

HEPATITE CRÔNICA ASSOCIADA AO COBRE EM PEQUENOS ANIMAIS

HELLEN ACHMAR SILVA

RESUMO

O estudo aborda a hepatite crônica associada ao cobre em pequenos animais, como cães e gatos. Destaca a inflamação hepática e a intoxicação por cobre como distúrbios metabólicos, com sintomas clínicos variados. Foi conduzida uma pesquisa detalhada para identificar estudos relevantes sobre o tema, seguida por análises descritivas e inferenciais dos dados coletados. Os resultados revelam que o acúmulo de cobre no fígado é uma das causas mais estudadas de hepatite crônica em cães, com um terço dos casos associados a essa condição. A discussão aborda as características anatomopatológicas da hepatite crônica, sua relação com o metabolismo do cobre e os métodos de diagnóstico, destacando a importância da biópsia hepática. Além disso, são discutidos os sintomas, o tratamento com substâncias quelantes de cobre e intervenções dietéticas para reduzir o acúmulo de cobre no organismo. É ressaltada a complexidade dessa condição e a necessidade de mais pesquisas para aprofundar o entendimento dos mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes. Em suma, a hepatite crônica associada ao cobre representa um desafio significativo no diagnóstico e tratamento, exigindo uma abordagem multidisciplinar, para uma gestão adequada.

Palavras-chave: Fígado; Hepatotoxicose; Lesão; Inflamação; Infecção.

1 INTRODUÇÃO

A inflamação do parênquima hepático é denominada hepatite, e esse termo é usado para designar condições inflamatórias difusas ou focais causadas por agentes infecciosos conhecidos (mesmo que o componente de células inflamatórias seja mínimo) ou sem causa determinada, mas com predominância do componente inflamatório celular. A natureza e a distribuição das lesões inflamatórias hepáticas são determinadas pela natureza do agente infeccioso (vírus, bactéria, fungo) e por qualquer predileção que tenham por determinado tipo celular no fígado (Santos; Alessi, 2016).

A intoxicação por cobre é considerada um distúrbio metabólico porque as lesões hepáticas decorrentes desta intoxicação em animais domésticos geralmente são resultantes do acúmulo progressivo de cobre no fígado. Além disso, os distúrbios de metabolismo do cobre já foram descritos em diversas raças caninas e, com menos frequência, em felinos (Zachary, 2018).

Os animais acometidos permanecem doentes por semanas a meses apresentando combinações de anorexia, perda de peso, letargia, poliúria, polidipsia, icterícia, efusão abdominal, sintomas de encefalopatia hepática (EH) e tendências hemorrágicas (Nelson; Couto, 2001).

O objetivo deste trabalho é investigar e compreender a hepatite crônica associada ao acúmulo de cobre em pequenos animais, destacando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e os desafios no diagnóstico e tratamento.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa utilizando bases de dados como Google Scholar, Minha Biblioteca e Pub Vet para identificar estudos relevantes sobre o tema. Após a busca inicial, os títulos e resumos dos artigos foram revisados para determinar a relevância para o estudo. Os dados foram extraídos dos artigos selecionados, incluindo informações sobre patologias do sistema hepatobiliar e doenças do parênquima hepático. Os dados foram registrados em uma planilha do Microsoft Excel para posterior análise. Foram realizadas análises descritivas para resumir as características da amostra e análises inferenciais para explorar as relações entre as variáveis de interesse. Para garantir a validade dos resultados, foram adotados procedimentos de tripla checagem, incluindo a revisão independente dos dados pelo autor.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hepatite crônica é considerada um distúrbio secundário a uma das diversas causas possíveis de injúria hepática, em que a arquitetura do fígado é alterada devido fibrose hepática difusa no parênquima lobular, sendo um processo crônico, progressivo e irreversível, mais comum em animais domésticos. Nos animais domésticos, a hepatite crônica é caracterizada por inflamação linfocítica, plasmocitária ou granulomatosa de distribuição portal, multifocal, zonal ou panlobular, em combinação com apoptose/necrose de hepatócitos e graus variáveis de fibrose e regeneração. A distribuição portal da inflamação é mais comum, podendo atingir o parênquima adjacente (hepatite de interface). A inflamação crônica do fígado geralmente é facilmente perceptível, macroscopicamente, por fibrose, granuloma ou abscesso. As lesões focais, como abscessos ou granulomas, não alteram a função hepática, ao passo que a hepatite crônica difusa caracterizada por fibrose, como as hepatites crônicas dos cães em estágio avançado, podem resultar em insuficiência hepática (Santos; Alessi, 2016).

O parâmetro básico para avaliação e classificação das hepatites crônicas baseia-se em seus aspectos anatomopatológicos. Desse modo, a biópsia hepática ainda é considerada o padrão-ouro no diagnóstico, assim como na avaliação prognóstica e no monitoramento terapêutico das hepatites crônicas. O achado histológico mais importante no fígado é o infiltrado inflamatório, composto, principalmente, de linfócitos e quantidade variável de histiócitos e plasmócitos. A inflamação pode estar restrita aos espaços portais ou, como ocorre nas hepatites crônicas ativas, as células inflamatórias podem atacar os hepatócitos presentes na placa limitante (Jericó; Neto; Kogika, 2015).

Diversas etiologias foram descritas nas hepatites crônicas em pequenos animais, incluindo microrganismos, toxinas e fármacos, reações imunomediadas e alterações metabólicas associadas a determinadas raças. Mas, de maneira geral, o entendimento da etiologia das hepatites crônicas evoluiu muito pouco nos últimos anos. Sendo assim, a maioria dos casos permanece idiopática, sem tratamento específico e com prognóstico impreciso (Jericó; Neto; Kogika, 2015).

A hepatite crônica, associada a distúrbios metabólicos no metabolismo do cobre em pequenos animais, é uma das causas mais estudadas nas últimas décadas. No fígado normal, a concentração hepática de cobre é de cerca de 500 mg/g de peso seco. Já os animais com hepatite crônica associada ao cobre apresentam concentrações superiores a 2.000 g/g de peso seco.

Nesses animais, o acúmulo de cobre inicia-se nos hepatócitos da região centrolobular, ocasionando necrose, inflamação e, finalmente, fibrose e cirrose hepática (Jericó; Neto; Kogika, 2015).

O acúmulo excessivo de cobre no fígado é considerado a causa tóxica mais comum de hepatite crônica em animais domésticos, identificada em aproximadamente um terço de todos os casos. Por esse motivo, amostras de biópsias hepáticas com inflamação devem ser submetidas à coloração especial para cobre para investigar essa possibilidade (Santos; Alessi, 2016).

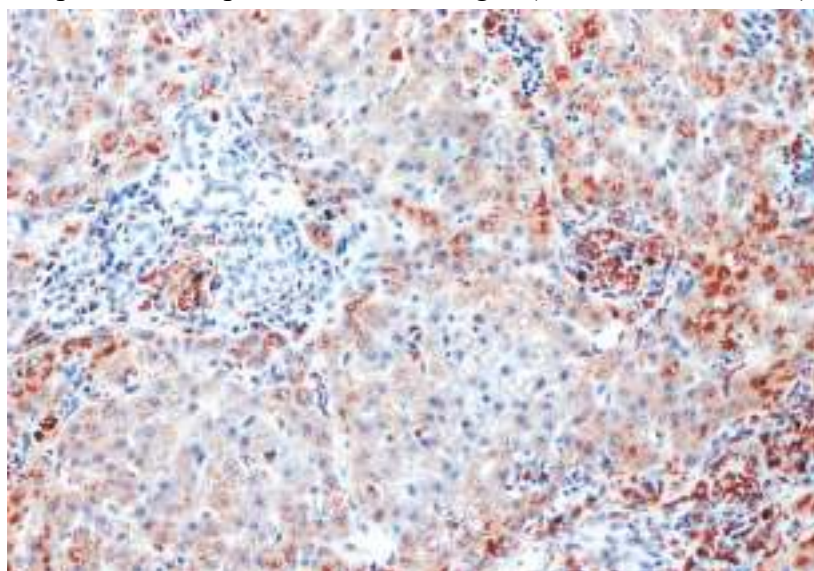
O cobre é um oligoelemento essencial de todas as células, mas mesmo um pequeno excesso pode ser letal porque deve ser devidamente sequestrado para evitar toxicose. Normalmente, o cobre sérico está ligado à ceruloplasmina e a maior parte do cobre hepático está ligada à metalotioneína e armazenada nos lisossomos. Da mesma forma que o excesso de ferro, o excesso de cobre pode resultar na produção de espécies reativas de oxigênio que iniciam reações destrutivas de peroxidação lipídica, as quais afetam as mitocôndrias e outras membranas celulares (Zachary, 2018).

O diagnóstico envolve aumento da atividade das enzimas hepáticas, ALT, AST, FA, GGT, aumento da bilirrubina e hipoalbuminemia. Pode haver aumento de amônia plasmática, de ácidos biliares, do tempo de coagulação, diminuição da ureia plasmática e glicemia. A biópsia confirma a presença de doença inflamatória e colorações para cobre mostram sua deposição no fígado. Dependendo da evolução, a biópsia pode mostrar sinais de cirrose (Crivellenti; Borin-Crivellenti, 2018).

O fígado é um órgão importante na regulação das concentrações normais de cobre no organismo, pois 80% dele é absorvido da dieta e são excretados na bile. O acúmulo do mesmo pode resultar de distúrbio primário no metabolismo do cobre, excesso na dieta ou ocorrer secundariamente à diminuição da eliminação associada a várias doenças colestáticas (Pereira et al., 2018).

Quando a concentração de cobre no fígado excede a capacidade de transporte e armazenamento ocorre a liberação, resultante em estresse oxidativo e lesão aos hepatócitos. Acredita-se que a maior prevalência de casos de hepatite crônica associada ao cobre em animais domésticos a partir da década de 1990 seja decorrente da concentração elevada de cobre biodisponível na maioria das rações comerciais para cães (Santos; Alessi, 2016).

Coloração de rodanina demonstrando abundante depósitos de cobre (laranja a vermelho) no citoplasma de hepatócitos e macrófagos (Santos; Alessi, 2016).



As colorações de rodanina e ácido rubeânico podem ser utilizadas para confirmar que o pigmento é cobre. Nos acometidos com hepatite crônica, há infiltrado inflamatório, constituído por linfócitos, plasmócitos, macrófagos e neutrófilos, localizado predominantemente nas áreas periportais. A maioria dos hepatócitos está tumefeita, e muitos apresentam degeneração gordurosa ou necrose individual. Necrose em ponte e necrose em saca-bocado são vistas ocasionalmente. Adjacentemente às áreas de necrose pode haver focos de bilestase intracelular e intracanalicular. Fibrose em ponte, de um espaço-porta a outro ou estendendo-se de um espaço-porta para o interior do lóbulo, também pode ocorrer (Santos;

Alessi, 2016).

Macroscopicamente, nos estágios iniciais da doença, o fígado dos animais com hepatite crônica tumefeito e liso, com acentuação do padrão lobular. Com a cronicidade, o fígado diminui de tamanho e assume um aspecto nodular, podendo evoluir para cirrose. Histologicamente, em cortes de fígado corados por hematoxilina e eosina, evidenciam-se grânulos marrom-dourados contendo cobre nos hepatócitos ou em agregados de macrófagos (Santos; Alessi, 2016).

A última fase da doença é caracterizada por cirrose micro ou macronodular, com regeneração hepatocelular, hiperplasia de ductos biliares e fibrose. Em alguns casos, a cirrose é inativa e, em outros, observa-se a coexistência de inflamação e cirrose (Santos; Alessi, 2016).

Os sintomas mais comuns são anorexia e vômito. A doença evolui para insuficiência hepática. O aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas é o achado laboratorial mais comum, principalmente ALT e FA (10 e 4 vezes o limite superior dos valores de referência, respectivamente). A hipoalbuminemia e a hiperbilirrubinemia ocorrem em uma parcela menor dos casos. O tratamento com imunossuppressores e D-penicilamina é comumente empregado em cães Labradores Retrievers com hepatite crônica associada ao cobre, porém nenhum estudo controlado foi publicado (Jericó; Neto; Kogika, 2015). Substâncias quelantes de cobre como a penicilamina são utilizadas para o tratamento, de modo a reduzir as concentrações hepáticas de cobre e evitar a progressão da doença (Santos; Alessi, 2016).

Raramente, a liberação aguda de cobre pelos hepatócitos necrosados pode levar à anemia hemolítica intravascular, podendo ser detectados altos níveis plasmáticos de cobre, diminuição do hematócrito, hemoglobinemia, hemoglobinúria e formação de corpúsculos de Heinz nas hemácias (Santos; Alessi, 2016).

Em Bedlington Terriers e outras raças com hepatotoxicose familiar causada pelo cobre, ocorre uma lesão hepática progressiva, a menos que a ingestão de cobre na dieta seja diminuída e, mais importante, que o cobre hepático seja mobilizado para excreção urinária. A diminuição do cobre na dieta não remove o excesso de cobre hepático, mas ajuda a diminuir o acúmulo posterior. É impossível eliminar o cobre completamente da dieta. A maioria das dietas comerciais contém quantidades de cobre muito maiores do que a recomendada pelo National Research Council (NRC). As seguintes dietas podem ser usadas:

1. Algumas rações comerciais descritas como contendo baixo teor de cobre;
2. Dietas caseiras que não contenham vísceras, mariscos ou cereais;
3. Petiscos com alto conteúdo de cobre, como chocolates, castanhas, frutas secas, legumes e cogumelos, devem ser evitados (Nelson; Couto, 2001).

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, a hepatite crônica associada ao acúmulo de cobre em pequenos animais, é uma condição complexa que envolve uma série de mecanismos fisiopatológicos e apresenta desafios significativos no diagnóstico e tratamento. A intoxicação por cobre é considerada um distúrbio metabólico resultante do acúmulo progressivo do mesmo no fígado, levando a uma série de sintomas clínicos e alterações laboratoriais. A compreensão das características anatomopatológicas da hepatite crônica, bem como sua relação com o metabolismo do cobre é fundamental para o diagnóstico preciso e o manejo adequado dessa condição. A biópsia hepática ainda é considerada o padrão-ouro no diagnóstico e avaliação prognóstica das hepatites crônicas, enquanto o tratamento envolve o uso de substâncias quelantes de cobre e intervenções dietéticas para reduzir seu acúmulo no organismo. Mais pesquisas são necessárias para aprofundar nosso entendimento sobre os mecanismos subjacentes da hepatite crônica associada ao cobre e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes para essa condição.

REFERÊNCIAS

LIMA SANTOS, R. DE; CARLOS ALESSI, A. Patologia Veterinária (2a. ed.). Rio de Janeiro: Grupo Gen - Editora Roca Ltda., 2016. p. 259 – 261

ZACHARY, J. F. Bases da Patologia Veterinária. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. n.p.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 422 – 426

JERICÓ, M.; NETO, J. P.; KOGIKA, M. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. 1. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan., 2015. n.p.

CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais. 2ª. ed. São Paulo: Editora Med Vet, 2015. p. 333 – 335

PEREIRA, C.; GODOY, N.; TERRA, E.; ROCHA, A. Hepatite crônica focal em cão Golden Retriever: Relato de Caso. São Paulo: Pub Vet., v.12, n. 08, p. 2, 2018.