*, 2016; SIMS, 2009; STONEHEWER, 2006; CHANDLER; HILBERY, 1988).

Em um estudo retrospectivo realizado por Weiss *et al.* (1996), a pancreatite foi identificada em 50% de 78 casos de colangite. A doença inflamatória intestinal (DII) tem sido reconhecida mais recentemente como sendo coexistente nesta enfermidade, tendo sido diagnosticada em 83% dos 78 gatos com colangite no estudo referido anteriormente. Segundo Jergens e Allenspach (2016), os estudos indicam que em um total de 44 gatos diagnosticados com colangite, 50% destes apresentavam doença inflamatória intestinal, 60% apresentavam pancreatite e 32% dos animais apresentavam as duas doenças concomitantes. Fragkou *et al.* (2016) reportaram que 16 de 18 gatos sintomáticos com colangite também apresentavam comorbidades, sendo oito indivíduos com triadite, seis com doença inflamatória intestinal e

dois com pancreatite. Da mesma forma, 10 de 14 gatos assintomáticos com colangite apresentaram enterite no histopatológico. Esse estudo também encontrou correlação entre o grau de severidade da DII com o número de comorbidades.

Outras doenças frequentemente associadas à colangite são: a obstrução biliar extrahepática (OBE); a colelitíase; a colecistite; as neoplasias; as infecções bacterianas crônicas noutros órgãos; a toxoplasmose; a peritonite infecciosa felina (PIF) e o vírus da leucemia felina (FeLV) (CENTER, 2004; EDWARDS, 2004).

Embora tenha sido especulado que a colangite se inicia com um processo inflamatório supurativo (agudo) e evolui para um processo não supurativo (crônico), não há evidências diretas e conclusivas para essa 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 entidades diferentes (NELSON; COUTO, 2006). A cirrose biliar ou 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 (ILHA et al., 2004).

O diagnóstico clínico é difícil devido aos sinais, na maioria dos casos, serem vagos e inespecíficos. Exames complementares como mensuração de atividades enzimáticas hepáticas e perfil hematológico podem ajudar a direcionar o diagnóstico, mas este somente será conclusivo através de exame histopatológico por biópsia hepática (GRACE, 2009; STONEHEWER, 2006; NELSON; COUTO, 2006).

Considerando-se que as principais formas de colangite em felinos parecem distintas entre si, o tratamento específico é ditado pela apresentação clínica, resultados de exames histopatológicos do tecido hepático e de cultura e antibiograma de amostras de bile (STONEHEWER, 2006; NELSON; COUTO, 2006).

O prognóstico para gatos com colangite é variável e dependente da gravidade da doença e resposta ao tratamento (SIMS, 2009). Após o tratamento com antibioticoterapia, é possível que haja a recuperação completa da colangite neutrofílica aguda, mas muitos gatos continuam apresentando colangite crônica em estado de latência e, conseqüentemente, necessitam de tratamento por longos meses ou anos (JOHNSON, 2004). Todos os gatos que apresentam progressão da doença de forma crônica podem vir a desenvolver cirrose biliar, conferindo um mau prognóstico (HARDY, 1997). Porém, 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 (GRACE, 2009; STONEHEWER, 2006).

2.3.1 Colangite Neutrofílica

A Colangite Neutrofílica (CN), anteriormente denominada de colangite supurativa, colangite-colangiohepatite exsudativa, ou colangite-colangiohepatite aguda (WATSON; BUNCH, 2009), é a forma de colangite mais comum no gato (BOLAND; BEATTY, 2017; CENTER, 2009; VAN DEN INGH *et al.*, 2006) e ocorre mais frequentemente em gatos jovens ou de meia-idade (idade média de 5,7 anos) (COX, 2006; GAGNE *et al.*, 1999). Segundo Harvey e Greeffydd-Jones (2010) não há qualquer predisposição racial ou sexual para esta doença. Porém Zamokas *et al.* (2008) sugere que os machos são mais afetados do que as fêmeas, e os gatos Europeu de Pelo Curto, seguidos dos de raça Siamesa, Persa, Russian blue e Exóticos (por ordem decrescente de frequência) são os mais afetados independentemente da forma de colangite. Os gatos com CN apresentam normalmente uma doença aguda e grave (MARKS, 2008).

A colangite neutrofílica se deve, provavelmente, à infecção bacteriana ascendente do trato biliar, com origem no intestino delgado (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; TWEDT *et al.*, 2014; HARVEY; GREEFFYD-JONES, 2010; WATSON; BUNCH, 2009; STONEHEWER, 2006; JOHNSON, 2004; ROTHUIZEN, 2001). As alterações congênitas ou adquiridas do sistema biliar, incluindo as anomalias anatômicas da vesícula biliar e do ducto biliar comum ou a colelitíase, podem predispor ao desenvolvimento de colangite (MARKS, 2008; STONEHEWER, 2006). A infecção ascendente a partir do intestino delgado também é um fator importante no desenvolvimento de pancreatite (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; SIMS, 2009; SHAW; IHLE, 1999).

Como já referido, nos gatos, os ductos pancreático e biliar se unem em um canal comum, antes da abertura do duodeno, no esfíncter de Oddi. A DII primária pode ser o fator-chave que predispõe a colangite e a pancreatite. A inflamação da mucosa duodenal pode alterar a função normal do esfíncter de Oddi. Em geral, a DII causa vômito em gatos e, estes, podem aumentar a pressão intraduodenal e predispor o paciente ao refluxo de suco duodenal para os sistemas pancreático e biliar. Como a quantidade normal de bactérias no intestino delgado proximal é maior em gatos que em cães, a ocorrência de infecção é mais provável em felinos (BOLAND; BEATTY, 2017; PETERS *et al.*, 2016; TWEDT *et al.*, 2014; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; JOHNSON; SHERDING, 2008).

Podem ser isoladas bactérias a partir da bile ou do tecido hepático de gatos afetados, geralmente obtendo-se uma população mista composta por bactérias comuns da flora

intestinal, principalmente Gram-negativas e anaeróbicas, como *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* α -hemolítico, *Bacillus*, *Actinomyces*, *Bacteroides* e *Clostridia* (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; JOHNSON; SHERDING, 2008; RICHTER, 2005; JOHNSON, 2004). Em um estudo realizado por Edwards (2004), são descritos alguns dos microrganismos mais frequentemente encontrados em culturas de bile e do tecido hepático de gatos com CN (Tabela 1).

Tabela 1 – Microrganismos associados à ocorrência de CN em gatos, isolados da bile ou tecido hepático

-
- *Escherichia coli*
 - *Enterococcus faecalis*
 - *Actinomyces spp.*
 - *Clostridium perfringens*
 - *Fusobacterium spp.*
 - *Bacteroides spp.*
 - *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*
 - *Pseudomonas fluorescens*
 - *Acinetobacter spp.*
 - *Staphylococcus spp.*
 - *Streptococcus* α -hemolítico
 - *Streptococcus viridans*
-

Fonte: Boland e Beatty, 2017; Peters *et al*, 2016; Edwards, 2004.

Espécies de *Helicobacter spp.* foram investigadas como possível causa ou ligação com a colangite felina, mas não há provas consistentes sobre o papel deste microrganismo nesta doença (BOLAND; BEATTY, 2017; TWEDT *et al*, 2014; SJÖDIN *et al*, 2011; CENTER, 2009; SIMPSON, 2006).

Em um estudo realizado por Greiter-Wilke *et al.* (2006) foi identificada *Helicobacter spp.* em dois dos 32 gatos com colangite e em um gato saudável, do total de 17 saudáveis que serviram de grupo controle. Também foi observado que as sequências de DNA das espécies de *Helicobacter spp.* encontradas no fígado são consistentes com as identificadas no intestino e na bile de gatos, bem como em doenças hepatobiliares em outras espécies (homens e roedores) (BOLAND; BEATTY, 2017; TWEDT *et al*, 2014; SJÖDIN *et al*, 2011; GREITER-WILKE *et al.*, 2006; SIMPSON, 2006). Não é totalmente descartada a hipótese de colonização transitória dos tecidos e o envolvimento da *Helicobacter spp.* no início das lesões das doenças hepáticas inflamatórias. Contudo, ainda são necessários estudos prospectivos

para elucidar sobre o papel da *Helicobacter spp.* na colangite felina (BOLAND; BEATTY, 2017; SJÖDIN *et al.*, 2011; CENTER, 2009; SIMPSON, 2006).

A CN pode ser dividida em duas formas, uma aguda e outra crônica. Em casos agudos, o infiltrado inflamatório é predominantemente neutrofílico e pode haver edema e a inflamação na área portal que, em casos mais graves, pode estender-se até ao parênquima hepático envolvente podendo ocorrer necrose dos hepatócitos nas áreas periportais (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; RICHTER, 2005; ROTHUIZEN, 2005). Na forma crônica há a presença de um infiltrado inflamatório misto nas áreas portais, constituído por neutrófilos, linfócitos e plasmócitos (MARKS, 2008) e por vezes, existência de fibrose e proliferação dos ductos biliares (WATSON; BUNCH, 2009). As células dos ductos biliares sofrem necrose e degeneração, variações no aspecto do núcleo e vacuolização do citoplasma. A extensão da fibrose é variável e provavelmente reflete a duração ou o estágio da doença. Ocasionalmente pode desenvolver-se um abscesso hepático associado (HARVEY, 2009).

A colangite neutrofílica é a forma que apresenta sinais mais evidentes de doença clínica, com início agudo ou subagudo (uma a três semanas), cursando com febre, vômito, anorexia, letargia, perda de peso, desidratação e sinais de colestase extra-hepática, com graus variados de icterícia, dependendo da gravidade da inflamação (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; CENTER, 2009; GRACE, 2009; STONEHEWER, 2006; RICHTER, 2005; ROTHUIZEN, 2001). Em alguns casos, os sinais clínicos podem ser vagos e inespecíficos (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; GAGNE *et al.*, 1996). Cerca de três quartos de todos os casos apresentam, pelo menos, um dos seguintes sinais: febre, ascite, anorexia ou perda de peso. Noventa por cento dos casos exibem neutrofilia ou desvio à esquerda compatível com inflamação (STONEHEWER, 2006). A atividade sérica das enzimas hepáticas, a bilirrubina e os ácidos biliares ficam geralmente elevados.

A CN é frequentemente associada com obstrução biliar extra-hepática (OBE). Em um estudo, a OBE foi identificada em 40% dos gatos com colangite neutrofílica aguda e em 76% dos gatos com colangite neutrofílica crônica. Neste mesmo estudo, cerca de 64% dos gatos com obstrução biliar extra-hepática apresentavam sinais de colangite. Ainda é desconhecido se a colangite é a única causa de OBE (JERGENS; ALLENSPACH, 2016).

A CN é caracterizada pela infiltração de grande quantidade de neutrófilos. As alterações encontradas podem se estender ao parênquima hepático. (Figura 2) (Van den Ingh *et al.*, 2006).

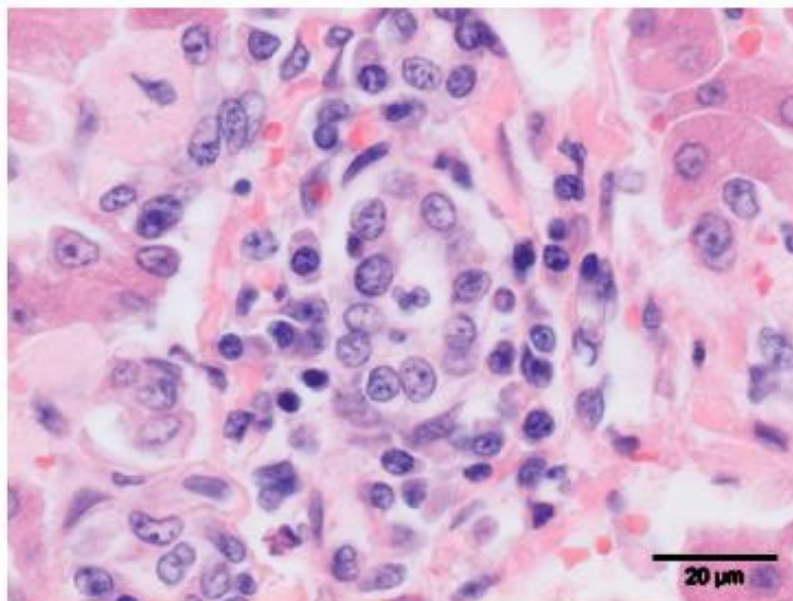


Figura 2 – Imagem histológica de um gato com colangite neutrofílica. Presença de neutrófilos no lúmen do ducto biliar e alguns linfócitos e plasmócitos no tecido portal (Fonte: Van den Ingh *et al.*, 2006).

2.3.2 Colangite Linfocítica

A Colangite Linfocítica (CL) anteriormente denominada de colangiohepatite linfocítica, hepatite portal linfocítica e colangite não supurativa, é mais frequente em gatos jovens ou de meia-idade, mas que tendem a ser mais velhos que os gatos com CN (idade média de nove anos). Há uma certa predisposição em gatos de raça Persa, mas sem qualquer predisposição sexual (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; COX, 2006; ROTHUIZEN, 2005).

A etiologia dessa forma de colangite ainda é obscura, e especulou-se ser uma forma crônica de colangite neutrofílica aguda ou doença imunomediada, possivelmente induzida pela lesão bacteriana inicial. Já foi proposto que o coronavírus felino, FeLV, toxoplasma e trematódeos hepáticos possam ser outros agentes envolvidos na enfermidade (STONEHEWER, 2006; WEISS *et al.*, 2000). Outros estudos sugerem uma possível etiologia infecciosa tal como *Helicobacter spp.* ou *Bartonella spp.*, porém, são necessárias mais evidências para confirmar o papel destes microrganismos na etiologia da CL (BOLAND; BEATTY, 2017; GREITER-WILKE *et al.*, 2006). Observa-se que não há nenhum início agudo da doença e, quando os pacientes desenvolvem os sinais clínicos, já se encontram em estágio crônico (ROTHUIZEN, 2001).

A natureza do infiltrado inflamatório da CL sugere uma patogenia de caráter imunomediado subjacente (BOLAND; BEATTY, 2017). Em contraste com a CN, a CL raramente é associada com colonização bacteriana, sendo documentada em menos de 20% dos gatos (JERGENS; ALLENSPACH, 2016).

Segundo Harvey e Greeffydd-Jones (2010), alguns aspectos a seguir sugerem que a CL representa uma síndrome distinta da CN:

- Nenhuma evidência sugere que os gatos diagnosticados com CL tiveram episódios anteriores de doença hepática, ou que os gatos com CN apresentam um maior risco de desenvolver CL;
- Um infiltrado inflamatório é encontrado nos ductos biliares de gatos com CN, mas não em gatos com CL;
- A pancreatite concorrente é comum em gatos com CN, mas não é usual em gatos com CL.

Os dois últimos pontos implicam uma infecção ascendente na patogênese da CN, mas nenhuma evidência sugere que isto tenha um papel no desenvolvimento da CL (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

Observam-se sinais de enfermidade geral com redução do apetite, perda de peso, letargia e mal-estar. Podem estar presentes vômitos, polidipsia e poliúria (BOLAND; BEATTY, 2017). A colestase resulta em grau variado de icterícia, que tende a diminuir em casos crônicos, possivelmente devido aos rins assumirem muitas das funções excretoras antes atribuídas ao fígado. Pode ocorrer hepatomegalia, encefalopatia hepática (EH) em casos avançados e, algumas vezes, ascite. Febre é incomum (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; JOHNSON; SHERDING, 2008; ROTHUIZEN, 2001). A atividade sérica das enzimas hepáticas, bilirrubina e ácidos biliares também estão geralmente elevados (STONEHEWER, 2006).

Independente da causa, o tipo de reação inflamatória não é supurativo, mas mononuclear, e a inflamação se estende das áreas portais para o interior do parênquima de maneira semelhante à hepatite ativa crônica canina. Nos gatos, a diferença é a ocorrência de colestase intra e extra-hepática difusa, com células inflamatórias mononucleares nos ductos biliares, o que sugere destruição auto-imune dos epitélios biliar e de células hepáticas (NELSON; COUTO, 2006; ROTHUIZEN, 2001).

Ao contrário da CN, a CL é uma doença progressiva crônica que pode evoluir para cirrose biliar ou mesmo causar a morte do animal (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; WASHABAU, 2010). A CL é caracterizada pela infiltração das áreas portais com pequenos linfócitos, mas ocasionalmente podem ser observadas também plasmócitos e eosinófilos. As alterações da árvore biliar são evidentes, com proliferação dos ductos biliares e muitas vezes, alterações inflamatórias nas paredes dos mesmos, que afetam particularmente os ductos biliares maiores (Figura 3). Estes tornam-se irregularmente distendidos, com paredes espessadas mas, normalmente, permanecem desobstruídos. O ducto biliar comum, que em condições normais mede 2,0 mm, pode atingir 3,0 cm de diâmetro. Contudo, normalmente, não há degeneração epitelial ou infiltrado inflamatório no lúmen dos ductos biliares. A fibrose está presente numa extensão variável e pode ser grave em casos muito crônicos (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; ROTHUIZEN, 2005).

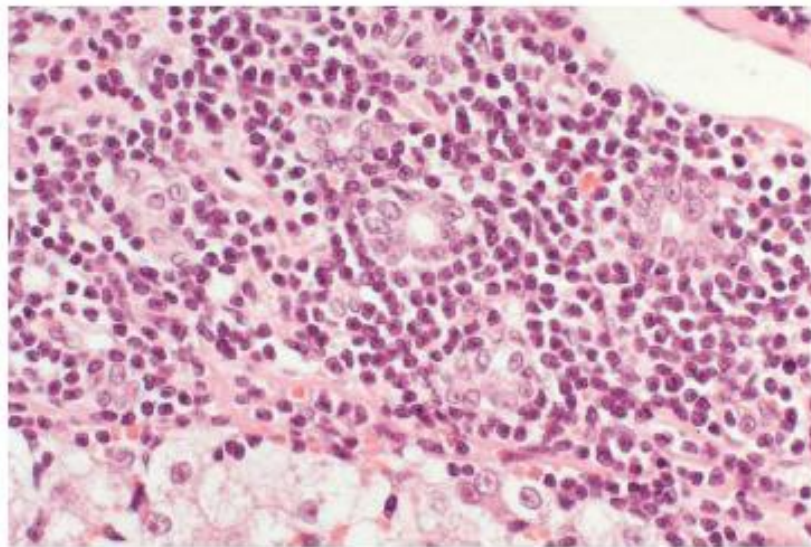


Figura 3 – Imagem histológica de colangite linfocítica. Infiltração de linfócitos na área portal e proliferação dos ductos biliares (Fonte: Van den Ingh et al., 2006).

O fígado tende a ficar aumentado e, portanto, também ser palpável durante a palpção abdominal. O órgão somente se apresenta com tamanho reduzido na cirrose avançada. Como resultados da doença pode-se constatar: prejuízo na função hepática, colestase e hipertensão portal. Podem se desenvolver DPS adquiridos, e tanto a disfunção parenquimatosa quanto os vasos colaterais podem induzir à EH (ROTHUIZEN, 2001).

2.3.3 Colangite Associada a Parasitas Hepáticos (CPH)

Existem muitos parasitas que podem causar inflamação crônica dos ductos biliares do gato que são regularmente observados em áreas endêmicas (Europa, América, Ásia e Sibéria). Os parasitas hepáticos que infectam felinos são trematódeos pertencentes às famílias Dicrocoeliidae (*Platynosomum spp.*) e Opisthorchiidae (*Opisthorchis felineus*, *Clonorchis spp.*, *Metorchis albidus*, *Amphimerus pseudofelineus* e *Metamorchis intermedius*) (BOLAND; BEATTY, 2017; BASU et al, 2014; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; GERMAN, 2009; WATSON; BUNCH, 2009).

O parasita mais associado com a colangite felina é o *Platynosomum fastosum*, encontrado em regiões tropicais e subtropicais, sendo muito relatado na América do Sul, Caribe, sul dos Estados Unidos, África Ocidental, Malásia e Ilhas do Pacífico (BASU et al, 2014, ROCHA et al, 2014).

Este parasita de ductos biliares e pancreáticos requer de dois a quatro hospedeiros: caramujos terrestres (primeiro hospedeiro intermediário, ingerem ovos e liberam esporocistos no ambiente), isópodos terrestres (crustáceos, segundo hospedeiro intermediário, ingerem os esporocistos), lagartos e anfíbios (hospedeiros paratênicos, infectados com a ingestão de isópodos) e gatos (hospedeiro definitivo, infectado pela ingestão de lagartos, larvas migram para o fígado e ovos são liberados nas fezes) (BASU et al, 2014; PINTO et al, 2014).

O gato, hospedeiro principal, infecta-se através da ingestão de lagartixas, salamandras, lagartos e sapos contendo metacercárias. (URQUART *et al.*, 1996; CHUNG *et al.*, 1977; ECKERLIN; LEIGH, 1962;). Os parasitas imaturos migram a partir do intestino para o fígado através dos ductos biliares e tornam-se adultos em oito a dez semanas (WATSON; BUNCH, 2009).

A maioria das infecções é bem tolerada pelo gato e muitas vezes assintomática, causando apenas discreta inapetência. Porém nas infecções maciças, o chamado “envenenamento por lagartixa”, há relatos de obstrução biliar extra-hepática, icterícia, diarreia e vômitos, com cirrose hepática em casos terminais. O animal pode também apresentar desidratação, hepatomegalia, dor abdominal e ascite (BOLAND; BEATTY, 2017; URQUART *et al.*, 1996).

O exame de fezes pode evidenciar a presença de ovos porém a ausência dos mesmos não descarta a infecção, visto o caráter intermitente de liberação de ovos nas fezes. A técnica de sedimentação em formalina-éter é a mais sensível para a identificação destes ovos nas fezes. (KÖSTER et al, 2016; RAMOS, 2016; ROCHA et al, 2014).

Köster et al (2016) reportaram que a análise da bile, obtida através de colecistocentese percutânea guiada por ultrassom continha número de ovos de parasitas significativamente maior do que a análise das fezes. Essa análise pode auxiliar em casos suspeitos não confirmados através da análise fecal.

Histologicamente, os ductos biliares apresentam-se grandes e dilatados com projeções papilares e proliferação celular, havendo também a presença de fibrose portal e periductal (Figura 4). Pode ser observado um infiltrado inflamatório misto no interior dos ductos biliares e nas áreas portais, constituído por linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos (VAN DEN INGH *et al.*, 2006; ROTHUIZEN, 2005). Os eosinófilos podem estar ausentes nos estados mais avançados da doença e os parasitas e os ovos podem não ser observados na histologia (WATSON; BUNCH, 2009; VAN DEN INGH *et al.*, 2006).

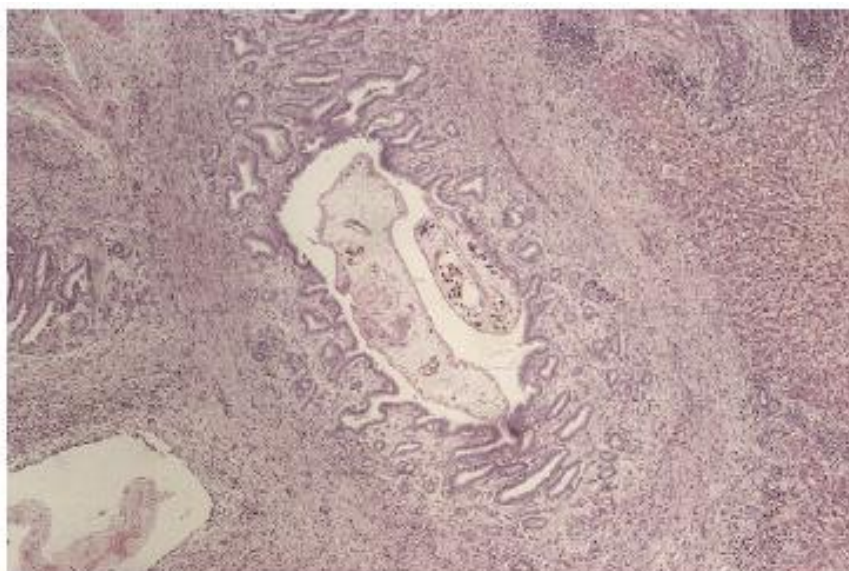


Figura 4 – Imagem histológica de colangite crônica associada a parasita hepático. Há proliferação dos ductos biliares e fibrose periductal marcada. (Fonte: Van den Ingh et al., 2006).

O nitroscanato, na dose de 100 mg/kg, e o praziquantel, na dose de 20 mg/kg, reduziram acentuadamente o número de ovos de *Platynosomum* eliminados nas fezes de gatos (BOWMAN, 2006; URQUART *et al.*, 1996). A sugestão de um clínico veterinário da Flórida, EUA, de que seria possível tratar a platinossomíase com doses elevadas de praziquantel, resultou na morte de um gato infectado que apresentava disfunção hepática, com obstrução biliar não diagnosticada. Portanto conclui-se que a remoção cirúrgica dos parasitas é a melhor forma de tratamento para casos graves obstrutivos (BOWMAN, 2006).

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico de colangite felina é realizado através da história clínica, do exame físico, com observação dos sinais clínicos relacionados com a doença (os quais na maioria das vezes são inespecíficos), dos exames laboratoriais (hemograma, bioquímica sanguínea e análise de urina) e de imagem (radiografia e ecografia). Porém, o diagnóstico definitivo só é conseguido com a realização de uma biópsia hepática (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; WATSON; BUNCH, 2009; EDWARDS, 2004).

Na colangite associada a parasitas hepáticos, o diagnóstico é feito a partir dos dados obtidos na história clínica, combinada com a observação de metacercárias ou dos seus ovos nas fezes e na bile ou através da realização de biópsia hepática (WATSON; BUNCH, 2009; BOWMAN, 2006).

2.4.1 Exame Físico

Os gatos com CN estão usualmente anoréticos, com febre, letargia, prostração, perda de peso, podendo ocorrer outros sinais como o vômito (presente em mais de 50% dos gatos) (GRACE, 2009; EDWARDS, 2004), e diarreia (menos comum) (MARKS, 2008). A icterícia e a hepatomegalia podem ser observadas, contudo, são pouco frequentes. Pode haver evidência de dor durante a palpação abdominal quando está presente uma doença hepática obstrutiva secundária. A duração dos sinais clínicos é curta, normalmente menos de uma semana (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; GRACE, 2009; EDWARDS, 2004).

Em gatos com CL, a progressão da doença é muitas vezes tão lenta que pode durar de seis semanas até anos (ROTHUIZEN, 2005). O proprietário poderá apenas reconhecer os sinais clínicos em um estado avançado da doença. Em contraste com a CN, os gatos com CL poderão não parecer doentes. Os sinais clínicos mais comuns são o vômito, icterícia, letargia e, por vezes febre, embora seja pouco frequente (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; COX, 2006; EDWARDS, 2004). O apetite é muitas vezes mantido e, em alguns casos, há uma polifagia notável. Pode haver perda de peso grave, contudo, é possível que seja mantida uma condição corporal razoável (OTTE et al, 2013; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). A hepatomegalia pode ser detectada na palpação abdominal e, em alguns casos, é bastante evidente (OTTE et al, 2013; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). A icterícia (Figura 5) e hepatomegalia são observadas com mais frequência na CL devido à natureza persistente da doença (COX, 2006).



Figura 5 – Icterícia em mucosa oral e pele de gato com colangite (Fonte: Boland e Beatty, 2017).

A encefalopatia hepática, a ascite e as hemorragias não são sinais comuns, a menos que, esteja presente uma doença hepática grave em estágio terminal (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; EDWARDS, 2004).

Os gatos com infestações moderadas por parasitas hepáticos geralmente permanecem assintomáticos, contudo, infestações maiores podem estar associadas a doença grave e muitas vezes fatal. Nestes casos, os sinais clínicos são tipicamente aqueles de icterícia pós-hepática combinada com doença inflamatória hepática (icterícia, anorexia, depressão, perda de peso e letargia). A diarreia e o vômito têm sido descritos em casos clínicos, mas não ocorrem em casos induzidos experimentalmente. Os gatos afetados podem também apresentar hepatomegalia e ascite (WATSON; BUNCH, 2009) (Tabela 2).

Tabela 2 – Sinais clínicos observados nas diferentes formas do complexo colangite felina

Sinais Clínicos	CN	CL	CPH
Anorexia	Presente	Presente	Presente
Ascite	Ausente	Presente em estágio terminal	Variável
Depressão	Presente	Variável	Presente
Desidratação	Presente	Presente	Presente
Diarreia	Presente	Variável	Variável
Dor abdominal	Presente	Variável	Ausente

Encefalopatia hepática	Ausente	Presente em estágio terminal	Ausente
Febre	Presente	Variável	Ausente
Hepatomegalia	Variável	Presente	Variável
Icterícia	Variável	Presente	Presente
Letargia	Presente	Variável	Presente
Perda de peso	Presente	Variável	Presente
Vômito	Presente	Presente	Variável

Fonte: Boland e Beatty, 2017; Jergens e Allenspach, 2016; Harvey e Greeffydd-Jones, 2010; Watson e Bunch, 2009; Grace, 2009; Marks, 2008; Cox, 2006; Stonehewer, 2006; Rothuizen, 2005; Edwards, 2004.

2.4.2 Exames Complementares

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 em questão. Como ocorre na maioria das vezes, os pacientes hepatopatas apresentam sinais clínicos inespecíficos, o que dificulta a suspeita do exame clínico. Por isso, é importante a realização de exames complementares tanto para diagnóstico quanto para acompanhamento da evolução e resposta do paciente ao tratamento (CENTER, 2004). A avaliação inicial de pacientes portadores de alguma hepatopatia deve começar com hemograma completo, contagem de plaquetas, mensuração da atividade sérica de enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, GGT), colesterol e ácidos biliares séricos, bilirrubina (total, conjugada e não conjugada) e exame de urina (hemoglobina, sais biliares, bilirrubina) (GRACE, 2009; JOHNSON; SHERDING, 2008; EDWARDS, 2004).

2.4.2.1 Hematologia

Em gatos com CN, a alteração mais comum no hemograma é a leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda. Na CL é frequente ocorrer linfocitose, no entanto também é possível encontrar uma neutrofilia leve e uma anemia moderada não regenerativa (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; OTTE et al, 2013; MARKS, 2008; EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004). Na CPH, a eosinofilia pode ser observada em casos graves, mas é inconsistente (WATSON; BUNCH, 2009).

2.4.2.2 Bioquímica Sérica

As alterações mais consistentes ao nível laboratorial na CN são o aumento da atividade sérica de alanina aminotransferase (ALT) e da concentração sérica de bilirrubina. A atividade sérica de aspartato aminotransferase (AST) e das enzimas de colestase, a fosfatase alcalina (FA) e a gama-glutamilttransferase (GGT) estão normalmente, mas nem sempre, aumentadas. Alguns gatos com colangite têm a atividade sérica das enzimas hepáticas normais (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). Inapetência, desidratação, vômitos e diarreia podem precipitar uma azotemia pré-renal, hipocalemia, hiponatremia e hipocloremia. O tempo de protrombina pode estar elevado e deve ser avaliado antes de procedimentos invasivos, como a biopsia hepática (BOLAND; BEATTY, 2017; WEBSTER, 2017). A disfunção hepática pode resultar em hiperamonemia (BOLAND; BEATTY, 2017; GAGNE, 1996). Hipocobalaminemia ou hipercobalaminemia pode estar presente em gatos com CN bem como em animais com pancreatite. A elevação da lipase pancreática felina específica pode alertar para uma possível pancreatite concomitante (BOLAND; BEATTY, 2017; TREHY et al, 2014).

Na CL há um aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas (ALT, FA, GGT) que pode ser bastante evidente. A concentração sérica de bilirrubina pode estar aumentada (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010), bem como a concentração sérica de gama-globulinas (hiperglobulinemia) (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; OTTE et al, 2013; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; WATSON; BUNCH, 2009). É possível, por vezes, observar-se hiperglicemia (MARKS, 2008).

Na CPH, observa-se um aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas típicas de colestase (FA e GGT). A atividade da ALT e AST e a concentração sérica de bilirrubina estão particularmente elevadas, porém, a atividade da FA está muitas vezes apenas moderadamente elevada (WATSON; BUNCH, 2009).

2.4.2.3 Ácidos Biliares Totais (ABT)

A mensuração de ácidos biliares séricos pode ser útil na avaliação hepática quando não houver hiperbilirrubinemia ou icterícia presentes. A mensuração destes após 12 horas de jejum e/ou no momento pós-prandial normalmente está anormal em animais com doença hepática inflamatória. Em um estudo realizado para verificar a quantidade dos ABT em animais com suspeita de doença hepática, 50% dos analisados apresentaram resultados normais para a mensuração em jejum, mas estes mesmos obtiveram valores aumentados na

análise pós-prandial, sugerindo início e/ou presença de alteração hepática (EDWARDS, 2004). A maior parte dos ABT 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 ABT (primários e secundários, conjugados e não conjugados) não é captada pelo fígado e alcança o sangue circulante, sendo esta porção mensurada para análise dos ABT.

Em caso de função hepática prejudicada, a captação é pobre, refletindo em um aumento dos seus valores na circulação periférica. Os ABT circulantes podem ser utilizados como um indicador muito sensível da função hepática e da integridade da circulação dos mesmos 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 a direcionar o diagnóstico para doença hepática (EDWARDS, 2004).

A doença hepatobiliar pode causar alterações na circulação enterohepática de ácidos biliares, o que resulta em um aumento da sua concentração sérica total. Em situações de colangite, há normalmente um aumento da concentração sérica de ABT em jejum ou pós-prandial, ou em ambos (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). Em animais com cirrose ou DPS, os níveis de ABT podem estar baixos em jejum, mas a mensuração pós-prandial também revela valores substancialmente aumentados (BUSH, 2004).

2.4.2.4 Urinálise

A bilirrubinúria é frequente em animais com doença hepatobiliar (EDWARDS, 2004). Um gato saudável não apresenta bilirrubinúria, pois o limiar renal para a bilirrubina é nove vezes maior do que no cão, sendo assim, qualquer leitura é significativa para a espécie felina e sugere sempre a presença de doenças hepatobiliares ou hemolíticas (WATSON; BUNCH, 2009; BUSH, 2004).

Obstruções no ducto biliar intra e extra-hepáticos, inflamação da árvore biliar, colangite e lipidose hepática são causas comuns 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 colangite 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).

2.4.2.5 Exame Parasitológico de Fezes (Coprológico)

Os ovos de parasitas hepáticos podem ser encontrados nas fezes, usando o método de sedimentação formalina-éter. A presença de ovos é esporádica porque estes não estão presentes se a infestação tiver como resultado numa obstrução biliar completa. A forma mais eficaz de encontrar ovos e parasitas é através de aspirados de bile (WATSON; BUNCH, 2009).

2.4.2.6 Diagnóstico por Imagem

O diagnóstico por imagem é muito útil na avaliação da doença hepática, bem como para avaliação das estruturas abdominais (EDWARDS, 2004). As alterações podem direcionar o diagnóstico, porém achados dentro da normalidade não excluem o diagnóstico (BOLAND; BEATTY, 2017). Anormalidades simultâneas do trato biliar e do pâncreas são comuns em gatos com doença hepática, sendo a ultrassonografia um exame de grande utilidade para a avaliação da ligação da colangite com obstruções e anormalidades do pâncreas (JOHNSON, 2004).

2.4.2.6.1 Radiografia

As radiografias abdominais podem evidenciar um fígado normal ou aumentado de tamanho (BOLAND; BEATTY, 2017; JOHNSON, 2004) bem como podem ser úteis na confirmação da presença de líquido livre no abdome (JERGENS; ALLENSPACH, 2016). 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).

2.4.2.6.2 Ultrassonografia

A ultrassonografia abdominal pode ajudar na diferenciação de doença hepática focal e difusa. É útil na determinação do local de biópsia no caso de se usar a técnica percutânea, permite acessar o sistema biliar e os vasos portais bem como detectar uma possível obstrução biliar extrahepática (OBE), incluindo cálculos, neoplasias, pancreatite e inflamação intestinal

(BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; EDWARDS, 2004). Porém muitos gatos com colangite não têm alterações detectáveis do parênquima, nem alterações da ecogenicidade hepática (CENTER, 2009).

A colelitíase é vista ocasionalmente em casos de CN. Não se sabe ainda se constitui o problema primário que leva à CN, ou se, pelo contrário, esta predispõe à colelitíase. Na ultrassonografia (US), os cálculos causam sombra acústica, o que pode ajudar no diagnóstico de cálculos translúcidos. Contudo, o espessamento de bile, as massas neoplásicas e as inflamatórias podem ter uma aparência semelhante (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

Em situações agudas de CN, pode não haver dilatação do trato biliar visível na US (WATSON; BUNCH, 2009). Normalmente, há evidência de dilatação da vesícula biliar, podendo haver espessamento da sua parede (parede maior que 1,0 mm) (Figura 6a) como resultado do edema e inflamação, e dilatação e tortuosidade do ducto biliar comum que, geralmente, tem um diâmetro de 2,0 a 4,0 mm, podendo neste caso ser superior a 5,0 mm. A dilatação da vesícula biliar e do ducto biliar comum ocorrem como resultado da colecistite ou obstrução biliar (Figura 6b) (BOLAND; BEATTY, 2017; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; MARKS, 2008). Pode haver ecogenicidade heterogênea geral do fígado, podendo apresentar uma textura nodular (WATSON; BUNCH, 2009). Ocasionalmente, o fígado pode aparecer hiperecoico (GERMAN, 2009).

Nos casos de CL, a US pode revelar dilatação do trato biliar, do ducto biliar comum e da vesícula biliar (WATSON; BUNCH, 2009). O fígado pode apresentar ecogenicidade heterogênea com margens irregulares mas, se ocorrer cirrose extensa poderá ter uma aparência hiperecoica (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

Na colangite associada a parasitas hepáticos, a US revela alterações típicas de doença do trato biliar, como dilatação dos ductos biliares (WATSON; BUNCH, 2009).

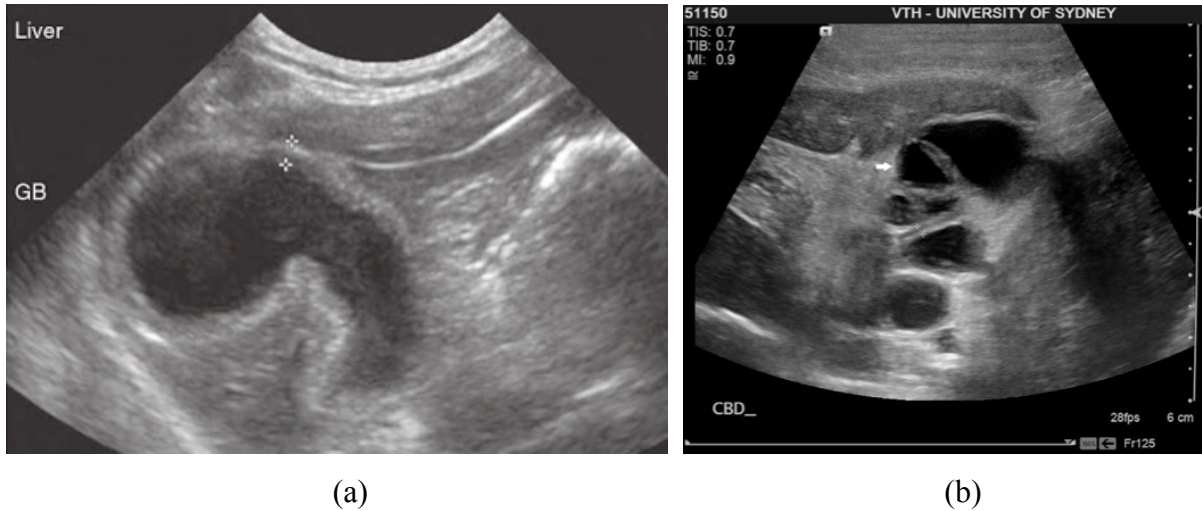


Figura 6 – Ultrassonografia hepática de gato com CN.

(a) Dilatação do ducto biliar comum e espessamento da parede da vesícula biliar, evidenciados pelos asteriscos na imagem (Fonte: Jergens e Allenspach, 2016).

(b) Colecistite bacteriana e obstrução do ducto biliar comum. A seta marca a distensão e tortuosidade do ducto biliar comum, evidenciando espessamento da parede e material ecogênico intraluminal (Fonte: Boland e Beatty, 2017).

2.4.2.7 Coleta de Bile

Podem ser obtidas amostras de bile para cultura bacteriana da vesícula biliar durante a laparotomia, laparoscopia ou sob orientação ultrassonográfica (WATSON; BUNCH, 2009; EDWARDS, 2004) (Figura 7).



Figura 7 – Coleta de bile por via percutânea sob orientação ultrassonográfica (Fonte: Edwards, 2004).

Há risco de contaminação abdominal com bile e peritonite, particularmente se a parede da vesícula biliar estiver desvitalizada e/ou se existir uma grande pressão sobre ela (WATSON; BUNCH, 2009; EDWARDS, 2004). Nestes casos, pode ser mais seguro obter a amostra de bile por laparotomia e não guiada por US (WATSON; BUNCH, 2009). Neste último caso, a anestesia geral é recomendada para prevenir o movimento do paciente enquanto a agulha está na vesícula biliar, aumentando o risco de contaminação abdominal com bile (WATSON; BUNCH, 2009). A agulha deve ser colocada na vesícula através do parênquima hepático de forma a reduzir o risco anteriormente referido. O animal deve ser monitorado cuidadosamente para a detecção de algum tipo de contaminação abdominal ou peritonite (WATSON; BUNCH, 2009). A avaliação citológica imediata de um esfregaço de bile pode indicar a presença e o tipo de infiltrado (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

O tratamento com antibióticos bem como as propriedades bactericidas da bile podem levar a um resultado falso-negativo nas culturas bacterianas (PETERS et al, 2016; EDWARDS, 2004). A bile coletada de gatos com CN pode ter aspecto brilhante e purulento (Figura 8) além de ter odor característico (BOLAND; BEATTY, 2017; PETERS *et al*, 2016). Algumas bactérias podem ser difíceis de serem cultivadas implicando em falha de diagnóstico. Patógenos não bacterianos são raros na colangite felina (PETERS et al, 2016).



Figura 8 – Bile com aspecto purulento, aspirada da vesícula biliar de gato com colecistite bacteriana (Fonte: Boland e Beatty, 2017).

A cultura de bile é preferida à cultura de tecido hepático e geralmente é mais facilmente obtida através de colecistocentese percutânea guiado por ultrassonografia (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016).

2.4.2.8 Citologia

Os resultados das avaliações citológicas podem auxiliar na escolha da terapia antimicrobiana a ser utilizada no tratamento da colangite (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 bem como diagnosticar uma possível lipidose hepática ou linfoma concorrentes (BOLAND; BEATTY, 2017; PETERS et al, 2016). Essas amostras podem ser enviadas para cultura, na tentativa de se obter o tipo e o agente desencadeante do processo inflamatório. Amostras de bile também podem ser enviadas para culturas aeróbia e anaeróbia e devem ser obtidas por via percutânea guiada por ultrassonografia (colecistocentese) (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; EDWARDS, 2004).

A aspiração por agulha fina é o método menos invasivo para colher amostras de bile e parênquima hepático (MARKS, 2008), podendo ser usada para identificar o tipo de infiltrado presente, mas não permite o acesso à arquitetura do fígado, localização do infiltrado, nem ao padrão de fibrose. Os aspirados por agulha fina podem também ser submetidos a isolamento bacteriano (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

Mesmo sendo pouco invasivo há risco de hemorragia e, por isso, devem ser realizadas provas de coagulação e deve ser administrada vitamina K previamente como prevenção (GERMAN, 2009).

2.4.2.9 Biopsia Hepática

A biopsia hepática é necessária para a confirmação do diagnóstico de colangite (BOLAND; BEATTY, 2017; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; CENTER, 2009; NELSON; COUTO, 2006; STONEHEWER, 2006; EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004; HARDY, 1997).

A colheita de tecido hepático é altamente necessária para diferenciar a colangite de outros distúrbios hepáticos comuns, como LH, peritonite infecciosa hepática felina e neoplasia. A biopsia hepática percutânea é ideal para o diagnóstico, caso obstrução extra-hepática e colelitíases não estejam evidentes na ultrassonografia (JOHNSON, 2004).

Este procedimento apresenta riscos, como ruptura de vesícula biliar e peritonte biliar, que pode ocorrer se houver fragilidade da sua parede devido à presença de afecção e/ou infecção, o que é comum na colangite (EDWARDS, 2004).

Várias técnicas podem ser usadas para obter biopsias apropriadas para o exame histopatológico e também para a realização de culturas bacterianas. É muito importante avaliar o perfil de coagulação antes de se realizar a biopsia visto que, os tempos de coagulação podem estar aumentados em gatos com doença hepática. Quando há suspeita de coagulopatias deve ser administrada vitamina K antes da realização da biopsia (0,5 mg/kg de vitamina K1 SC ou IM BID por 3 dias) (WATSON; BUNCH, 2009).

2.4.2.9.1 Biopsia Percutânea

Este tipo de biopsia pode ser obtido usando uma agulha apropriada. As mais usadas são as agulhas Tru-Cut® ou Jamshidi Menghini® (WATSON; BUNCH, 2009). Este tipo de biopsia é útil em gatos com doença grave e geriátricos nos quais a laparotomia exploratória está contra-indicada. Contudo, deve ter-se atenção à interpretação dos resultados, pois as amostras são relativamente pequenas e pode não conseguir fazer-se um diagnóstico correto. Deve ser usada a orientação ultrassonográfica para encontrar a posição correta da agulha de biopsia e evitar a vasos sanguíneos hepáticos (GERMAN, 2009).

Este tipo de biopsia é menos invasiva do que as efetuadas por laparotomia ou laparoscopia, mas pode ser necessária sedação profunda ou mesmo anestesia geral (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; WATSON; BUNCH, 2009).

O uso de aparelhos de biopsia automáticos deve ser evitado devido à elevada taxa de mortalidade observada nos gatos, resultante do aumento do tônus vagal e do choque. O sistema semi-automático é preferível (ROTHUIZEN, 2005).

2.4.2.9.2 Biopsia por Laparoscopia Assistida

Este tipo de biopsia torna-se menos invasivo do que a laparotomia exploratória, também permitindo o exame direto do fígado e do trato biliar. Contudo, a biopsia de múltiplos órgãos através desta técnica pode ser mais difícil do que na laparotomia além de requerer perícia técnica e equipamento específico (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; GERMAN, 2009).

2.4.2.9.3 Biopsia por Laparotomia Exploratória

A laparotomia exploratória permite uma visualização direta do fígado e da árvore biliar, fornecendo a amostra ideal para a análise histopatológica (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). Este tipo de biopsia permite também um maior controle hemostático bem como a obtenção de biopsias maiores e a escolha da área para se realizar a mesma (GERMAN, 2009). A patência do ducto biliar pode também ser estabelecida aplicando um pouco de pressão na vesícula biliar (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010; HARDY, 1997). Porém, este tipo de intervenção torna-se difícil em um animal debilitado, com poder de cicatrização reduzida, e com uma potencial coagulopatia. A concentração sérica de proteínas deve ser monitorada no período pós-operatório, pois a hipoproteïnemia pode complicar a cicatrização. Deve-se ter atenção ao peso corporal e a distensão abdominal dado o risco de o paciente desenvolver peritonite (GERMAN, 2009).

Segundo Edwards (2004), a biopsia cirúrgica é indicada nos casos abaixo listados:

- Compressão biliar causada por obstrução de ducto biliar extra-hepático;
- Colelitíase;
- Remoção de bile ressecada ou lama biliar;
- Colecistite necrosante;
- Exame anterior por aspirado inconclusivo.

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

2.4.2.10 Histopatologia

O exame histopatológico é considerado o diagnóstico definitivo para a colangite felina, bem como é considerado de suma importância para a identificação do tipo histológico presente (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). (Tabela 3)

Tabela 3 – Resumo das características histológicas de colangite neutrofilica, linfocítica e associada à parasitas hepáticos

CN	CL	CPH
<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrados neutrofilicos em área portal • Pouca quantidade de linfócitos em áreas portais • Infiltrados neutrofilicos podem se estender ao parênquima hepático • Ductos biliares intrahepáticos dilatados • Neutrófilos no lúmen dos ductos biliares e infiltração em paredes biliares (Figura 9) • Proliferação de ductos biliares, hiperplasia e degeneração epitelial • Graus variados de fibrose • Necrose periportal 	<ul style="list-style-type: none"> • Agregados de pequenos linfócitos com infiltração em áreas portais e de ductos biliares • Hiperplasia biliar • Proliferação de ductos biliares • Graus variados de fibrose periportal (Figura 9) • Infiltração de linfócitos em lumen e epitélio dos ductos biliares • Infiltração de linfócitos podem se estender ao parênquima hepático 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado inflamatório misto (linfócitos, macrófagos, eosinófilos e neutrófilos) em áreas periductais e periportais • Dilatação e hiperplasia de ductos biliares • Fibrose periportal e periductal • Colecistite hiperplásica ou ulcerativa pode estar presente • Parasitas hepáticos adultos ou ovos infreqüentemente identificados

Fonte: Boland e Beatty, 2017.

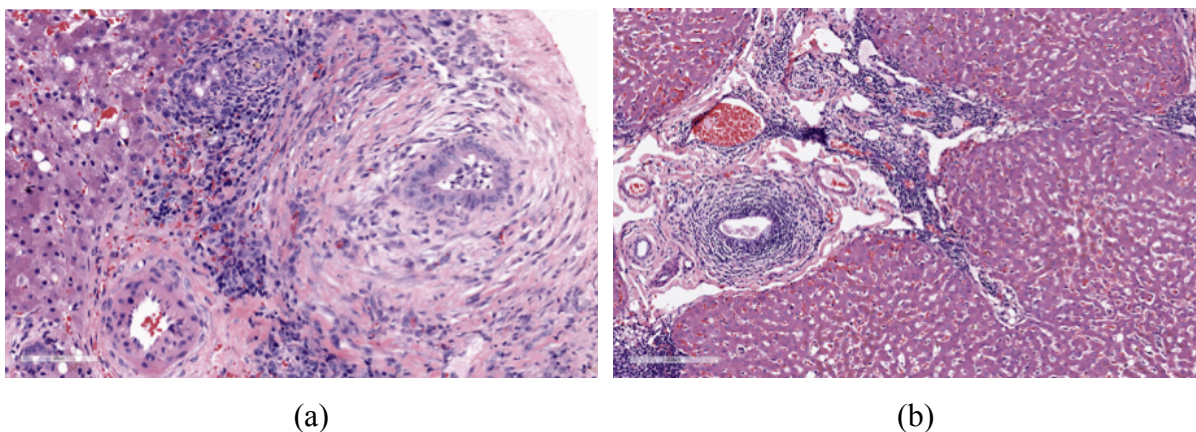


Figura 9 – Aspectos histológicos de biopsias hepáticas de gatos com colangite.

(a) Biopsia hepática de gato com colangite neutrofilica. Pronunciada fibrose concêntrica periductal com edema e hiperplasia biliar. Infiltrado inflamatório periportal misto e presença de neutrófilos intraductais (Fonte: Boland e Beatty, 2017).

(b) Biopsia hepática de gato com colangite linfocítica. Fibrose periductal moderada com infiltrado portal intenso de linfócitos e moderada hiperplasia nodular hepatocelular (Fonte: Boland e Beatty, 2017).

2.4.2.11 Outros

O hipertiroidismo é uma causa comum do aumento da atividade sérica da ALT e da FA. Assim, devem ser determinados os níveis de tiroxina (T4) total e livre em gatos com sete anos ou mais de idade (MARKS, 2008).

É importante fazer a pesquisa de doenças virais (FIV, FeLV e PIF) e de outros microrganismos como *Toxoplasma gondii* pois, já foram referidos como causas de doença hepática em gatos (EDWARDS, 2004).

Devem ser realizados exames para detectar a presença de pancreatite concorrente. A realização de ultrassonografia abdominal bem como o teste específico da lipase pancreática felina imunorreativa (fPLI: feline pancreatic lipase immunoreactivity) podem ser mais úteis para a detecção de pancreatite, visto que a atividade da lipase sérica inespecífica pode ser afetada pela insuficiência renal ou administração de corticosteroides (MANSFIELD, 2016; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; WATSON; BUNCH, 2009).

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 história clínica do paciente e as alterações clinicopatológicas devem guiar a decisão sobre o melhor tratamento (NELSON; COUTO, 2006). As estratégias de tratamento para as diferentes formas de colangite são em sua maioria empíricas bem como o protocolo perfeito ser desconhecido (JERGENS; ALLENSPACH, 2016).

Um plano de tratamento apropriado para gatos com colangite inclui o uso de antibioticoterapia, fluidoterapia para restauração e manutenção do equilíbrio hídrico e eletrolítico conforme a necessidade, suporte nutricional, intervenção cirúrgica em casos necessários e terapia colerética (EDWARDS, 2004).

2.5.1 Antibioticoterapia

2.5.1.1 Colangite Neutrofílica

A terapia primária para a CN é a antibioticoterapia a longo prazo (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; CENTER, 2009; NELSON; COUTO, 2006; STONEHEWER, 2006; EDWARDS, 2004; JOHNSON, 2004).

O tratamento antibiótico é prioridade para a CN (Tabela 4). A escolha do fármaco deve idealmente ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade e da cultura de bile, citologia de fígado, biopsias de fígado e cálculos (WEISS *et al.*, 2001; MARKS, 2008). O tratamento com antibióticos deve ser iniciado antes dos resultados da cultura bacteriológica e antibiograma estarem disponíveis. Neste caso, o antibiótico selecionado deve apresentar as seguintes características:

- Largo espectro;
- Bactericida;
- Excretado na bile na sua forma ativa, atingindo níveis terapêuticos;
- Não requerer metabolismo hepático;
- Ser ativo contra coliformes intestinais aeróbios e anaeróbios (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; WEISS *et al.*, 2001).

Os antibióticos de primeira escolha são a ampicilina, a amoxicilina combinada com ácido clavulânico ou as cefalosporinas. São antibióticos de largo espectro, efetivos contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e são bem tolerados pelos gatos. Estes fármacos podem ser combinados com o metronidazol a fim de aumentar o espectro de ação a anaeróbios e outros coliformes. As tetraciclina, as fluoroquinolonas, a eritromicina e o cloranfenicol, são excretados na bile na forma ativa, contudo têm muitos efeitos adversos. (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

O metronidazol possui alguma atividade anti-oxidante (WEISS *et al.*, 2001). Pelo fato de ser metabolizado no fígado, deve administrar-se uma dose menor se estiver presente uma doença hepática grave (CENTER, 2009).

O tratamento antibiótico deve ser mantido durante, pelo menos, quatro a seis semanas (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010), podendo estender-se por três meses ou mais (EDWARDS, 2004). Os sinais

clínicos e o monitoramento das enzimas hepáticas são usados para avaliar os efeitos do tratamento (JERGENS; ALLENSPACH, 2016).

A resistência antibiótica pode ocorrer, sendo o efeito secundário mais nocivo. Os parâmetros bioquímicos que se encontravam alterados e o leucograma devem ser monitorados (EDWARDS, 2004).

Tabela 4 – Dose, frequência e vias de administração dos diferentes antibióticos usados no tratamento de CN

Antibiótico	Dose
Amoxicilina - Clavulanato	12,5 a 25 mg/kg BID a TID, VO
Amoxicilina	10-20 mg/Kg BID a TID, IM, SC ou VO
Ampicilina	10-20 mg/Kg TID a QID, IV, IM ou SC
Cefalexina	20-40 mg/Kg BID a TID, VO
Metronidazol	7,5-10 mg/Kg BID, VO ou IV
Enrofloxacina	2,5 mg/Kg BID, SC ou VO
Clindamicina	10-12,5 mg/Kg BID, VO, IV
Cloranfenicol	10-20 mg/Kg BID, VO, IV ou SC
Marbofloxacina	2 mg/kg SID, IV, SC ou VO

Fonte: Boland; Beatty, 2017; Jergens; Allenspach, 2016; Plumb, 2015; Allen et al., 2005; Edwards, 2004.

2.5.1.2 Colangite Linfocítica

A terapia antibiótica também deve ser incluída no tratamento da CL, no mínimo em uma fase inicial do tratamento, por duas a quatro semanas, devido à possibilidade de infecção bacteriana se tornar uma complicação após a instituição da terapia imunossupressora. (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; WATSON; BUNCH, 2009).

2.5.2 Corticoterapia

2.5.2.1 Colangite Neutrofílica

A utilização de corticosteroides na CN aguda pode ter benefícios em alguns casos, quando usada em doses anti-inflamatórias por pequenos períodos (por exemplo, prednisolona 0,5 a 1,0 mg/kg, SID), facilitando o fluxo de bile através da redução da inflamação do trato biliar e reduzindo o desenvolvimento de fibrose (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

2.5.2.2 Colangite Linfocítica

Os corticosteroides são usados no tratamento de CL para reduzir as lesões imunomediadas do fígado (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; PLUMB, 2015).

Vários autores recomendam a utilização de doses imunossupressoras de corticosteroides, contudo, ainda assim, não levam à resolução total dos sinais clínicos e pode haver recorrências (WATSON; BUNCH, 2009), mesmo com a administração de doses elevadas, durante um período de tempo prolongado (ROTHUIZEN, 2005).

Deve ser administrada inicialmente uma dose imunossupressora de prednisolona de 2,2 a 4,0 mg/Kg, por via oral, a cada 24h. Esta dose é reduzida lentamente para um regime de dias alternados, com 1,0 a 2,0 mg/Kg, por via oral, a cada 48h), que é mantido por longo período (WATSON; BUNCH, 2009). Um método frequentemente utilizado é a administração inicial de 2,0 mg/Kg, BID durante duas semanas, em seguida esta é reduzida da seguinte forma: 2,0 mg/Kg SID durante duas semanas; 1,0 mg/Kg SID durante duas semanas; e 1,0 mg/Kg cada 48h durante quatro semanas (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). Jergens; Allenspach (2016) recomendam a administração de prednisolona na dose de 1,0 a 2,0 mg/kg a cada 12h, para a indução de remissão dos sinais clínicos, e então reduzir a dose lentamente por seis a oito semanas até obter a menor dose efetiva.

A atividade sérica das enzimas hepáticas deve ser monitorada antes de cada redução da dose. A dose deve ser reduzida apenas se tiver ocorrido alguma melhora nos sinais clínicos e uma diminuição significativa da atividade sérica da ALT e da FA. A utilização de doses baixas (por exemplo, 0,5 mg/Kg cada 48h) pode ser suficiente para a manutenção a longo prazo. O tratamento prolongado com corticosteroides é bem tolerado pela maioria dos gatos e os efeitos adversos são normalmente mínimos. A resposta clínica e a dosagem das enzimas hepáticas são as referências com relação à duração da terapia com prednisolona, contudo alguns gatos necessitam o uso por quatro a seis meses, bem como alguns gatos requerem a

terapia de forma contínua por toda a sua vida (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; WEISS *et al.*, 2001).

Outros agentes imunossupressores são ocasionalmente usados, como por exemplo, a ciclosporina, o clorambucil, o metotrexato e a ciclofosfamida (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

O metotrexato tem sido combinado com a prednisolona em gatos que não respondem ao tratamento apenas com a prednisolona. É recomendada uma dose de 0,4 mg/gato dividida em três doses, administradas em 24h, que deve ser repetida cada sete a dez dias. A contagem total de leucócitos deve ser monitorada e o tratamento deve ser descontinuado se essa contagem reduzir abaixo dos 3000/ μ L, pois o metotrexato tem um potencial mielossupressor moderado (WEISS *et al.*, 2001).

2.5.3 Fluidoterapia

Alguns gatos com doença grave podem necessitar de hospitalização para fluidoterapia intravenosa, com o objetivo de se reporem os fluidos e os eletrólitos perdidos pelo animal devido ao vômito e à diarreia (BOLAND; BEATTY, 2017; WATSON; BUNCH, 2009).

A escolha do fluido e suplementos deve ser baseada nos perfis eletrolíticos. Os cristaloides devem ser usados para re-hidratação e suporte em um período inicial. Se o gato apresentar uma doença hepática mais avançada ou se desenvolveu cirrose, pode haver uma hipoproteïnemia (hipoalbuminemia). Nestes casos o tratamento com coloides está recomendado em doses de 20 ml/Kg SID (GERMAN, 2009).

2.5.4 Ácido Ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é um ácido biliar hidrofílico que tem propriedades hepatoprotetoras, pois leva à alteração da composição dos ácidos biliares, reduzindo a quantidade de ácidos biliares hidrofóbicos que tem efeitos tóxicos nas membranas hepatocelulares. Este ácido biliar tem também propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antifibróticas (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; MARKS, 2008) e coleréticas, reduzindo a viscosidade da bile e melhorando o fluxo biliar. (GERMAN, 2009; ROTHUIZEN, 2005; WEISS *et al.*, 2001). É usado numa dose de 10 a 15 mg/Kg VO, SID (BOLAND; BEATTY, 2017; PLUMB, 2015; MARKS, 2008).

2.5.5 Antioxidantes

2.5.5.1 S-adenosil-metionina

Mais recentemente, a S-adenosil-metionina (SAME) tem sido usada no tratamento de gatos com doença hepática (BOLAND; BEATTY, 2017; CENTER, 2006). Um dos benefícios é a restauração dos níveis de glutatona, um importante antioxidante que se encontra diminuído em situações de doença hepática (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; WEISS *et al.*, 2001). Outro benefício é o fato de levar ao aumento dos níveis de cisteína e taurina, que são necessários na conjugação dos ácidos biliares e têm um efeito citoprotetor (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). A dose recomendada é de 50 mg para gatos com menos de 5 Kg, até 100 mg, para gatos com mais de 10 Kg, uma vez por dia (GERMAN, 2009) ou 18 mg/Kg, SID, VO (GRACE, 2009), ou ainda 90 mg/gato, SID, VO (BOLAND; BEATTY, 2017; PLUMB, 2015). Os efeitos adversos são raros, mas pode surgir anorexia, vômito, letargia e agitação (CENTER, 2006).

2.5.5.2 Vitamina E

É um antioxidante que previne ou diminui a peroxidação lipídica nos hepatócitos. É usado na dose de 10-100 UI/Kg, SID (MARKS, 2008).

2.5.5.3 Silimarina

A silimarina é uma substância ativa extraída a partir do cardo de leite (*Silybum marianum*), que exerce um efeito hepatoprotetor através do aumento dos níveis intracelulares de superóxido dismutase, ajudando na diminuição da formação de radicais livres de oxigênio (JERGENS; ALLENSPACH, 2016; GERMAN, 2009).

2.5.6 Vitamina K₁

A suplementação com vitamina K₁ está indicada quando são identificadas coagulopatias, particularmente antes de qualquer biopsia e procedimento cirúrgico. É usada uma dose de 5 mg/gato, IM, cada 1-2 dias (MARKS, 2008) ou 0,5 a 1,0 mg/Kg BID SC (BOLAND; BEATTY, 2017, PLUMB, 2015). A resposta ao tratamento pode ser controlada pela monitoração dos níveis da proteína induzida pela deficiência/antagonismo de vitamina K

(PIVKA), o tempo de protrombina e dos tempos de coagulação, que regressam aos seus valores normais em alguns dias (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

2.5.7 Lactulose

A encefalopatia hepática é pouco comum em gatos com doenças hepáticas adquiridas, mas pode ser controlada administrando lactulose numa dose de 0,5-1 ml/Kg TID, PO com ou sem adição de antibióticos entéricos como neomicina numa dose de 20 mg/Kg BID a TID, VO (MARKS, 2008).

2.5.8 Colchicina

A colchicina pode ser usada numa dose de 0,03 mg/kg SID para combater a fibrose, contudo não há nenhuma prova que confirme o seu efeito benéfico (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

2.5.9 Diuréticos

Os diuréticos de alça como a furosemida na dose de 1,0 a 2,0 mg/kg duas vezes ao dia, combinada com uma dieta restritiva em sal, podem ser úteis em ascites agudas. Os diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, a espironolactona) e as enzimas de conversão da angiotensina (por exemplo, o enalapril) são agentes alternativos para tratar a ascite (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

2.5.10 Antieméticos

Os antieméticos estão indicados no caso de gatos com náuseas e vômitos (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

O citrato de maropitant tem sido sendo recomendado na dose de 1,0 mg/Kg, SID, por via SC ou VO (BOLAND; BEATTY, 2017; PLUMB, 2015). Contudo, como o fármaco é metabolizado no fígado e tem um tempo de meia-vida prolongado em animais com colangite, é aconselhável usar metade da dose (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

Ondansetrona pode ser utilizado na dose de 0,5 mg/Kg SID a BID, VO ou por via IV na dose de 0,5 mg/Kg/h em por 6h (BOLAND; BEATTY, 2017; PLUMB, 2015).

Uma infusão contínua de metoclopramida na dose de 1,0 a 2,0 mg/Kg a cada 24h, pode também ter benefícios antieméticos. Também pode ser utilizado em bólus na dose de 0,2 a 0,5 mg/kg TID, por via VO, SC ou IM (BOLAND; BEATTY, 2017; PLUMB, 2015).

A mirtazipina, que é um anti-depressivo tetracíclico adrenérgico e serotoninérgico, tem sido sugerida pelo seu efeito antiemético e estimulador de apetite. É usada numa dose de 1,875 a 3,75 mg por gato, VO, cada 48h ou 72h. A dose deve ser reduzida cerca de 30% em gatos com compromisso hepático ou renal. A pressão arterial deve ser monitorizada já que pode causar hipertensão arterial (BOLAND; BEATTY, 2017; PLUMB, 2015; GERMAN, 2009).

2.5.11 Praziquantel

O tratamento mais recomendado para os parasitas hepáticos felinos é o praziquantel na dose de 10 a 25 mg/kg, administrado por via oral ou subcutânea cada 24h durante três a cinco dias (BOLAND; BEATTY, 2017; PLUMB, 2015; GERMAN, 2009; WATSON; BUNCH, 2009). O tratamento com nitroscanato (100 mg/kg) e o praziquantel (20 mg/kg) reduziram acentuadamente o número de ovos de *Platynosomum* eliminados nas fezes de gatos (BOWMAN, 2006; URQUART *et al.*, 1996).

2.5.12 Suporte Nutricional

O suporte nutricional é um aspecto muito importante no tratamento de colangite. Está indicado um aporte calórico total de 80 a 100 kcal/Kg/dia. A suplementação protéica é importante, devendo ser utilizada uma dieta rica ou com teor moderado de proteína (30-40% de matéria seca). Deve apenas mudar-se para uma dieta com baixo teor em proteína no caso de presença de encefalopatia hepática (GRACE, 2009). É importante que se tenha uma atenção especial na alimentação de gatos anoréticos para prevenir o desenvolvimento de LH concorrente. Uma dieta rica em proteínas elaborada para doentes críticos é muito mais apropriada nestes animais do que uma dieta hepática restrita em proteína (WATSON; BUNCH, 2009).

2.5.13 Estimuladores de Apetite

Os estimuladores de apetite devem ser usados apenas quando o gato estiver estabilizado. A ciproheptadina é um anti-histamínico com efeitos antagônicos da serotonina. A dose recomendada é de 0,1 a 0,5 mg/Kg, VO, BID a TID, levando aproximadamente três dias para alcançar a dose terapêutica. Podem surgir efeitos secundários como a letargia e a agitação (GERMAN, 2009).

2.5.14 Colocação de Tubo de Alimentação

A colocação de um tubo de alimentação pode ser necessária no caso de anorexia prolongada. Um gato que está anorético há mais de três dias, necessita de suplementação nutricional. Se o gato se apresenta com náuseas, os estimuladores de apetite não vão ser efetivos, sendo preferível colocar um tubo de alimentação para suporte nutricional e administração de anti-eméticos e depois usar estimuladores de apetite antes da remoção do tubo (GERMAN, 2009).

São usados tubos nasoesofágicos ou aplicados por esofagostomia ou gastrostomia, que podem ser colocados cirurgicamente ou percutaneamente via técnicas endoscópicas ou cegas (GRACE, 2009; NELSON; COUTO, 2001) (Figura 10).



Figura 10 – Gato icterico com tubo de alimentação nasoesofágico (Fonte: German, 2009).

2.5.15 Tratamento Cirúrgico

A colecistectomia pode ser necessária em alguns casos para remover a bile espessa, devendo ser seguido por uma lavagem e "flushing", podendo ser necessária a canulação da papila duodenal. Se for identificada uma obstrução completa do fluxo biliar na laparotomia, a colecistoduodenostomia ou colecistojejunostomia são indicadas para restabelecer o fluxo biliar. A taxa de mortalidade peri e pós-operatória em gatos que sofreram intervenção cirúrgica é muito elevada. O tratamento cirúrgico requer sempre uma terapia antibiótica baseada em cultura e testes de sensibilidade (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

2.5.16 Paracentese Abdominal

Se a ascite for grave e causar dispnéia devido à pressão que exerce sobre o diafragma, a drenagem por paracentese abdominal está indicada (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

2.5.17 Resposta ao Tratamento

A resposta ao tratamento deve ser monitorada através da realização de hemograma e de bioquímica sanguínea. Os aumentos persistentes da atividade sérica da ALT, da FA e da concentração sérica de bilirrubina total sugerem que o tratamento não está sendo adequado (WEISS *et al.*, 2001).

2.6 Prognóstico

2.6.1 Colangite Neutrofílica

Na opinião de Jergens e Allenspach (2016) e de Harvey e Greeffydd-Jones (2010), o prognóstico é geralmente bom. Os gatos com frequência se recuperam completamente se forem tratados na fase inicial da doença e de forma apropriada. Alguns casos recorrem em pouco tempo depois do tratamento inicial, sendo este risco reduzido se for assegurado um tratamento antibiótico prolongado, preferencialmente selecionado com base numa cultura e testes de sensibilidade (BOLAND; BEATTY, 2017; JERGENS; ALLENSPACH, 2016; HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010). O prognóstico para gatos que apresentam OBE ou requerem intervenção cirúrgica para restabelecer o fluxo de bile é muito mais reservado

(JERGENS; ALLENSPACH, 2016). A presença simultânea de pancreatite e DII complica o prognóstico e a escolha do tratamento (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

Pensa-se que a forma mais crônica de CN possa representar uma persistência a longo prazo de uma infecção de baixo grau em gatos não tratados ou parcialmente tratados (WATSON; BUNCH, 2009).

2.6.2 Colangite Linfocítica

A informação sobre o prognóstico de gatos com CL é limitada, mas a maioria dos casos responde bem ao tratamento (JERGENS; ALLENSPACH, 2016). Segundo Harvey e Greeffydd-Jones (2010), o prognóstico é melhor em gatos com icterícia do que nos que apresentam ascite.

Em alguns casos, a CL pode resolver-se espontaneamente. Alguns gatos precisam de tratamentos repetidos com prednisolona ou de ser mantidos a longo prazo com baixas doses imunossupressoras (JERGENS; ALLENSPACH, 2016).

A resposta ao tratamento é baseada na resolução dos sinais clínicos, na monitoração dos resultados das biopsias hepáticas e nas características laboratoriais (particularmente enzimas hepáticas e ácidos biliares) (HARVEY; GREEFFYDD-JONES, 2010).

2.6.3 Colangite Associada a Parasitas Hepáticos

Na colangite crônica associada a parasitas hepáticos, o prognóstico é geralmente bom (ROTHUIZEN, 2005). A gravidade da doença associada parece depender da carga parasitária e da resposta individual, assim, o prognóstico é reservado em gatos com doença grave (WATSON; BUNCH, 2009).

2.6.4 Colangite Esclerosante

A colangite esclerosante ou cirrose biliar é caracterizada histologicamente por fibrose proliferativa difusa das paredes dos ductos biliares, propagando-se aos lobos hepáticos, alterando a sua arquitetura e circulação. Em muitos casos pode representar um estágio final de doença crônica do trato biliar, normalmente devido a obstrução completa ou infestação crônica grave por parasitas hepáticos. É muito pouco comum a CN e a CL progredirem para colangite esclerosante no gato. Os gatos afetados apresentam-se com os típicos sinais clínicos

de doença crônica do trato biliar. Podem também desenvolver hipertensão crônica portal, com o resultante desenvolvimento de ascite, ulceração gastrointestinal, DPS adquiridos e encefalopatia hepática. A colangite esclerosante é diagnosticada por biopsia hepática. Nos gatos com colangite esclerosante, pode ser visualizada hepatomegalia na radiografia, o que se presume ser o reflexo da dilatação do trato biliar e da fibrose peri-biliar. O tratamento é de suporte, tratando-se apenas os sinais clínicos de hipertensão portal (WATSON; BUNCH, 2009).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A colangite é uma importante afecção hepática na espécie felina e ocupa atualmente a segunda posição das hepatopatias felinas, ficando atrás somente da lipidose hepática. A pesquisa realizada proporcionou, além do enriquecimento na formação profissional, a oportunidade de realizar uma revisão bibliográfica rica no que diz respeito à etiologia, incidência, fisiopatologia, sintomatologia clínica, diagnóstico, tratamento, evolução, complicações e prognóstico desta doença que acomete a espécie felina. Ao longo da pesquisa e confecção desta revisão, foram constatadas diversas divergências quanto à causa e evolução, que ainda dividem opiniões de muitos pesquisadores. No entanto, parece haver um consenso no que diz respeito ao tratamento das formas neutrofílica e linfocítica, e pouco é abordado sobre a colangite parasitária e cirrose biliar, pois segundo alguns autores, uma parcela dos felinos acometidos não chegariam a este estágio final, indo à óbito precocemente, pelo curso e intercorrências da doença ou por eutanásia.

A importância do conhecimento desta afecção pelos médicos veterinários, bem como a correta identificação das diferentes formas de apresentação permitem um diagnóstico precoce, refletindo diretamente em um tratamento adequado e no prognóstico da doença, fatores decisivos para o sucesso e restabelecimento de certa qualidade de vida e bem-estar do paciente. Infelizmente a falta de diagnóstico e exames complementares pode refletir em um mal prognóstico para os animais portadores dessa síndrome, o que salienta ainda mais a importância do conhecimento do profissional a fim de realizar a correta identificação primária ao exame clínico de um paciente suspeito.

O crescimento da casuística de felinos na rotina clínica veterinária desperta um maior interesse na comunidade desses profissionais com relação às particularidades dos felinos, bem como os tratamentos específicos para a espécie. Logo, este trabalho contribui para melhor esclarecimento das colangites que afetam os felinos domésticos.

REFERÊNCIAS

- BASU, A. K.; CHARLES, R. A.; A review of the cat liver fluke *Platynosomum fastosum* Kossack, 1910 (Trematoda: Dicrocoeliidae). **Veterinary Parasitology**. 200(1-2): 1-7; 2014.
- 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.
- BOLAND, L.; BEATTY, J. Feline Cholangitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 47, n. 3: 703-724, 2017.
- BOWMAN, D. D. Helintos. In: _____. **Parasitologia Veterinária de Georgis**. 8. ed. São Paulo: Manole, 2006. p. 126.
- BUNCH, S. E. Distúrbios hepáticos agudos e sistêmicos que acometem o fígado. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. São Paulo: Manole, 2004. 144: 1399-1413.
- BUSH, B. M. **Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2004.
- BRAIN, P. H.; BARRS, V. R.; MARTIN, P., *et al.* Feline Cholecystitis and Acute Neutrophilic Cholangitis: Clinical Findings, Bacterial Isolates and Response to Treatment in Six Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, p. 91-103, 2006.
- CHANDLER, E. A.; HILBERY, A. D. R. Sistema Digestivo. In: _____. **Medicina e Terapêutica de Felinos**. São Paulo: Manole, 1988. 7: 193-195.
- CENTER, S. A.; WARNER, K; CORBETT, J. et al. Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, p. 292-297, 2000.
- CENTER, S. A. Managing the Cat with Inflammatory Liver Disease: Feline Cholangiohepatitis. **The 6th Continued Feline Symposium**, v. 5, p. 17-30, 2004.
- CENTER, S. A. Diseases of the Gallbladder and Biliary Tree. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. v. 39, p. 543-598, 2009.
- CHUNG, N. Y.; MIYAHARA, A. Y.; CHUNG, G. The Prevalence of Feline Liver Flukes in the City and County of Honolulu. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 13, p. 258-262, 1977.
- COX, M. Unraveling the Mystery of Feline Cholangiohepatitis. **Veterinary Technician**, v. 27, p. 538-543, 2006.

ECKERLIN, R. P.; LEIGH, W. H. *Platynosomum fastosum* kossack 1910 in South Florida. **Journal of Parasitology**, p. 48-49, 1962.

EDWARDS, M. Feline Cholangiohepatitis. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 26, p. 855-861, 2004.

FRAGKOU, F. C.; ADAMAMA-MORAITOU, K. K.; POUTAHIDIS, T.; et al. Prevalence and Clinicopathological Features of Triaditis in a Prospective Case Series of Symptomatic and Asymptomatic Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 30(4): 1031-1045, 2016.

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: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2009. 57: 131-133.

GERMAN, A. How I Treat Feline Cholangiohepatitis. **Veterinary Focus**, v. 19, p. 41-46, 2009.

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

HARDY, R. M. Moléstias do fígado e seus tratamentos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. 89: 1547-1568.

HARVEY, A. M.; GREEFFYDD-JONES, T. J. Feline Inflammatory Liver Disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine – Diseases of the Dog and the Cat**. 7. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2010. 173: 1643-1648.

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.

JERGENS, A. E.; ALLENSPACH, K. Feline Inflammatory Gastrointestinal Disease. In: LITTLE, S. E. **August's Consultations in Feline Internal Medicine**. 7. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2016. 12: 129-137.

JOHNSON, S. E. Hepatopatias Crônicas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. São Paulo: Manole, 2004. 143: 1369-1398.

JOHNSON, S. E.; SHERDING, R. G. Doenças do Fígado e Trato Biliar. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders de Clínica de Pequenos Animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. 71: 765-829.

KÖSTER, L.; SHELL, L.; ILLANES, O.; et al. Percutaneous Ultrasound-guided Cholecystocentesis and Bile Analysis for the Detection of *Platynosomum* spp.-Induced Cholangitis in Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 30, n. 3: 787-793, 2016.

MANSFIELD, C. The Challenges os Pancreatitis in Cats: A Diagnostic and Therapeutic Conundrum. In: LITTLE, S. E. **August's Consultations in Feline Internal Medicine**. 7. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2016. 15: 169-173.

MARKS, S. L. Update on Feline Cholangitis and Cholangiohepatitis. **59° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC**; May 30-June 1; Rimini, Italy. p. 350-352, 2008.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Doenças Hepatobiliares do Gato. In: _____. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 37: 405-413.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Doenças Hepatobiliares no Gato. In: _____. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 37: 489-506.

NORSWORTHY, G. D. Doenças Causadas pelo Vírus da Leucemia Felina. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2009. 45: 104-106.

NORSWORTHY, G. D.; GRACE, S. F. Toxoplasmose. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2009. 138: 335-336.

OTTE, C. M. A.; PENNING, L. C.; ROTHUIZEN, J.; et al. Retrospective comparison of prednisolone and ursodeoxycholic acid for the treatment of feline lymphocytic cholangitis. **The Veterinary Journal**. 195(2): 205-209, 2013.

PETERS, L. M.; GLANEMANN, B.; GARDEN, O. A.; et al. Cytological findings of 140 bile samples from dogs and cats and associated clinical pathological data. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 30: 123-131, 2016.

PINTO, H. A.; MATI, V. L. T.; DE MELO, A. L.; New insights into the life cycle of *Platynosomum* (Trematoda: Dicrocoeliidae). **Parasitology Research**. 113: 2701-2707, 2014.

PLUMB, D. C.; **Plumb's Veterinary Drug Handbook**. 8. ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 2015.

RAMOS, R. A. N.; LIMA, V. F. S.; MONTEIRO, M. F. M.; et al. New insights into diagnosis of *Platynosomum fastosum* (Trematoda: Dicrocoeliidae) in cats. **Parasitology Research**. 115: 479-482, 2016.

RECHE, J. A. **Lipidose Hepática Felina**. Rio de Janeiro: Royal Canin, 4f: il. Vets Today, 2011.

REED, J. H. The Digestive System. In: CATCOTT, E. J. **Feline Medicine and Surgery**. 2. ed. Santa Barbara, California: American Veterinary Publications Inc., 1975. 8: 153-174.

RICHTER, K. P. Doenças do Fígado e do Sistema Hepatobiliar. In: TAMS, T. R. **Gastroenterologia de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. 9: 283-347.

ROCHA, N. O.; PORTELA, R. W.; CAMARGO, S. S.; et al. Comparison of two coproparasitological techniques for the detection of *Platynosomum* sp. infection in cats. **Veterinary Parasitology**. 204(3-4): 392-395; 2014.

ROTHUIZEN, J. Hepatopatias e Doenças do Trato Biliar. In: DUNN, J. K. **Tratado de Medicina Interna de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2001. 37: 445-487.

ROTHUIZEN, J. Diseases of the biliary system. In: HALL, E. J.; SIMPSON, J. W.; WILLIAMS, D. A. **Manual of Canine and Feline Gastroenterology**. 2. ed. England: BSAVA, 2005. p. 269-277.

SCHWARTZ, M. W.; BASKIN, D. G.; BUKOWSKI, T. R.; et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in inbred mice. **Diabetes Journal**, v. 45, p. 531-535, 1996.

SHAW, D.; IHLE, S. Doenças Hepatobiliares e Pancreáticas Exócrinas. In: _____. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Porto Alegre: Artmed, 1999. 42: 326-345.

SIMS, H. R. Doença Tríade Felina. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2009. 139: 337-338.

SJÖDIN, S.; TROWALD-WIGH, G.; FREDRIKSSON, M. Identification of *Helicobacter* DNA in feline pancreas, liver, stomach, and duodenum: Comparison between findings in fresh and formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples. **Research in Veterinary Science**. v. 91, n. 3: e28-e30, 2011.

STONEHEWER, J. Fígado e Pâncreas. In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. **Clínica e Terapêutica em Felinos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2006. 17: 358-372.

TREHY, M. R.; GERMAN, A. J.; SILVESTRINI, P.; et al. Hypercobalaminemia is associated with hepatic and neoplastic disease in cats: a cross sectional study. **BMC Vet Res**. 10(1): 1-16, 2014

TWEDT, D. C.; CULLEN, J.; MCCORD, K.; et al. Evaluation of fluorescence in situ hybridization for detection of bacteria in feline inflammatory liver disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 16(2): 109-117, 2014.

URQUART, G. M. Veterinary Helminthology. In: _____. **Veterinary Parasitology**. 2. ed. Oxford: Blackwell Science, 1996. 1: 115.

VAN DEN INGH, T.; CULLEN, J. M.; TWEDT, D. C., *et al.* Morphological classification of biliary disorders of the canine and feline liver. In: ROTHUIZEN, J.; BUNCH, S. E., CHARLES, J. A. **WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease**. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 61-76.

WASHABAU, R. J.; Feline hepatobiliary disease: what's new in diagnosis and therapy. **110th Penn Annual Conference**; March 3-4; Philadelphia, Pennsylvania, p.129-132, 2010

WATSON, F. J.; BUNCH, S. E. Diagnostic Tests for the Hepatobiliary System. In: NELSON, W. R.; COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. 4. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2009. 36: 496-519.

WATSON, F. J.; BUNCH, S. E. Hepatobiliary Diseases in Cat. In: NELSON, W. R.; COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. 4. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2009. 37: 520-540.

WEBSTER, C. R. L.; Hemostatic Disorders Associated with Hepatobiliary Disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 47 n.3: 601-615, 2017.

WEISS, D. J.; ARMSTRONG, P. J.; GAGNE, J. M. Feline Cholangiohepatitis. **Kirk's Current Veterinary Therapy**, Philadelphia, PA: WB Saunders, Bonagura J. D., v. 13, p. 672-674, 2000.

ZAMOKAS, G.; GRIGONIS, A.; MACIJAUSKAS, V., *et al.* Influence of Age, Breed and Sex on Manifestation of Feline Cholangiohepatitis. **Veterinarian Ir Zootechnika**. v. 44, 73-79, 2008.

ZAWIE, D. A.; GARVEY, M. S. Feline Hepatic Disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 2, p. 1201-1230, 1984.