

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

CARLA PANTAROTTO BONI

**CUIDADOS PRÉ-OPERATÓRIOS DE CÃES HEPATOPATAS –
REVISÃO**

SÃO PAULO

2018

Carla Pantarotto Boni

CUIDADOS PRÉ-OPERATÓRIOS DE CÃES HEPATOPATAS – REVISÃO

Trabalho de Conclusão do Programa de Residência apresentado à Universidade De São Paulo (USP), como parte das exigências para obtenção do título de residente em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais.

Orientadora: Prof^a. Dr. Júlia Maria Matera

SÃO PAULO

2018

Carla Pantarotto Boni

CUIDADOS PRÉ-OPERATÓRIOS DE CÃES HEPATOPATAS – REVISÃO

Trabalho de Conclusão do Programa de Residência apresentado à Universidade De São Paulo (USP), como parte das exigências para obtenção do título de residente em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais.

São Paulo, _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr. Júlia Maria Matera
Universidade de São Paulo (USP)

PhD Ayne Murata Hayashi
Universidade de São Paulo (USP)

RESUMO

O fígado é um órgão complexo e que desempenha numerosas funções, consequentemente as alterações hepáticas provocam diversos desarranjos no organismo. Os sinais clínicos ocorrem somente quando a doença exausta a reserva hepática, portanto as hepatopatias são frequentemente subclínicas por um longo período de tempo. No entanto, a intervenção cirúrgica nesses pacientes é um insulto que perturba o equilíbrio de um organismo com uma frágil capacidade de tolerância, o que pode resultar e/ou acentuar sinais como úlceras/hemorragias gastrointestinais, distúrbios de coagulação, sinais neurológicos. Devido a estreita relação dos hepatopatas as complicações no trans e pós-operatório, o objetivo geral desse projeto consistiu em revisar a literatura para elencar os principais cuidados pré-operatórios necessários nesses pacientes. A patogênese relacionada a desnutrição, encefalopatia hepática, distúrbios de coagulação e as úlceras gastrointestinais que ocorre nas hepatopatias foram descritas para melhor compreensão dos sinais clínicos e tratamento. O tratamento mais eficaz consiste na correção da alteração base, porém o tratamento suporte para cada uma das alterações foi descrito e sumarizado em forma de tabela. A estabilização do paciente e correção de fatores precipitantes antes da intervenção cirúrgica é capaz reduzir as complicações no trans e pós-operatório do paciente hepatopata, aumentando a expectativa de vida desses pacientes.

ABSTRACT

The liver is a complex organ and performs numerous functions, consequently liver diseases cause various disorders in the body. Clinical signs occur only when the disease exhausts the liver reserve, therefore liver diseases are often subclinical for a long period of time. However, surgical intervention in these patients is an insult that disrupts the balance of an organism with a fragile tolerability, which may result and / or accentuate signs such as gastrointestinal ulcers / hemorrhages, clotting disorders, neurological signs. Due to hepatopathies to trans and postoperative complications, the overall objective of this project was to review the literature to list the major preoperative care needed in these patients. The pathogenesis related to malnutrition, hepatic encephalopathy, coagulation disorders and gastrointestinal ulcers that occur in hepatopathies have been described for a better understanding of clinical signs and treatment. The most effective treatment consists of primary disease correction, but the support treatment for each clinical signs has been described and summarized. The patient stabilization and correction of precipitating factors before the surgical intervention is able to reduce the complications in trans and postoperative of patient with liver disorders thus, it's possible to increase the life expectancy of these patients.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
(1) O FÍGADO	6
(2) HEPATOPATIAS NOS CÃES	10
(3) PROCEDIMENTOS CIRURGICOS NOS CÃES HEPATOPATAS	12
OBJETIVOS.....	15
CLASSIFICAÇÃO	16
NUTRIÇÃO	19
ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	24
ÚLCERA GASTROINTESTINAL	31
CUIDADOS ANESTÉSICOS	34
DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO	38
CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS	51
ANEXOS.....	57

INTRODUÇÃO

(1) O FÍGADO

O fígado é o segundo maior órgão e a maior glândula do organismo (JUNQUEIRA et. al., 2017). O componente estrutural básico do fígado é a célula hepática ou também denominada de hepatócito. Em cortes histológicos, unidades estruturais denominadas lóbulos hepáticos podem ser observados (WASHABAU e DAY, 2013). O lóbulo hepático é a unidade anatômica do fígado e é formado por uma massa poligonal. Já o ácino é a unidade funcional do fígado, no modelo funcional, os hepatócitos são orientados ao redor do sistema vascular aferente (veia porta e artéria hepática) e do ducto biliar, a veia central é localizada na periferia do ácino. O ácino é dividido em 3 zonas contíguas (1,2 e 3) que correspondem a distância em relação ao suprimento de sangue arterial (Figura 1) (WASHABAU e DAY, 2013). Também fazem parte da estrutura hepática os elementos trato biliar: canalículo hepático, ducto biliar, ductos intralobulares, ductos hepáticos, ducto cístico, vesícula biliar e o esfíncter pancreatobiliar (Oddi) (DAWSON, 2006).

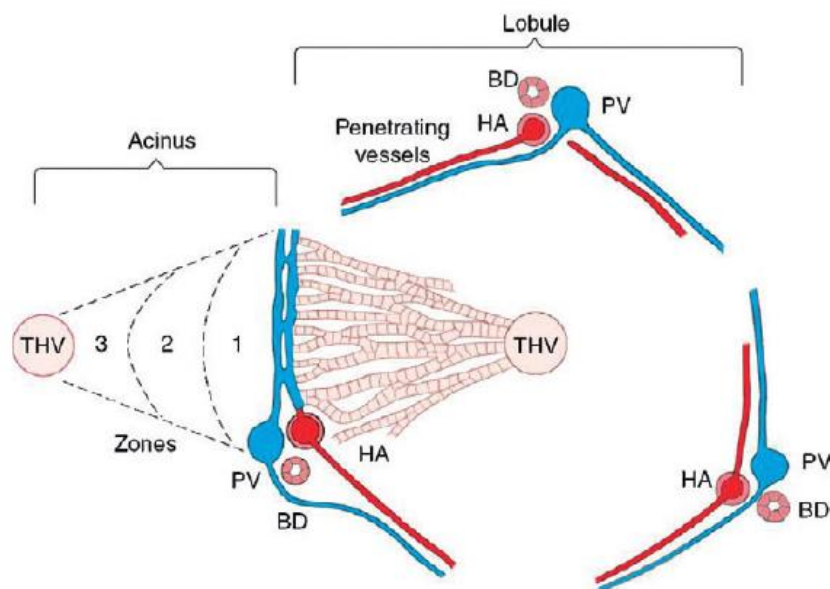


Figura 1: A unidade anatômica do fígado é o lóbulo hepático, já a unidade funcional é o ácino hepático. BD: ducto biliar, HA: artéria hepática, PV: veia portal, THV: veia hepática central (WASHABAU e DAY, 2013).

O fígado é um órgão vital e complexo que desempenha uma gama variada de funções. Dentre as principais destaca-se o metabolismo, o fígado está envolvido em vários aspectos no metabolismo intermediário, de forma sucinta:

(a) Metabolismo de carboidratos: O fígado é o centro do metabolismo dos carboidratos e é responsável por manter a normoglicemia. A glicose é a fonte primária de energia para a maioria das células dos mamíferos e seu metabolismo é finamente regulado para garantir suporte suficiente para os órgãos dependente de glicose, particularmente o cérebro. Glicose pode ser disponibilizada por duas fontes: absorção intestinal da glicose proveniente da dieta, e disponibilização de glicose de órgãos como o fígado (SPECHT et. al., 2011).

(b) Metabolismo de proteínas: Amino ácidos e proteínas absorvidas do intestino ou produzidas no organismo são carregadas até o fígado. O fígado desamina os aminos ácidos e os converte em carboidratos e lipídeos. O processo de deaminação produz corpos cetonicos, o quais podem ser metabolizados para produção de energia ou utilizados para síntese de monossacarídeos ou ácidos graxos. O fígado sintetiza amino ácidos por intermédio do metabolismo de carboidratos e lipídeos através da aminação e transaminação (WASHABAU e DAY, 2013).

(c) Metabolismo de lipídios: O metabolismo e transporte de lipídios é organizado em três sistemas de transporte básicos: (a) transporte exógeno, o qual é associado com o metabolismo de lipídios exógenos (provenientes da dieta). (b) Transporte endógeno, o qual é associado com o metabolismo dos lipídios produzidos endógeno e (c) Transporte reverso, o qual está associado com o transporte de lipídios da periferia (como por exemplo a musculatura esquelética, tecido adiposo) para o fígado (TEMEL e BROWN, 2010).

(d) Metabolismo de ácidos nucleicos: A biossíntese de pirimidina é uma das clássicas funções do fígado no metabolismo dos ácidos nucleicos. Mais recentemente, microRNAs estão sendo relacionados com o desenvolvimento normal e regeneração do fígado, assim como na patologia hepática (KAKNER et. al., 2011.)

(e) Metabolismo de metais: O fígado estoca ferro, o que pode ser tóxico se em quantidades excessivas. A quantidade de ferro é determinada pela regulação de sua absorção no intestino delgado. O ferro é estocado intracelular como ferritina e uma variedade de tecidos, porém o fígado é o maior reservatório. O

fígado também é responsável por incorporar cobre as proteínas como por exemplo citocromo C oxidase, doenças colestasicas estão associadas a retenção de cobre o que pode levar a uma lesão hepática (FAVIER et. al., 2011).

(f) Metabolismo de vitaminas: O fígado produz bile pela absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), além disso o fígado é um importante local de armazenamento de vitaminas. As vitaminas lipossolúveis requerem secreção de bile adequada para absorção. A vitamina K é particularmente essencial para a síntese de fatores de coagulação. Já as vitaminas hidrossolúveis, com exceção da vitamina B12, são diretamente absorvidas no intestino delgado. Essas vitaminas são utilizadas como coenzimas nos processos metabólicos (RUTGERS, BIOURGE, 2006).

Além de estar envolvido no metabolismo intermediário de diversas substancias, como acima descrito, o fígado também é responsável pela secreção da bile. A secreção biliar proporciona (a) a fonte de ácidos biliares para digestão e absorção de gordura, (b) uma rota para excreção de metabolitos e xenobióticos e (c) HCO_3^- adicional para tamponar os íons H^+ no duodeno. Os ácidos biliares são os principais componentes da bile (50-60% do total de solutos) (ESTELLER, 2008). A bile também contém água, eletrólitos, colesterol, fosfolipídios, hormônios, proteínas e bilirrubina. Os componentes da bile são sintetizados, estocados e secretados pelos hepatócitos no sistema de ductos biliares. Na ausência de estímulo neural ou hormonal (na fase de jejum) a vesícula biliar permanece relaxada e o esfíncter de Oddi contraído e a bile é armazenada na vesícula biliar. Durante a alimentação, estímulo neural (acetilcolina) e hormonal (colecistocinina) ativa a contração da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter de Oddi, consequentemente eliminando a bile no duodeno (ESTELLER, 2008).

Outra função do fígado está relacionada a manutenção da hemostasia. O fígado produz proteínas pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticas, além disso também é responsável pela eliminação de fatores de coagulação normais ou anormais da circulação sanguínea (THRALL et. al., 2014). Os hepatócitos sintetizam a maioria dos fatores de coagulação, sendo também responsáveis pela ativação de fatores dependentes de vitamina K (fator II, VII, IX, X e proteína C). Além da produção dos fatores de coagulação, o fígado também é essencial para

a remoção dos fatores de coagulação ativados e a produção de fatores de inibição, como por exemplo antitrombina, assim como proteínas fibrolíticas como o plasminogênio (THRALL et. al., 2014).

O fígado também é responsável pela detoxificação de diversas substancias:

(a)Agentes xenobióticos: Numerosas substâncias são hidrofóbicas e poderiam permanecer no organismo indefinidamente se não fosse pela biotransformação hepática. O fígado é um importante local de toxicidade de drogas e estresse oxidativo devido a sua proximidade e relação com o trato gastrointestinal (TGI) (WASHBAU e DAY, 2013). O sangue portal transporta nutrientes, bactérias e antígenos bacterianos, drogas e outros agentes absorvidos do TGI. O citocromo P450 compreende a uma superfamília de enzimas que catalisa a oxidação de diversos químicos como drogas, substâncias tóxicas, substâncias endógenas incluindo esteroides, ácidos graxos, prostaglandinas e vitaminas, sendo responsáveis pela detoxificação dessas substâncias (MILLS et. al., 2010).

(b)Amônia: Amônia é um importante produto do metabolismo dos amino ácidos. Os organismos que não podem remover rapidamente a amônia, usualmente devem convertê-la em alguma outra substância, como a ureia ou ácido úrico, os quais são menos tóxicos. O TGI, particularmente o cólon é a maior fonte de amônia através da ação de ureases bacterianas nas aminos dietéticas. A amônia produzida pelas bactérias no cólon é absorvida e transportada até o fígado pela circulação portal, onde então é transformada em ureia pelo ciclo da ureia (JOHNSTON; TOBIAS, 2017).

(c)Hormônios endógenos: Mineralos corticoides (aldosterona), glicocorticoides (cortisol), e esteroides sexuais (andrógenos, estrógenos e progesterona) são metabolizados no fígado. Alterações na concentração total de cortisol livre é relatado em cães hepatopatas, o que pode provocar sinais como poliúria (WASHBAU e DAY, 2013).

Devido a diversas funções fisiológicas do fígado estritamente relacionadas ao TGI, este órgão requer de uma resposta imune localmente regulada. Os microrganismos patogênicos devem ser eficientemente eliminados, enquanto uma

variedade de antígenos deve ser tolerados. O fígado favorece a indução de tolerância do que a indução de imunidade, a eliminação dos antígenos da circulação sanguínea ocorre principalmente pelas células endoteliais dos sinusoides através da endocitose mediada por receptores muito eficientes (FERRARI et. al., 2009). Sendo assim, o fígado desempenha uma função no sistema de vigilância imunológica.

(2) HEPATOPATIAS NOS CÃES

O fígado tem uma capacidade enorme de reserva (aproximadamente 80%) e grande potencial de regeneração. Os sintomas ocorrem somente quando a doença exausta a reserva hepática, portanto as doenças hepáticas são frequentemente subclínicas por um longo período de tempo e os sintomas podem ser relativamente brandos e não específicos: letargia, êmese, poliúria e polidipsia, ou similares aos de outros órgãos e sistemas como por exemplo alterações no TGI, neurológicas, renais, endócrinas e hematológicas (WEBSTER, 2005). O início dos sinais pode ser agudo, mas é resultado da presença da alteração por semanas ou meses. Também deve-se considerar que a maioria das doenças hepáticas causam sinais similares. As duas maiores razões para os sinais não específicos do fígado são: primeiro, o fígado é o órgão central para a maioria das vias de metabolismo e detoxificação e uma alteração hepática pode causar disfunção em outros órgãos; segundo, as alterações em outros órgãos, principalmente TGI, frequentemente afetam o fígado secundariamente, como por exemplo lipidose hepática (WEBSTER, 2005; WASHBAU e DAY, 2013).

Os achados no exame físico raramente provêm informação suficiente para pontuar o fígado como a alteração primária causadora das alterações. Os achados mais comuns são icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, mucosas pálidas. A icterícia é descrita somente em aproximadamente 20% dos cães hepatopatas e 30-40% dos gatos com alteração hepatobiliar (WEBSTER, 2005). Esplenomegalia e ascite ocorrem especialmente em alterações hepáticas que causam hipertensão portal. Em cães a maioria das doenças hepáticas não causam hepatomegalia, quanto mais crônica for a alteração o tamanho do fígado

tende a ser menor, já em doenças agudas pequenas mudanças no tamanho são notadas. Exceções incluem as neoformações e as congestões hepáticas decorrentes de alterações metabólicas (WEBSTER, 2005).

Uma vez que os sinais na doença hepática não são específicos e o fígado pode estar secundariamente envolvido em doenças de outros órgãos, as alterações hepáticas podem passar despercebido; portanto, testes adicionais devem ser realizados. A avaliação do sistema hepatobiliar tem os seguintes objetivos: (a) determinar se existe uma alteração hepatobiliar, (b) avaliar a função hepática, (c) determinar se a alteração hepática é primária ou secundária, (d) estabelecer um diagnóstico e (e) monitorar tratamento (WASHABAU e DAY, 2013).

A avaliação laboratorial do fígado inclui a mensuração das enzimas hepáticas, essas enzimas podem ser divididas em marcadores de dano hepatocelular e marcadores de colestase. A enzima alanina amino transferase (ALT) e a enzima aspartato transaminase (AST) são considerados marcadores hepacelulares e, a alcalina fosfatase (ALP) e a gama-glutaminotransferase (GGT) são marcadores de colestase (DOSSIN et.al, 2005, SOLTER e HOFFMAN, 1999). Apesar do aumento sérico das enzimas hepáticas ser considerado sensível, não é específico para alterações hepáticas primárias: a produção dessas enzimas pode ser estimulada por hormônios e drogas levando a um aumento sérico sem lesão hepática primária, além disso, também possuem atividade aumentada como consequência de hepatopatias secundárias (DOSSIN et.al, 2005; WASHABAU e DAY, 2013; SOLTER e HOFFMAN, 1999).

Os exames de imagem são uma importante parte da investigação das doenças hepatobiliares em cães, pois ajudam a determinar se há doença presente, identificar uma possível causa de hepatopatia secundária e prever sobre prognóstico. No entanto, com exceção do diagnóstico de desvio porto sistêmico, os exames de imagem raramente fornecem um diagnóstico definitivo (WASHABAU e DAY, 2013). O ultrassom abdominal é o exame mais comumente utilizado para avaliar pacientes com suspeita de alterações hepatobiliares, sendo de fácil disponibilidade, baixo custo e capaz de avaliar parênquima, trato biliar e auxiliar na coleta de material para citologia e histologia (GASCHEN, 2009).

Apesar da avaliação citológica ser capaz de fornecer um diagnóstico definitivo, frequentemente o exame histopatológico é necessário. O exame histopatológico permite a avaliação morfológica e algumas vezes permite o

diagnóstico etiológico (COLE et. al., 2002). Apesar da biópsia hepática ser considerada relativamente segura, deve-se avaliar o perfil de coagulação do paciente. A biópsia hepática pode ser realizada de diversas formas, cada método com suas vantagens e desvantagens. A laparotomia permite a coleta de um fragmento grande e de visualização direta do local afetado, já a biópsia com agulha percutânea é possível com auxílio de ultrassom e sob sedação (WASHABAU e DAY, 2013, COLE et. al., 2002).

Em 2006, o Grupo de Padronização de Fígado da Associação Mundial de Veterinária de Pequenos Animais (WSAVA) propôs critérios para o diagnóstico histológico de doenças hepáticas caninas e felinas com a finalidade de unir interpretações de patologistas veterinários. Hirose e colaboradores (2014) reavaliaram as biópsias hepáticas de cães realizadas na Universidade de Tóquio entre 2006 e 2012 (n= 463) e classificaram segundo o novo critério do WSAVA. As doenças hepáticas foram divididas em alterações proliferativas e não proliferativas e suas respectivas incidências são apresentadas na Figura 2. Dentre as alterações não proliferativas as de maior incidência foram: a displasia microvascular, a colangiohepatite e a degeneração hepática. Já nas alterações proliferativas as de maior incidência foram: adenoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular, seguida pela hiperplasia nodular (HIROSE et. al., 2014).

(3) PROCEDIMENTOS CIRURGICOS NOS CÃES HEPATOPATAS

Quando cães com doença hepática necessitam de cirurgia, o veterinário enfrenta diversos desafios. Pacientes hepatopatas que são submetidos a cirurgias tem maior necessidade de transfusão, alto risco de infecção, necessitam de maior período de internação e tem alto índices de mortalidade (KIAMANESH et.al., 2013). Em humanos, é descrito que o tipo procedimento cirúrgico realizado está relacionado com o resultado: cirurgias abdominais em pacientes hepáticos tem uma taxa de mortalidade de 30%, cirurgias cardíacas 16-31% de mortalidade e laparotomia devido a trauma 45% de mortalidade (DEL OLMO et.al., 2003; CSIKESK et. al.; 2009).

Incidence of non-proliferative liver diseases in dogs		Incidence of proliferative liver diseases in dogs	
Diagnosis	Number of cases	Diagnosis	Number of cases
Inflammatory responses		Primary epithelial tumors	
Cholangiohepatitis	60	Hepatocellular carcinoma	34
Canine chronic hepatitis	25	Hepatocellular adenoma	37
Liver fibrosis	13	Cholangiocellular carcinoma	2
Cholangitis	8	Cholangiocellular adenoma	1
Liver cirrhosis	5	Primary nonepithelial tumors	
Acute hepatitis	3	Carcinoid tumor	5
Hepatic capsulitis	2	Lymphoma	5
Periangitis	1	Sarcoma (not otherwise specified)	5
Liver abscess	1	Hemangiosarcoma	4
Regressive changes		Malignant peripheral nerve sheath tumor	1
Microvascular dysplasia	136	Lymphangiosarcoma	1
Hepatic degeneration	49	Fibrosarcoma	1
Hepatic necrosis	6	Histiocytic sarcoma	1
Hepatocyte atrophy	1	Metastatic tumors	
Dysplasia	1	Hemangiosarcoma	3
Hemochromatosis	1	Mammary gland carcinoma	3
Progressive changes		Lymphoma	2
Granuloma	2	Sarcoma (not otherwise specified)	2
Extramedullary hematopoiesis	1	Gastrointestinal stromal tumor	1
Hepatocyte swelling	1	Mast cell tumor	1
Bile duct proliferation	1	Islet cell adenocarcinoma	1
Circulatory disturbance		Lung adenocarcinoma	1
Congestive hepatopathy	2	Peripheral nerve sheath tumor	1
Hematoma	1	Smooth muscle sarcoma	1
		Other proliferative diseases	
		Nodular hyperplasia	26

Figura 2: Incidência das alterações hepáticas de cães na Universidade de Tóquio entre 2006 e 2012 (n= 463) diagnosticadas através da realização de exame histopatológico. As alterações foram classificadas segundo critério do WSAVA. As doenças hepáticas foram divididas em alterações proliferativas e não proliferativas e suas respectivas incidências estão descritas na tabela (HIROSE et. al., 2014).

O paciente hepatopata é frequentemente desnutrido devido a alterações na absorção e metabolismo de proteínas, carboidratos e vitaminas. Como consequência os hepatopatas tem o processo de cicatrização debilitado e retardado (WALCOTT-SAPP, BILLINGSLEY, 2017). Complicações como sangramento transoperatório de vasos colaterais intra-abdominais é esperado nos animais com doença hepática (DIB, OBERTI, CALES, 2006). Também deve ser levado em consideração que o fígado é responsável pelo metabolismo e biotransformação da maioria das substâncias no organismo, tanto endógenas quanto exógenas, deve-se prever que anestésicos e outras medicações tenham

uma meia-vida mais longa e até efeito tóxicos em pacientes com doença hepática sendo, portanto, necessário ajuste nas doses dos medicamentos (KIAMANESH et.al., 2013, WEIL, 2009). Além disso o maior risco de hemorragia durante o procedimento cirúrgico nesses pacientes ocorre porque a coagulopatia na doença hepática está diretamente ligada à função hepática, uma vez que as células parenquimatosas produzem a maioria dos fatores de coagulação e de sistemas fibrinolíticos. (KELLY, SUMMERFIELD; 1987).

Em suma, os cães hepatopatas ao serem submetidos a intervenções cirúrgicas estão sujeitos a diversas complicações no trans e pós-operatório o que, conseqüentemente, levam a altas taxas de mortalidade. Essas complicações podem ser prevenidas ou minimizadas se os cuidados pré-operatórios adequados forem empregados.

OBJETIVOS

O fígado é um órgão complexo e que desempenha numerosas funções, sendo assim doenças hepáticas podem provocar diversos desarranjos no organismo. Dado a incidência e o alto número de alterações passíveis de ocorrência no fígado de cães, além da estreita relação dos hepatopatas as complicações no trans e pós-operatório o que, conseqüentemente, leva a altas taxas de mortalidade. O **objetivo geral** desse projeto consiste em revisar a literatura para elencar os principais cuidados pré-operatórios necessários para os cães hepatopatas. Conseqüentemente ser possível estabilizar o paciente, prevenir e minimizar as complicações trans e pós-operatórias, aumentando a qualidade e expectativa de vida desses pacientes.

Para tal os seguintes **objetivos específicos** foram determinados:

- 1) Revisar sucintamente a patogênese das alterações encontradas nas hepatopatias.
- 2) Citar os sinais clínicos decorrentes de tais alterações e suas complicações com o intuito de facilitar o reconhecimento das mesmas pelo veterinário.
- 3) Estipular protocolo terapêutico específico baseado nas evidências descritas em literatura.

CLASSIFICAÇÃO

Na medicina humana existem alguns métodos baseados em sistemas de pontuação com intuito de avaliar o risco pré-operatório dos hepatopatas. Os dois métodos mais utilizados para predizer a morbidade e a mortalidade são o escore Child-Turcotte-Pugh (CTP) e o modelo para doença hepática terminal (MELD) (ABBAS et. al., 2017).

CTP foi originalmente desenvolvido para prever a mortalidade de paciente com cirrose (hepatopatia crônica) submetidos a cirurgia por Child e Turcotte em 1964, posteriormente modificado por Pugh em 1973 (CHILD E TURCOTTE, 1964; PUGH, 1973) e atualmente é usado para avaliar a gravidade da cirrose, prognóstico e planejamento médico (ABBAS et. al., 2017). O escore CTP avalia 5 parâmetros clínico e laboratorial do paciente: albumina sérica, bilirrubina sérica, tempo de protrombina, presença de encefalopatia hepática e ascite. Cada medida recebe uma pontuação de 1 a 3, com 3 refletindo o mais grave desarranjo do respectivo parâmetro clínico ou laboratorial (CHILD E TURCOTTE, 1964; PUGH, 1973) – Tabela 1. O escore de Child-Turcotte-Pugh, embora amplamente utilizado na prática clínica, não foi validado (ABBAS, 2017).

No entanto, Abbas e colaboradores (2017) e Farnsworth e colaboradores (2004) relatam que os parâmetros subjetivos (graduação de encefalopatia hepática e ascite) são uma desvantagem e dificulta o método CTP tornar-se amplamente utilizado. O outro grande problema com o CTP é a seleção arbitrária dos valores de corte para os parâmetros, como albumina, bilirrubina e tempo de protrombina – por exemplo, qualquer elevação no nível de bilirrubina acima de 3,5 mg / dL contribui para o mesmo escore no cálculo da classe CTP (efeito teto), ou seja pacientes com bilirrubina acima de 3,5 mg/dL não são discriminados entre si (ABBAS et. al., 2017).

Semelhante ao CTP, o MELD foi originalmente formulado para uma população de pacientes humanos cirróticos. O escore MELD utiliza a bilirrubina, creatinina sérica e relação normalizada internacional (INR) (MALINCHOC et. al., 2010; KAMATH, 2007) – como demonstrado na Tabela 2. Em comparação com o CTP, o cálculo do escore MELD é baseado em parâmetros objetivos e, portanto, é reproduzível. O escore MELD foi validado em muitos estudos e é usado extensivamente (ABBAS et. al., 2017). Na última década, vários estudos

avaliaram a utilidade do escore MELD para prever mortalidade em pacientes hepatopatas submetidos à cirurgia (hepática e não hepática) (ABBAS et. al., 2017; PERKINS, et. al 2004, BEFELER, 2005; NORTHUP et. al., 2005).

Uma vantagem da utilização da escala MELD é o fato de poder ser realizada repetidamente. Quando o escore diminui, indica compensação do paciente, podendo-se então considerar a realização de procedimento cirúrgico. Em humanos hepatopatas é somente recomendado a intervenção cirúrgica quando o MELD está abaixo de 10. Quando a escala MELD estiver entre 10 e 15, deve-se ter cautela para realizar cirurgias, que devem ser indicadas somente em casos estritamente necessários. Porém em doentes com MELD acima de 15, cirurgias são contraindicadas (BARBOSA et. al., 2010; BRUIX, 2005).

Esses sistemas de pontuação facilitam a interpretação dos diversos parâmetros clínicos e resultados laboratoriais, além de auxiliar e padronizar a decisão médica sobre a intervenção cirúrgica. A vasta literatura na medicina demonstra a preocupação e importância de uma adequada avaliação pré-operatória dos hepatopatas. No entanto, na medicina veterinária não há sistema de avaliação semelhante para prever morbidade e mortalidade e consequentemente avaliar o risco pré-operatório dos pacientes hepatopatas, sendo essa uma área carente de estudos.

SISTEMA DE PONTUAÇÃO CHILD-TURCOTTE-PUGH (CTP)

PARÂMETRO CLINICO OU LABORATORIAL	1 PONTO	2 PONTOS	3 PONTOS
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Tempo de protrombina (s)	<4	4-6	>6
Encefalopatia hepática	Ausente	Grau 1-2	Grau 3-4
Ascite	Ausente	Leve - moderado	Severo

Tabela 1: Sistema de pontuação Child-Turcotte-Pugh (CTP). Classe A: 5 – 6 pontos (leve/paciente bem compensado). Classe B: 7 – 9 pontos (moderado/comprometimento funcional significativo). Classe C: 10 – 15 pontos (grave/descompensado). Encefalopatia hepática: grau 1 – confusão/humor alterado; grau 2 – comportamento impróprio, torpor iminente, sonolência; grau 3 – marcadamente confuso, chocado, mas capaz; grau 4 – comatoso/indiferente. Adaptado de ABBAS, 2017.

**SISTEMA DE PONTUAÇÃO - MODELO PARA DOENÇA HEPÁTICA
TERMINAL (MELD)**

Cálculo para pontuação MELD
MELD = 3,78 [Ln bilirrubina sérica] + 11,2 [Ln INR] + 9,57 [Ln creatinina sérica] + 6,43

Tabela 2: Sistema de pontuação – modelo para doença hepática terminal (MELD). Ln: logaritmo natural; INR: índice internacional normalizado; Bilirrubina sérica em mg/dL; Creatinina sérica em md/dL. Quanto maior for o valor obtido, maior a gravidade do paciente. Quando o escore diminui, indica compensação do paciente. Em humanos hepatopatas é somente recomendado a intervenção cirúrgica quando o MELD está abaixo de 10. Quando a escala MELD estiver entre 10 e 15, deve-se ter cautela para realizar cirurgias, que devem ser indicadas somente em casos estritamente necessários. Porém em doentes com MELD acima de 15, cirurgias são contraindicadas. Adaptado de FARNSWORTH, 2004

NUTRIÇÃO

A importância do estado nutricional do paciente é reconhecida e aceita-se que a avaliação nutricional é essencial no período pré e pós-operatório (WEINMANN et. al, 2017). Na medicina estima-se que mais de 40% dos pacientes cirúrgicos sofrem de desnutrição (SUNGURTEKIN et. al., 2004) e há uma clara correlação entre a desnutrição e um aumento nas complicações pós-operatórias, incluindo morbidade, mortalidade, infecções gerais e do sítio cirúrgico [SUNGURTEKIN et. al., 2004; PICHARD et. al., 2004]. O mais recente conjunto de diretrizes da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) afirma que a nutrição é extremamente importante para a recuperação de cirurgias de grande porte. Os principais objetivos da terapia nutricional pré-operatória devem ser evitar a perda de massa magra e fornecer suporte adequado para a cicatrização pós-operatória (WALCOTT-SAPP, BILLINGSLEY, 2017).

A avaliação nutricional é ainda mais imprescindível nos hepatopatas. As condições sistêmicas decorrentes da fisiopatologia das alterações hepáticas, incluindo a desnutrição, afetam a taxa de regeneração hepática após hepatectomia; portanto, a avaliação nutricional é essencial para determinar o potencial de regeneração do fígado remanescente (CIUNI, BIONDI, GROSSO, 2011). Uma revisão recente observou a desnutrição como um fator de risco para insuficiência hepática após hepatectomia, provavelmente devido a uma combinação de fatores como: comprometimento imunológico, síntese proteica hepática diminuída e capacidade diminuída de regeneração do fígado (VAN DEN BROEK et. al., 2008).

A etiologia da desnutrição em pacientes com doença hepática é multifatorial. Um estado hipermetabólico (definido como um aumento de 120% no gasto energético em repouso) está presente em 4-34% dos pacientes humanos cirróticos sem associação com sexo, etiologia ou gravidade da doença hepática, malignidade hepática ou presença de ascite (PENG et. al, 2007). A cirrose causa circulação hiperdinâmica por meio do aumento da atividade do sistema nervoso simpático, levando à vasodilatação sistêmica, aumento do volume sanguíneo intravascular e maior necessidade de energia. As complicações da cirrose, incluindo peritonite bacteriana espontânea, sepse e febre de origem

desconhecida, também podem aumentar a demanda metabólica e o catabolismo proteico (TSIAOUI et. al., 2008).

A hipertensão portal e o subsequente desvio portossistêmico resultam em nutrientes contornando o processamento metabólico no fígado, prejudicando a digestão e a absorção (CHEUNG, LEE, RAMAN, 2012). Condições relacionadas e já descritas em humanos, incluindo insuficiência pancreática, congestão da mucosa e atrofia das vilosidades do intestino delgado, podem exacerbar a absorção inadequada e a utilização de nutrientes vitamínicos. Além disso, a lactulose, um dissacarídeo comumente prescrito, não é absorvida no intestino delgado, mas potencialmente altera a flora bacteriana e pode afetar a capacidade de absorção (TSIAOUI et. al., 2008). Perpetuando as consequências da má absorção de nutrientes, a cirrose causa alterações intrínsecas na capacidade do fígado de metabolizar glicose, síntese de proteína e armazenamento de glicogênio. Os hepatócitos são incapazes de armazenar, sintetizar e metabolizar o glicogênio, levando a uma reversão prematura da gliconeogênese das gorduras e proteínas após tão pouco tempo quanto um jejum noturno (TSIAOUI et. al., 2008). Em pacientes com cirrose, os níveis séricos de insulina são maiores nos estados em jejum e pós-prandial, o que diminui o metabolismo periférico da glicose (KALAITZAKIS et. al, 2006). A deficiência de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) é observada na cirrose devido à diminuição da síntese hepática dos precursores dos ácidos graxos essenciais, embora os benefícios potenciais da suplementação não sejam claros (O'BRIEN, WILLIAMS, 2008).

O uso de fontes calóricas não proteicas é importante para prevenir a mobilização de aminoácidos como fonte energética, evitando ou diminuindo o processo de gliconeogênese hepática. As dietas devem apresentar alta densidade energética para atender as necessidades calóricas e para diminuir o volume de alimento a ser fornecido. Dietas em que 30 a 50% das calorias sejam providas das gorduras são bem toleradas por cães hepatopatas, com exceção aos casos que apresentem esteatorréia ou hiperlipidemia (BRUNETTO et. al, 2007). Este nutriente apresenta alta densidade energética, reduz a intolerância aos carboidratos, aumenta a absorção de vitaminas lipossolúveis, melhora o paladar, além de ser fonte de ácidos graxos essenciais. A quantidade de alimento fornecida deve ser ajustada para que se consiga atingir e manter o peso corporal ótimo. Pequenas refeições devem ser fornecidas (4 a 6 vezes) para minimizar a

possibilidade de ocorrência de encefalopatia hepática e hipoglicemia de jejum, além de reduzir o catabolismo tecidual entre as refeições (BRUNETTO et. al, 2007).

A quantidade e o tipo de proteína que deve ser administrada ao paciente hepatopata ainda é um assunto bastante controverso. A princípio, animais com alteração hepática devem ser alimentados com tanta proteína quanto puderem tolerar (JOHNSTON; TOBIAS, 2017; BRUNETTO et. al, 2007, WASHABAU e DAY, 2013). A restrição proteica quando prescrita de forma incorreta pode induzir ou agravar o estado de subnutrição, piorar as funções hepáticas para a síntese proteica, e resultar em balanço calórico e nitrogenado negativos. Até o momento não são conhecidas as necessidades proteicas para a regeneração do tecido hepático em cães e gatos (BRUNETTO et. al, 2007). A quantidade necessária para manutenção, reparação e regeneração celular varia com o tipo e gravidade da hepatopatia. Recomenda-se a ingestão diária de 2-3g de proteína por Kg de peso corporal para cães e 5g de proteína por Kg de peso corporal para gatos (BAUER, 2004). A restrição somente está recomendada para animais com sinais de encefalopatia hepática (EH): BAUER (2004) indica 1-1,5g de proteína por Kg de peso corporal para cães e 3-4g de proteína por Kg de peso corporal para gatos. Já JOHNSTON e TOBIAS (2017) 18% - 22% de proteína para cães e 30% - 35% para gatos (baseado na matéria seca). Os quadros que apresentam EH são mais difíceis de serem conduzidos. Esses animais necessitam de aporte proteico para manutenção do balanço nitrogenado, porém a ingestão de proteína pode resultar em EH. Por outro lado, se entrarem em balanço nitrogenado negativo, podem ficar desnutridos, com piora da função hepática e estado geral. A manutenção do balanço nitrogenado pode apresentar efeitos positivos sobre a EH, pois facilita a regeneração hepática e aumenta a capacidade da musculatura em metabolizar amônia (CENTER, 1998). A qualidade e a digestibilidade da proteína é extremamente relevante, sendo recomendado fontes de alto valor biológico e alta digestibilidade (BAUER, 2004, WASHABAU e DAY, 2013) como, por exemplo, o ovo e o leite (BAUER, 2004). Em alguns casos, ao invés de prescrever dietas comerciais designadas para cães com hepatopatias, pode ser preferível utilizar dietas comerciais com uma menor restrição proteica, como por exemplo os produtos destinados para alterações dermatológicas ou alterações gastrointestinais (WASHABAU e DAY, 2013).

A absorção intestinal das vitaminas lipossolúveis pode estar diminuída nas situações em que ocorre redução da secreção de ácidos biliares. A suplementação de vitamina E (400-600 UI/dia) é recomendada para prover proteção contra radicais livres produzidos pela injúria oxidativa (RUTGERS, BIOURGE, 2006) e principalmente em situações de colestase e doenças do armazenamento de cobre. Também deve-se atentar para a deficiência de vitamina K, sendo recomendada sua suplementação (doses e via de administração descrito em Distúrbios de Coagulação). Além das vitaminas lipossolúveis, o paciente com alteração hepática também deve receber suplementação com vitaminas hidrossolúveis B1 e B12 (TWEDT, 2001). Outro aspecto considerado na dieta dos hepatopatas é a restrição de sódio, que é recomendada em pacientes com edema ou ascite. As concentrações preconizadas até o momento estão em aproximadamente 240mg de sódio por 100g de dieta (na matéria seca) (BAUER, 2004). Em animais hiporéticos ou anoréticos, a restrição pode ser mais branda, pois a ingestão proteico-calórica é mais importante (BRUNETTO et. al, 2007) (tabela 3).

Outro tópico emergente na nutrição cirúrgica é o uso de simbióticos, os resultados iniciais em pacientes humanos com transplante hepático mostraram resultados promissores com os simbióticos reduzindo a taxa de complicações pós-operatórias: uma redução nas complicações infecciosas e uma correlação negativa com níveis séricos de interleucina-6 e proteína C reativa (USAMI et al, 2011). Os simbióticos são uma área de pesquisas emergentes em nutrição cirúrgica e são recomendados no período pré-operatório para pacientes humanos com comprometimento nutricional submetidos a cirurgias de grande porte (WEINMANN et. al, 2017), no entanto ainda não há descrições semelhantes na veterinária.

ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS PARA CÃES HEPATOPATAS

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL	ADMINISTRAÇÃO E DOSES
Moderada restrição proteica	18%-22% da matéria seca
Suplementação complexo vitamina B	1ml/L IV fluidoterapia
Suplementação vitamina E	400-600 UI/dia por VO
Suplementação vitamina K	(descrito em distúrbios de coagulação)

Necessidade energética de manutenção	Equação (kcal/dia)
Cães	$130 \times (\text{peso corporal})^{0,75}$

Tabela 3: Orientações nutricionais para cães hepatopatas: moderada restrição proteica, suplementação com complexo vitamínico B, suplementação com vitamina E (antioxidante) e suplementação com vitamina K (coagulação) e suas respectivas doses e via da administração.

Necessidade energética de manutenção em cães. Nos cães hepatopatas o requerimento calórico é estimado pela equação demonstrada na tabela. O resultado em Kcal/dia deve ser distribuído em 4 – 6 refeições. IV: via intravenosa; VO: via oral.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome que envolve uma gama de anormalidades neurológicas e ocorre quando mais de 70% da função hepática é perdida (JALAN: SHAWCROSS; DAVIES, 2003, JALAN, 2005, SHAWCROSS; JALHAN, 2005, BERENT; RONDEAU, 2009), sendo a causa da maioria dos sinais clínicos observados em pacientes com desvio porto-sistêmico (JOHNSTON; TOBIAS, 2017). A patogênese da encefalopatia hepática é amplamente desconhecida e bastante complexa na medicina humana e veterinária (JALAN: SHAWCROSS; DAVIES, 2003). Um fígado saudável filtra uma infinidade de substâncias neurotóxicas que são absorvidas pela barreira gastrointestinal e são conduzidas ao fígado através do sistema porta. O fígado alterado não desempenha adequadamente o seu papel no metabolismo ou na depuração dessas substâncias, permitindo que entrem na circulação sistêmica através da comunicação portal-sistêmica (JOHNSTON; TOBIAS, 2017). Isso resulta em efeitos em vários órgãos; o sistema nervoso central é mais severamente afetado, resultando em um estado encefalopático. Vários aspectos do metabolismo do sistema nervoso central têm sido implicados na fisiopatologia da encefalopatia hepática (JALAN: SHAWCROSS; DAVIES, 2003). Mais de 20 compostos diferentes foram encontrados em excesso na circulação quando a função hepática está comprometida, incluindo amônia, aminoácidos aromáticos, benzodiazepínicos endógenos, ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamina, ácidos graxos de cadeia curta, triptofano e outros (Tabela 4) (JOHNSTON; TOBIAS, 2017). Essas substâncias podem impedir a função neuronal e astrocitária, causando edema celular, inibição de bombas de membrana ou canais iônicos, elevação das concentrações de cálcio intracelular, depressão da atividade elétrica e interferência no metabolismo oxidativo (JALAN: SHAWCROSS; DAVIES, 2003, JALAN, 2005). Esses efeitos, além de uma permeabilidade alterada da barreira hematoencefálica observada na encefalopatia hepática, afetam a função cerebral (JALAN: SHAWCROSS; DAVIES, 2003, JALAN, 2005, SHAWCROSS; JALHAN, 2005, BERENT; RONDEAU, 2009).

A amônia é frequentemente considerada a substância neurotóxica mais importante porque o aumento das concentrações desencadeia uma sequência de eventos metabólicos que foram implicados na encefalopatia hepática em ratos,

humanos e cães (JALAN: SHAWCROSS; DAVIES, 2003, JALAN, 2005, SHAWCROSS; JALHAN, 2005, BERENT; RONDEAU, 2009). A amônia é um importante subproduto do metabolismo de aminoácidos. Organismos que não podem remover a amônia de maneira fácil e rápida tem que convertê-la em alguma outra substância, como ureia ou ácido úrico, que são muito menos tóxicos. Esse processo é denominado “Ciclo da Ureia” e ocorre principalmente nos hepatócitos. O que ocorre da insuficiência hepática é o acúmulo de resíduos nitrogenados, principalmente amônia, o que leva a encefalopatia hepática. A flora gastrointestinal, particularmente do cólon, é a fonte mais importante de amônia devido a ação da uréase bacteriana na ureia endógena ou aminas dietéticas. A amônia produzida por bactérias do cólon entra a circulação portal e é transportado para o fígado para metabolização no ciclo da ureia (JOHNSTON; TOBIAS, 2017, BARBOSA et al., 2018).

A amônia é excitó tóxica e está associada a uma liberação aumentada de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do cérebro. A super ativação dos receptores de glutamato, principalmente os receptores N-metil-Daspartato (NMDA), tem sido implicada como uma das causas das crises induzidas por encefalopatia hepática. Com a cronicidade, fatores inibitórios como GABA e benzodiazepínicos endógenos ultrapassam o estímulo excitatório, causando sinais mais sugestivos de coma ou depressão do sistema nervoso central (JALAN: SHAWCROSS; DAVIES, 2003, JALAN, 2005). A disfunção metabólica de longa data, como observada no comprometimento hepático crônico, resulta em alterações na capacidade de resposta neuronal e na necessidade de energia (JALAN: SHAWCROSS; DAVIES, 2003). Além disso, o estudo de Tivers et. al. (2014) demonstrou um possível papel da amônia e inflamação no desenvolvimento de encefalopatia hepática em cães com desvio porto-sistêmico congênito. Os cães tiveram uma concentração de monócitos significativamente maior quando apresentaram encefalopatia hepática, e as concentrações de neutrófilos, monócitos e proteína C-reativa diminuíram significativamente após a atenuação cirúrgica do desvio (TIVERS et. al. 2014, TIVERS et. al. 2015).

Os sinais clínicos associados à EH são variáveis, sendo a maioria sugestiva de neuroinibição (JOHNSTON; TOBIAS, 2017). A encefalopatia pode variar de uma confusão mental até o coma (BARBOSA et al., 2018). Atividade excitatória, como convulsões, agressividade e hiperexcitabilidade também ocorrem (JOHNSTON;

TOBIAS, 2017). Deve ser considerado como diagnóstico diferencial as condições que apresentam sintomatologia similar: hipoglicemia, hidrocefalia, epilepsia idiopática, intoxicação e deficiência de enzimas associadas ao ciclo da ureia (JOHNSTON; TOBIAS, 2017, JALAN, 2005).

TOXINAS RELACIONADAS À ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

TOXINAS	MECANISMO
AMONIA	Aumenta triptofano e glutamina; diminui a disponibilidade de ATP; aumenta excitabilidade neuronal e celular; aumenta glicólise; pode provocar edema cerebral; diminui Na, K e ATPase microssomal no cérebro.
AMINO ÁCIDOS AROMÁTICOS	Diminui a síntese do neurotransmissor DOPA; altera neuroreceptores; aumenta a produção de falsos neurotransmissores.
ÁCIDOS BILIARES	Alteração da permeabilidade de membrana decorrente do efeito membranocitolítico; torna a barreira hemato encefálica mais permeável a outras toxinas; prejudica o metabolismo celular devido a citotoxicidade.
REDUÇÃO DE ALFA-CETOGLUTARATO	Diminuição da disponibilidade de ATP
BENZODIAZEPÍNICOS ENDÓGENOS	Inibição neural pela hiperpolarização da membrana neural
NEUROTRANSMISORES FALSOS	Dificulta a ação da norepinefrina
TIROSINA – OCTOPAMINA	Dificulta a ação da norepinefrina
FENILALAMINA - FENILETILAMINA	Sinergismo com amônia e SCFA
METIONINA – MERCAPTANS	Diminui a detoxificação da amônia no ciclo da ureia cerebral; diminui NA, K ATPase microssomal
GABA	Inibição neural pela hiperpolarização da membrana neural; aumenta a permeabilidade da barreira hemato encefálica a GABA
GLUTAMINA	Altera o transporte de amino ácidos na barreira hematoencefálica
FENOL (DA FENOLALAMINA E TIROSINA)	Sinergismo com outras toxinas; diminui enzimas celulares; neurotóxico e hepatotóxico.
SCFAs	Diminui Na, K, ATPase microssomal no cérebro; dificulta a utilização de oxigênio; desloca o triptofano da albumina, aumentando o triptofano livre
TRIPTOFANO	Neurotóxico direto; aumenta serotonina através de neuroinibição

Tabela 4: Toxinas relacionadas à encefalopatia hepática: diversos compostos diferentes foram encontrados em excesso na circulação quando a função hepática está comprometida, a tabela demonstra alguns desses compostos e o mecanismo relacionado a EH: incluindo amônia, aminoácidos aromáticos, benzodiazepínicos endógenos, ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamina, ácidos graxos de cadeia curta, triptofano e outros. ATP: trifosfato de adenosine; DOPA: dopamine; GABA: ácido gama-aminobutirico; AGCC: ácidos graxos de cadeia curta. Adaptado de JOHNSTON; TOBIAS (2017).

Os sinais clínicos associados à EH são variáveis, sendo a maioria sugestiva de neuroinibição (JOHNSTON; TOBIAS, 2017). A encefalopatia pode variar de uma confusão mental até o coma (BARBOSA et al., 2018). Atividade excitatória, como convulsões, agressividade e hiperexcitabilidade também ocorrem (JOHNSTON; TOBIAS, 2017). Deve ser considerado como diagnóstico diferencial as condições que apresentam sintomatologia similar: hipoglicemia, hidrocefalia, epilepsia idiopática, intoxicação e deficiência de enzimas associadas ao ciclo da ureia (JOHNSTON; TOBIAS, 2017, JALAN, 2005).

Também deve-se atentar para algumas condições que agravam ou precipitam os sinais clínicos da encefalopatia hepática, essas condições são denominadas fatores precipitantes: Uma combinação de distúrbios metabólicos complexos que ocorrem na insuficiência hepática (por exemplo, hipocalemia e alcalemia) facilitam a conversão do íon amônio (NH_4^+) em amônia (NH_3), além da hipoglicemia e desidratação, que também pioram sinais neurológicos (JOHNSTON; TOBIAS, 2017, JALAN, 2005, ABBAS et. al., 2017) Substâncias exógenas, como anti-inflamatórios não-esteroides, refeições com alto teor de proteína, ulcerações gastrintestinais, transfusões de sangue e drogas (sedativos, analgésicos, benzodiazepínicos, anti-histamínicos) também podem exacerbar os sinais (ABBAS et. al., 2017) - Tabela 5. A desnutrição piora o quadro de EH e requer atenção, a restrição proteica deve ser cautelosa (ver nutrição). Em pacientes com ascite é indicado uma restrição na ingestão de sódio (ver nutrição), porém a hiponatremia aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que pode potencializar os efeitos da hiperamonemia (ABBAS et. al., 2017).

FATORES QUE AGRAVAM E/OU PRECIPITAM OS SINAIS CLÍNICOS DA EH

FATORES PRECIPITANTES	Mecanismo subjacente
AUMENTO DE NITROGÊNIO	Excesso de proteína na dieta, constipação, hemorragia gastrointestinal, azotemia, infecções, hipocalemia
CLEARANCE DE TOXINAS DIMINUÍDO	Desidratação, hipotensão, shunt (adquirido)
NEUROTRANSMISSORES ALTERADOS	Benzodiazepínicos e drogas psicoativas
DANOS HEPATOCELULARES	Substâncias hepatotóxicas, lesões hepáticas (neoformação)

Tabela 5: Fatores que agravam e/ou precipitam os sinais clínicos da encefalopatia hepática e seus mecanismos subjacentes: aumento da concentração de nitrogênio, clearance de toxinas diminuído, neurotransmissores alterados e danos hepatocelulares. Adaptado de SIBAE, 2009.

O tratamento da EH consiste em tentar estabilizar o paciente e consequentemente reverter ou atenuar os fatores precipitantes, tentar reduzir a produção de amônia e iniciar terapia anticonvulsivante caso necessário:

- Reverter os fatores precipitantes: Um importante aspecto do manejo da EH é a identificação e tratamento dos fatores precipitantes. Acredita-se que a causa da encefalopatia é decorrente de fatores reversíveis em 80% dos pacientes humanos. Esses fatores reversíveis incluem: constipação, infecções, hipocalcemia, hemorragia gastrointestinal, alta ingestão proteica, medicações, alcalose. Assim, identificar e corrigir os fatores precipitantes reversíveis pode ser benéfico no tratamento da maioria dos episódios de EH (BARBOSA et. al., 2010)

- Tratamento baseado na hipótese da amônia

(1) Uso de dissacarídeos: A lactulose oral diminui o pH do intestino facilitando a conversão da amônia em íons amônio que não são absorvidos, além disso facilita o trânsito gastrointestinal diminuindo o tempo de permanência das fezes no cólon e consequentemente produção e absorção de produtos bacterianos (amônia). A lactulose deve ser utilizada com objetivo de obter fezes discretamente pastosas 2 – 3 vezes por dia (JOHNSTON; TOBIAS, 2017, BARBOSA et. al., 2010, SIBAE et. al., 2009)

(2) Antibiótico terapia:- Antibióticos por via oral são utilizados na prática clínica com a intenção de reduzir a carga bacteriana no cólon, reduzindo assim, a formação de amônia e/ou produtos nitrogenados. O metronidazol, ampicilina e neomicina são antibióticos descritos na literatura para tratamento de encefalopatia hepática (tabela 6). Em casos crônicos, que necessitem de tratamentos prolongados, não se indica o uso de neomicina devido efeitos colaterais importantes, como nefro toxicidade e/ou ototoxicidade (JOHNSTON; TOBIAS, 2017, BARBOSA et. al., 2010, SIBAE et. al., 2009)

(3) Manejo dietético: A restrição proteica deve ser ponderada para profilaxia da encefalopatia hepática, porém a quando prescrita de forma incorreta pode induzir ou agravar o estado de subnutrição, piorar as funções hepáticas para a síntese proteica, e resultar em balanço calórico e nitrogenado negativos (BRUNETTO et. al., 2007) como é discutido na sessão de nutrição.

- Tratamento dos sinais clínicos – convulsões

Quando o paciente apresenta sinais de EH, medidas agressivas para estabilizar e reverter os fatores precipitantes devem ser priorizadas (SIBAE et. al., 2009). No entanto, a terapia anticonvulsionante deve ser instituída se necessário. Em humanos, a administração de flumazenil (0,02mg/kg/iv) pode reverter comas induzidos por EH, porém nenhum estudo similar foi realizado em pacientes veterinários (BERENT; WEISSE, 2010). A terapia para controle da pressão intracraniana (PIC) deve ser considerada devido a associação entre EH e edema cerebral em humanos ou decorrente de sucessivas convulsões, como por exemplo elevação da cabeceira e diuréticos osmóticos (p.ex. manitol) (BARBOSA et. al., 2018, JOHNSTON; TOBIAS, 2017, BERENT; WEISSE, 2010). Convulsões não decorrentes de hipoglicemia podem ser tratadas com benzodiazepínicos. O uso do midazolam deve ser preferível ao uso do Diazepam, pois esse contém agentes que requerem metabolização hepática. No entanto, BERENT; WEISSE, 2010 acreditam que o diazepam deve ser a primeira escolha em animais com desvio porto sistêmico devido aos efeitos imediatos, porém deve ser evitado nas demais hepatopatias. Uma alternativa inclui o propofol, que pode ser utilizado em bolus como terapia inicial. O fenobarbital demora 30 minutos para atingir concentração terapêutica devido à baixa solubilidade lipídica e não é recomendado como protocolo inicial (PLATT, 2000). Se as convulsões persistirem deve-se preferencialmente iniciar a infusão contínua de propofol, uma vez que é um agente anestésico de ação curta, de rápida redistribuição e sua eliminação também se dá por mecanismos extra-hepáticos, sendo então a droga de escolha para hepatopatas (BERENT; WEISSE, 2010). Depois do controle das convulsões, deve-se realizar manutenção da terapia com fenobarbital, brometo de potássio ou levetiracetam (keppra®) segundo a tabela 6 (FRYER et. al., 2011, PLATT, 2000, BERENT; WEISSE, 2010).

TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

	Medicações e doses
TRATAMENTO BASEADO NA HIPÓTESE DA AMONIA	(1) Uso de dissacarídeos - Lactulose: 0,5-1,0ml/kg/TID ou QID por VO - Enema com água morna ou solução 30% de lactulose 5 – 10 ml/kg (2) Antibioticoterapia - Metronidazol: 7,5mg/kg/BID por VO ou IV - Ampicilina: 22mg/kg/TID por IV - Neomicina: 22mg/kg/TID por VO (3) Manejo dietético - Restrição proteica
CONTROLE DAS CONVULSÕES	Midazolam: 0,1-0,3mg/kg IM ou IV Diazepam: 0,5-1mg/kg IM ou IV Propofol: Bolus: 5 mg/kg IV CRI: 0,1mg/Kg/min IV Fenobarbital: 2-4mg/kg IV ou VO Brometo de potássio: 30mg/kg IV ou VO Levetiracetam (keppra®): 7-20mg/kg VO
CONTROLE DA PIC	Manitol: 0,5-1,0g/kg bolus IV em 20-30 min

Tabela 6: Tratamento da encefalopatia hepática: O tratamento da encefalopatia hepática consiste em tentar estabilizar o paciente e conseqüentemente reverter ou atenuar os fatores precipitantes, tentar reduzir a produção de amônia, iniciar terapia anticonvulsivante caso necessário e controlar a pressão intracraniana (PIC). A tabela demonstra as medicações e doses que deve ser utilizado em cães hepatopatas. IV: via intravenosa; VO: via oral; CRI: infusão contínua; IM: via intramuscular.

ÚLCERA GASTROINTESTINAL

A principal complicação gastrointestinal no paciente hepático é o aparecimento de úlceras gastrintestinais decorrentes da hipertensão portal (SHIBAYAMA; NAKATA, 1985). O sistema portal é uma rede venosa de baixa pressão. A pressão no sistema portal (ΔP), como em outros vasos, é o resultado da interação entre o volume de fluxo sanguíneo (Q) e a resistência vascular (R) que se opõe a esse fluxo. Representada pela lei de Ohm: $\Delta P = Q \times R$ (SCHMIDT, SUTER, 1980; SARTOR; MAMPRIM, 2014). A diferença de pressão entre a artéria porto-sistêmica e a veia porto-sistêmica é de aproximadamente 5mmHg em humanos. A resistência vascular intra-hepática e o fluxo sanguíneo venoso portal aumentados alteram esse gradiente, caracterizando a hipertensão portal (HP). Desta forma, o termo hipertensão portal designa uma síndrome clínica caracterizada pelo aumento mantido na pressão venosa portal em níveis acima dos fisiológicos (KIAMANESH; RUMLEY; MOITRAS, 2013, SHIBAYAMA; NAKATA, 1985).

O aumento da resistência é a condição fisiopatológica inicial mais comum da HP e pode ser classificada de acordo com o local de obstrução ao fluxo em: pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática. A resistência vascular no fígado pode resultar de vários fatores: fibrose hepática, presença de nódulos regenerativos, depósitos de colágeno no espaço de Disse, disfunção endotelial, desequilíbrio entre vasoconstritores endógeno (isto é, noradrenalina, tromboxano A, endotelina I, angiotensina II e leucotrienos) e vasodilatadores endógeno (nítrosos óxido) e contração dos miofibroblastos porta e septal e células musculares lisas. (DIB, OBERTI, CALES, 2006; BERZIGOTTI et. al., 2013)

Como o gradiente de pressão entre a veia porta e a veia hepática aumenta, há o desenvolvimento da circulação portal colateral que desvia o sangue da circulação portal direto para a circulação sistêmica sem passar pelo fígado (shunt adquirido) e de varizes gastresofágica e hemorroidárias devido a congestão. Essas alterações se desenvolvem para descomprimir o sistema do portal. Complicações da hipertensão portal incluem sangramento transoperatório de colaterais intra-abdominais, formação de ascites e efusões pleurais e hemorragia gastrointestinal por expansão e ruptura de varizes. Além disso, a estase sanguínea decorrente da congestão venosa dificulta a oxigenação e

consequentemente a renovação dos enterócitos, ocasionando a formação de úlceras (DIB, OBERTI, CALES, 2006; WIKLUND, 2004, SARTOR; MAMPRIM, 2014).

Em cães, a hipertensão venosa portal produz estase vascular e congestão venosa aumentando o risco de ulceração gastrointestinal, particularmente em conjunto com outros fatores de risco, como anorexia e uso de drogas anti-inflamatórias (NELSON; COUTO, 2006). A ulceração relacionada a hipertensão portal no cão é tipicamente duodenal, embora o sangramento varizes esofágicas, semelhantes às relatadas em humanos, é ocasionalmente observado (BERTOLIN, 2010).

A pressão na veia porta pode variar fisiologicamente, diminuindo em situações de exercícios, jejum e diante da utilização de algumas drogas, como agentes anestésicos. Porém essa variação é pequena, pois um fígado normal é capaz de aceitar um aumento do fluxo sanguíneo, levando a apenas um pequeno aumento na pressão portal. Cães saudáveis podem tolerar aumento de três vezes no fluxo sanguíneo portal hepático sem que ocorra HP (MATHEWS, BUNCH, 2005; SCHMIDT, SUTER, 1980). A fim de evitar as variações fisiológicas é importante que a mensuração da pressão portal seja realizada de maneira padronizada, com o paciente em jejum (mínimo de oito horas) em repouso por pelo menos quinze minutos, posicionado em decúbito dorsal ou lateral (ALVEZ et. al., 2003).

Os primeiros métodos descritos para a mensuração da pressão no sistema portal foram técnicas invasivas através da utilização de cateteres intravenosos, com os quais, a pressão na veia porta podia ser aferida diretamente ou, indiretamente, como por exemplo através da cateterização de uma veia hepática, (MATHEWS, BUNCH, 2005; SCHMIDT, SUTER, 1980). Atualmente o método mais utilizado no diagnóstico de HP é a ultrassonografia Doppler. Através desta técnica é possível mensurar, de maneira não invasiva e inócua ao paciente, a velocidade, o volume e a direção do fluxo sanguíneo na veia porta, além de diagnosticar a presença de shunts (ALVEZ et. al., 2003, SARTOR; MAMPRIM, 2014).). A ultrassonografia Doppler é recomendada como exame na avaliação inicial de pacientes hepatopatas, sendo amplamente utilizada no planejamento terapêutico e acompanhamento do paciente com HP na medicina (ALVEZ et. al., 2003, SARTOR; MAMPRIM, 2014).

Tratamento da hipertensão portal consiste no tratamento específico da doença base, sendo essa a medida mais eficaz. No entanto, deve-se realizar medicação suporte como fármacos para controle do pH gástrico e cito protetores (tabela 7). A antibioticoprofilaxia é indicada nos animais com sinais de hemorragia no trato gastrointestinal. Além disso, anti-inflamatórios devem ser usados com cautela em cães com hipertensão portal. Também deve-se atentar para a identificação e correção de possíveis distúrbios de coagulação que possam contribuir para as hemorragias gastrointestinais (tabela 7) (JOHNSTON; TOBIAS, 2017, NELSON; COUTO, 2006).

TRATAMENTO SUPORTE PARA ÚLCERA GASTROINTESTINAL NOS HEPATOPATAS

	FÁRMACO E DOSE
ANTIÁCIDOS	Antagonista dos receptores de H2 histamina Ranitidina 2mg/kg/BID por VO ou SC Famotidina 0,5-1mg/kg/BID por VO ou IV Inibidores da bomba de próton Omeprazol 0,5-1mg/kg/SID por VO ou IV
PROTETORES DE MUCOSA	Sucralfato 0,5-1g/animal/TID por VO
ANTIBIOTICOPROFILAXIA	Metronidazol 7,5mg/kg/BID por VO ou IV
CORREÇÃO DE POSSÍVEL COAGULOPATIA	Ver tratamento em distúrbios de coagulação

Tabela 7: Tratamento suporte para úlcera gastrointestinal: o tratamento para úlceras gastrointestinais e consiste na utilização de fármacos para controle do pH gástrico (antiácidos) e citoprotetores (protetores de mucosa). A antibioticoprofilaxia é indicada nos animais com sinais de hemorragia no trato gastrointestinal. Também deve-se atentar para a identificação e correção de possíveis distúrbios de coagulação que possam contribuir para as hemorragias gastrointestinais. As medicações e doses utilizadas em cães está descrita na tabela. IV: via intravenosa; VO: via oral; SC: via subcutânea.

CUIDADOS ANESTÉSICOS

O fígado é um dos órgãos que necessitam de grande requerimento sanguíneo. Cerca de 20% do débito cardíaco é administrado ao fígado. Setenta por cento do seu suprimento de sangue vem da portal veia e 30% do suprimento sanguíneo da artéria hepática, que fornece a maior parte de suas necessidades de oxigênio. Considerando esses fatos, o fluxo sanguíneo adequado e fornecimento de oxigênio durante a anestesia geral é crucial para reduzir mais danos aos hepatócitos (GREENE, MARKS, 2007).

Além disso, o fígado é responsável pelo metabolismo e biotransformação da maioria das substâncias no organismo, tanto endógenas quanto exógenas. O metabolismo hepático ocorre através de duas vias: fase 1, biotransformação através do sistema do citocromo P450 (que requer liberação de oxigênio via perfusão hepática); e fase 2, conjugação com glicuronídeos. O primeiro é diminuído na doença do fígado; o segundo é relativamente poupado quando a disfunção começa (KIAMANESH et.al., 2013, HOYUMPA, SCHENKER, 1991). Deve-se prever que anestésicos e demais medicações tenham uma meia-vida mais longa e até efeitos tóxicos em pacientes com doença hepática sendo, portanto, necessário ajuste nas doses dos medicamentos (KIAMANESH et.al., 2013, WEIL, 2009, JOHNSTON; TOBIAS, 2017, NELSON; COUTO, 2006, PRESCOTT ET.AL., 1975; HOWDEN, BIRNIE, BRODIA, 1989).

Para minimizar mais danos hepáticos, técnicas e drogas que suportam a função hepática, incluindo o fluxo sanguíneo de órgãos vitais e aporte de oxigênio, devem ser utilizadas (GREENE, MARKS, 2007). Drogas anestésicas que têm meia-vida curta, dependem de algum mecanismo além do metabolismo hepático para a sua eliminação, e/ou são passíveis de terem seus efeitos revertidos; devem ser consideradas ao formular o plano anestésico (GREENE, MARKS, 2007, KIAMANESH et.al., 2013, WEIL, 2009). Os níveis normais de dióxido de carbono arterial devem ser mantidos, porque tanto a hipoventilação quanto a hiperventilação pode resultar numa diminuição do fluxo sanguíneo hepático.

O fígado é o local primário da síntese proteica plasmática. Os valores séricos de albumina são um dos melhores indicadores da função hepática (HULSHOFF et. al, 2013). A albumina é muito importante no que diz respeito à anestesia. Muitos agentes anestésicos ligam-se às proteínas plasmáticas para

que o medicamento seja dividido em frações ativas e inativas. Se a albumina plasmática é baixa, isso permitirá uma maior concentração do componente ativo e, portanto, uma maior resposta do paciente aquele fármaco. Se a hipoalbuminemia e hipoproteïnemia estão presentes, deve-se evitar medicamentos com alta ligação proteica ou estar ciente de que pode resultar em uma maior concentração da droga ativa (DELCO et. al., 2005, KIAMANESH et.al., 2013, WEIL, 2009).

Medicação pré-anestésica

Fenotiazínicos: Acepromazina tem um efeito de longa duração em animais hípidos e sua eliminação é intensamente dependente do fígado, podendo-se esperar que suas ações sejam prolongadas em um paciente hepatopata. Deve então ser evitada em paciente com alterações hepáticas de moderada a severa (WEIL, 2009).

Alfa-2-adrenergicos: Agentes alfa-2 como xilazina ou dexmedetomidina podem comprometer o fluxo sanguíneo de órgãos vitais e conseqüentemente a oxigenação desses órgãos. Seu uso deve ser limitado a animais com doença hepática leve ou a uma necessidade de sedação profunda (GREENE, MARKS, 2007; WEIL, 2009).

Benzodiazepínicos: Alguns veterinários consideram os benzodiazepínicos podem exacerbar sinais da encefalopatia hepática em pacientes com doença hepática e evitam seu uso. Outros os consideram úteis e apropriados escolha para pacientes com doença leve a moderada, principalmente em animais com desvio porto-sistêmico (BERENT; WEISSE, 2010). Uma vantagem desse grupo é a possibilidade de reversão com flumazenil, visto que suas qualidades sedativas podem ser exageradas e presente por um período prolongado em um paciente com doença hepática (KIAMANESH et.al., 2013, WEIL, 2009).

Opioides: Opioides, embora dependentes do fígado para o metabolismo (metabolização por glucuronidação no fígado), tendem a ser uma boa escolha para pacientes com doença hepática. Animais com disfunção hepática significativa podem ter uma resposta sedativa exagerada à administração de opiáceos. Os opioides fornecem analgesia, uma necessidade fundamental para bom atendimento ao paciente, e pode

ser revertida por antagonistas como naloxona ou naltrexona, se necessário. Escolhas de opiáceos comuns para administração pré-operatória ou pré-operatória: morfina, hidromorfona, oximorfona, buprenorfina, fentanil e butorfanol. A seleção de opioides deve ser baseada nas necessidades analgésicas do paciente, duração desejada do efeito e via de administração (KIAMANESH et.al., 2013, WEIL, 2009).

Indução

Em geral, uma dose mínima de agente de indução deve ser usada para minimizar o efeito hemodinâmico negativo do agente no fluxo sanguíneo hepático. Evitar grandes doses cumulativas de drogas que dependem do fígado para remoção final do corpo é uma política sensata. Os tiobarbitúricos devem ser evitados em pacientes hepatopatas.

Propofol: Propofol, um não-barbiturato, agente anestésico de ação curta deve ser considerado uma droga de escolha para animais com doença hepática, sua rápida redistribuição após a injeção é útil para seus efeitos anestésicos. Além disso, o propofol também é eliminado do corpo por mecanismos extra-hepática. No entanto, deve-se atentar que agentes anestésicos vasodilatadores como o propofol causam hipotensão e podem reduzir o fluxo sanguíneo hepático e o consumo de oxigênio hepático (KIAMANESH et.al., 2013).

Etomidato: O etomidato, um anestésico imidazólico, pode ser usado em pacientes com doença hepática, porque tem redistribuição rápida. É metabolizado pelo sistema de microenzimas hepáticas e esterases plasmáticas, mas é eliminado do organismo mais rapidamente que o tiopental. Pode produzir espasmos e atividade muscular que pode ser minimizada com administração de benzodiazepínicos (WEIL, 2009, KIAMANESH et.al., 2013).

Cetamina: Cetamina, um dissociativo anestésico, é fortemente metabolizado pelo fígado em cães e, portanto a recuperação prolongada pode ocorrer em pacientes com doença hepática. Uma dose única, em bolus, é adequada para pacientes com doença hepática leve ou moderada, a menos que tenham um histórico de convulsões (GREENE, MARKS, 2007; WEIL, 2009).

Manutenção

Anestésicos inalatórios tendem a ser os mais convenientes escolha para manter a anestesia geral, sendo que também são utilizados para induzir a anestesia, se necessário (GREENE, MARKS, 2007, KIAMANESH et.al., 2013, WEIL, 2009). O halotano deve ser evitado, mas tanto o isoflurano quanto o sevoflurano são uma escolha para pacientes com doença hepática. Porém, deve-se atentar que agentes anestésicos vasodilatadores como anestésicos inalatórios causam hipotensão e podem reduzir o fluxo sanguíneo hepático e o consumo de oxigênio hepático (GATECEL et. al., 2003). O halotano tem demonstrado ter potenciais efeitos hepatotóxicos em cães, o qual resulta em um aumento significativo da atividade das enzimas hepáticas séricas por até 2 semanas após a anestesia em cães saudáveis comparado com cães que foram anestesiados com isoflurano e sevoflurano (TOPAL et. al., 2003).

PLANO ANESTÉSICO SIMPLIFICADO PARA CÃES HEPATOPATAS

MEDICAÇÕES E DOSES	
MEDICAÇÃO PRÉ ANESTÉSICA	Opioides isolados Morfina: 0,1-1mg/kg IM ou IV Butorfanol: 0,2-0,3 mg/kg IM ou IV * A seleção de opioides deve ser baseada necessidades analgésicas do paciente, duração desejada do efeito e via de administração
INDUÇÃO	Propofol 5mg/kg IV Indução com isoflurano e sevoflurano (máscara).
MANUTENÇÃO	Isoflurano ou sevoflurano

Tabela 8: Plano anestésico simplificado para cães hepatopatas. As medicações e doses utilizadas para medicação pré anestésica, indução e manutenção estão descritas na tabela. IV:via intra venosa; IM: via intra muscular.

DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO

Os fatores de coagulação estão presentes no plasma em uma concentração bem pequena (mcg/ml) e são na maioria proteases. Esses fatores são ativados predominantemente pela exposição da tromboplastina tecidual a micropartículas circulante, o que estimula as células endoteliais e ou fibroblastos extra vascular (TRIPODI, MANNUCCI, 2011). Depois da ativação com produção de pequena quantidade de trombina, os fatores de coagulação são posteriormente ativados pelo feedback de loops de amplificação para realçar o estímulo inicial. O evento culminante da ativação dos fatores de coagulação é a conversão do fibrinogênio em fibrina e a formação de um estável coágulo de fibrina e plaquetas para ocluir o fluxo sanguíneo do vaso lesado (THRALL et. al., 2014).

O esquema de ativação e amplificação da homeostase tradicionalmente é dividida em intrínseca, extrínseca e via comum. Esse esquema sugere duas vias de ativação: pela exposição da tromboplastina tecidual (extrínseca) ou pela ativação decorrente do contato da membrana basal e colágeno (ou outra superfície com carga negativa - intrínseca) (TRIPODI, MANNUCCI, 2011; THRALL et. al., 2014). No entanto, os resultados da avaliação cinética individual dos fatores de coagulação sugerem um esquema no qual a ativação inicial pela tromboplastina tecidual gera pequenas quantidades de trombina, na qual é então amplificada pela ativação das vias intrínseca, extrínseca e via comum. Importante nesse loop é a ativação dos fatores VII, XI e os aceleradores (fatores V e VIII) pela trombina (fator IIa). Isso implica que a ativação por contato não contribuí significadamente para a ativação dos fatores de coagulação e, que a via intrínseca funciona como um amplificador depois da geração inicial de trombina pela tromboplastina tecidual (figura 3) (THRALL et. al., 2014).

Além dos fatores de coagulação, as plaquetas também são cruciais para a hemóstase: provem uma superfície para a formação de trombina e são responsáveis pela cessação inicial e temporária do fluxo sanguíneo. A trombina (fator IIa) é um forte agonista para a ativação das plaquetas, essas aderem ao colágeno na membrana basal e estroma extra vascular, além disso são capazes de aderir umas nas outras. Os fatores de coagulação garantem a formação de fibrina, que é necessária para a estabilização do plug de plaquetas. A atividade

alterada dos fatores de coagulação ou a ausência desses fatores provocara um retardamento da formação da fibrina (THRALL et. al., 2014).

As proteínas anticoagulantes regulam a cascata de coagulação pela inibição das proteínas pro coagulantes da via intrínseca, extrínseca e via comum. Isso garante que a ativação da coagulação não exceda a necessidade imediata por homeostase no local da lesão. Essas proteínas anticoagulantes estão em balanço com as procuagulantes, sendo que a deficiência dos fatores anticoagulante pode resultar em trombose (THRALL et. al., 2014).

ATIVAÇÃO E AMPLIFICAÇÃO DA HOMEOSTASE: VIA INTRÍSECA, EXTRÍNSECA E COMUM

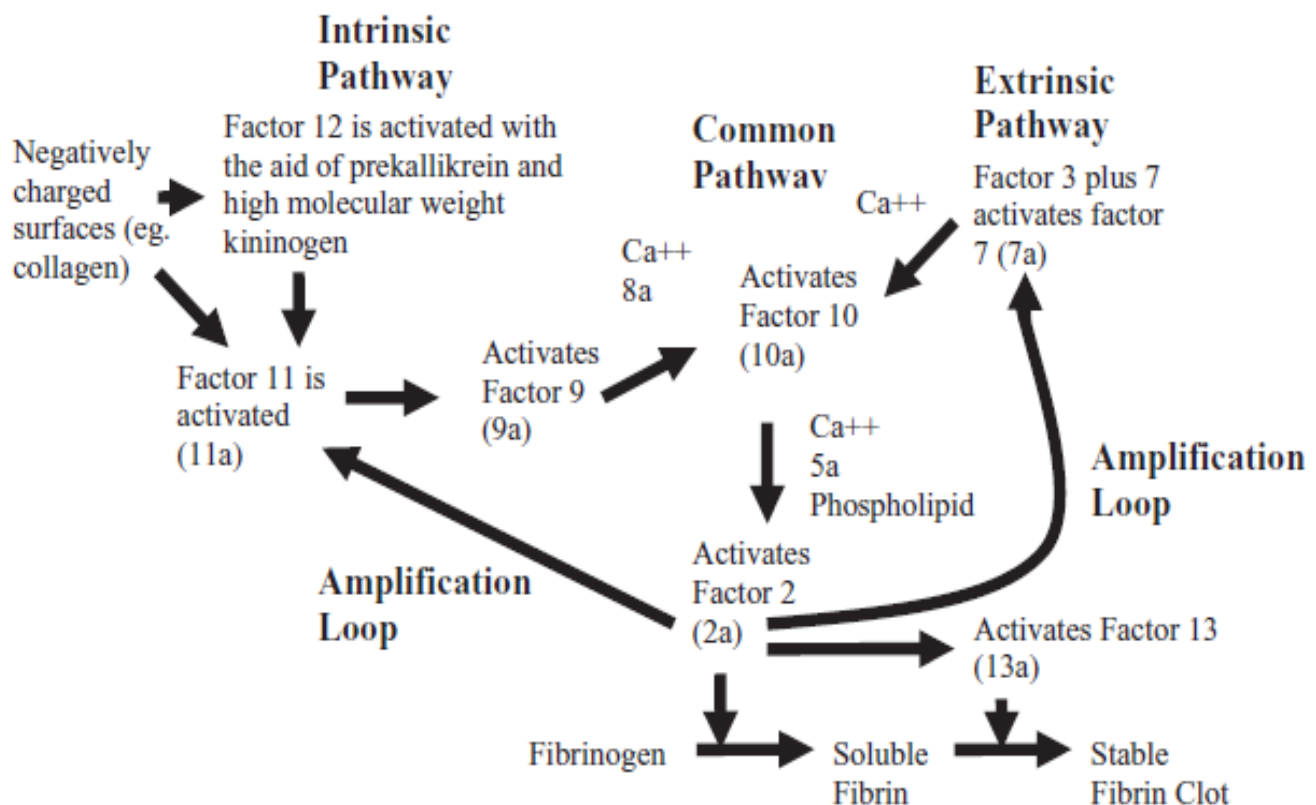


Figura 3: Ativação e amplificação da homeostase: via intrínseca, extrínseca e comum. Esse esquema sugere duas vias de ativação: pela exposição da tromboplastina tecidual (extrínseca) ou pela ativação decorrente do contato da membrana basal e colágeno (ou outra superfície com carga negativa - intrínseca). A ativação inicial pela tromboplastina tecidual gera pequenas quantidades de trombina, na qual é então amplificada pela ativação das vias intrínseca, extrínseca e via comum. Importante nesse loop é a ativação dos fatores VII, XI e os aceleradores (fatores V e VIII) pela trombina (fator IIa). Fonte: Thrall et. al. (2014)

A coagulopatia na doença hepática está diretamente ligada à função hepática, visto que as células parenquimatosas produzem a maioria dos fatores de coagulação e de sistemas fibrinolíticos. Fígado é o local de síntese do fibrinogênio, fatores II, V, VII, IX, XI, XII e XIII (KELLY, SUMMERFIELD; 1987). O fator VIII é sintetizado principalmente pelas células endoteliais sinusoidais e em pequenas quantidades também é liberado pelas células endoteliais do rim, baço, pulmões e cérebro (WION et. al., 1985; HOLLSTELLE et. al., 2004). A doença hepática resulta em distúrbios complexos e variados da hemostasia. O espectro de defeitos pode incluir síntese de fatores prejudicada, deficiência de vitamina K, hiperfibrinólise, trombocitopenia/trombopatia e até mesmo hipercoagulabilidade ou coagulação intravascular disseminada (CID) (KAVANAGH, SHAW, WEBSTER, 2011). Por causa da grande capacidade de reserva do fígado, a síntese de fator diminuído ocorre apenas com a massa hepática funcional significativamente diminuída (> 70%), com o fVII apresentando redução mais precoce (KUJOVICH, 2005).

Deficiência de vitamina K

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel, produzida pelas bactérias do cólon através vitamina K1 ingerida, a absorção gastrointestinal é aumentada pela gordura e pelos sais biliares. A vitamina K é necessária para a ativação dos fatores II, VII, IX e X, bem como para a síntese das proteínas C e S (PRATER, 2000) Para que os fatores II, VII, IX, X, proteínas C e S se tornem ativos é necessário que ocorra a gama carboxilação do ácido glutâmico, possibilitando assim a adesão dessas proteínas aos fosfolípidos de superfície, acelerando o processo de coagulação (BLANN, LANDRAY, 2002). A vitamina K em forma reduzida (KH₂) atua como cofator essencial para o processo da gama carboxilação dos fatores de coagulação. Neste processo, a KH₂ é oxidada a epóxi-vitamina K e a seguir retorna a KH₂ pela ação de duas redutases, completando o ciclo da vitamina K (KLACK, CARVALHO, 2006).

Uma deficiência absoluta ou relativa de vitamina K ocorre em várias condições: insuficiência alimentar (rara), antibióticos orais de amplo espectro podem inibir a síntese de vitamina K, a diminuição da absorção pode resultar em doença gastrointestinal grave, insuficiência pancreática, obstrução biliar ou, como aqui descrito, na doença hepática (PRATER, 2000). A deficiência resulta em

hemostasia secundária desordenada. O prolongamento do TP ocorre primeiro, refletindo a meia-vida curta do fVII (4 a 6 horas). Prolongamento do TTPA segue quando outros fatores são esgotados (aproximadamente 2 dias). A contagem de plaquetas é geralmente normal, mas pode ser diminuída como resultado do consumo relacionado à hemorragia (PRATER, 2000).

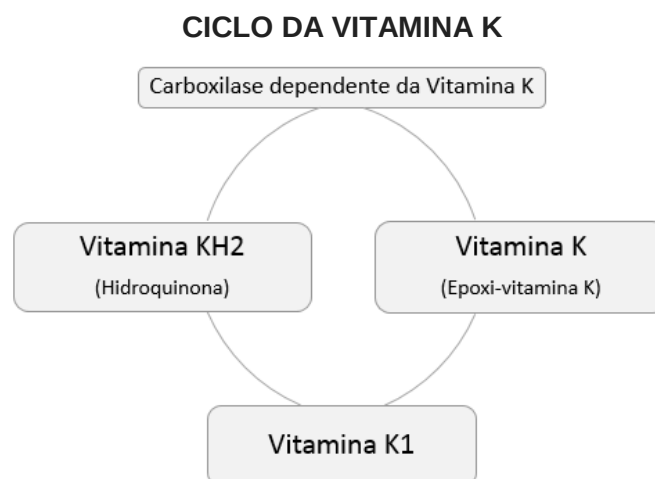


Figura 4: Ciclo da vitamina K. A vitamina K em forma reduzida (KH₂) atua como co-fator essencial para o processo da gama carboxilação dos fatores de coagulação. Neste processo, a KH₂ é oxidada a epóxi-vitamina K e a seguir retorna a KH₂ pela ação de duas redutases, completando o ciclo da vitamina K. Adaptado de KLACK, CARVALHO (2006).

Trombocitopenia/trombopatia

Em condições normais, as plaquetas têm uma dupla função: aderem às paredes dos vasos danificados através de uma interação com o fator de von Willebrand, promovendo assim a agregação e, finalmente, a formação do tampão hemostático primário; as plaquetas também provêm uma superfície para a formação de trombina (THRALL et. al., 2014). Muitos pacientes com doença hepática podem apresentar trombocitopenia que pode ser um fator contribuinte para a perturbação da coagulação nos hepatopatas. A patogênese da trombocitopenia inclui o sequestro esplênico na hipertensão portal, a produção plaquetária prejudicada e o consumo de plaquetas mediado pela trombina (MARDER et. al., 2006). O sangramento como resultado de trombocitopenia isolada é incomum nas doenças crônicas do fígado, a menos que seja grave ou esteja associado a anormalidades da coagulação. O fator de von Willebrand é marcadamente elevado no sangue de pacientes com doença hepática, o que pode

compensar algum defeito na função e, em certa medida, da contagem de plaquetária (MARDER et. al., 2006). Além disso, uma contagem de plaquetas tão baixa quanto 60×10^9 por litro ($150 - 450 \times 10^9/L$) em pacientes humanos com cirrose geralmente é suficiente para preservar a geração de trombina em um nível equivalente ao limite inferior do valor de referência (TRIPODI et. al, 2006).

Hiperfibrinólise

A fibrinólise é um mecanismo altamente regulado que, na deposição de fibrina dentro do sistema vascular, converte a pró enzima plasminogênio na enzima ativa plasmina, que por sua vez degrada a fibrina. Em condições normais, a conversão plasminogênio -plasmina é regulada por ativadores e inibidores (TRIPODI et. al., 2011) - figura 5. Qualquer perturbação de este equilíbrio pode resultar em hiperfibrinólise, que aumenta o risco de hemorragia, ou hipofibrinólise, o que aumenta o risco de trombose. A hiperfibrinólise plasmática foi relatada em pacientes com doença hepática crônica, mas seu mecanismo e papel no sangramento ainda é debatido (CALDWELL, HOFFMAN, LISMAN; 2006). A incerteza baseia-se principalmente na falta de testes laboratoriais para sua avaliação, porque a maioria observações baseiam-se na medição dos componentes individuais do sistema, em vez de sobre a atividade global resultante da ação dos profibrinolíticos e antifibrinolíticos (TRIPODI et. al., 2011). A cirrose tem sido associada a alterações favorecendo a hiperfibrinólise, como aumento dos níveis de t-PA e redução dos níveis de plasmina inibidor e TAFI, mas também com mudanças favorecendo hipofibrinólise, como níveis reduzidos de plasminogênio e aumento dos níveis de PAI (TRIPODI et. al., 2011).

ATIVAÇÃO E INIBIÇÃO DA FIBRINÓLISE

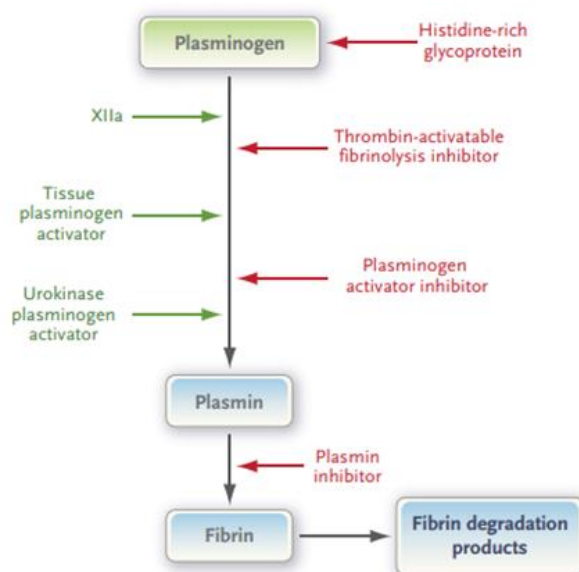


Figura 5: Ativação e inibição da fibrinólise. As setas verdes e vermelhas representam substâncias ativadoras e inibidoras da fibrinólise, respectivamente (TRIPODI et. al., 2011).

Hipercoagulabilidade/CID

Apesar das evidências clínicas de aumento da tendência ao sangramento pacientes cirróticos muitos fatos indicam a local e sistêmica hipercoagulabilidade levando a trombose (NORTHUP, 2009). A geração de trombina in vivo e in vitro é inibida pela trombomodulina. Quando a trombomodulina é adicionada no plasma de indivíduos saudáveis, há a efetiva redução da geração de trombina, porém é muito menos eficaz quando adicionado ao plasma de pacientes com doença hepática crônica (TRIPODI et. al., 2009). Isso indica que em tais pacientes, o plasma é parcialmente resistente à anticoagulação mediada por trombomodulina. A resistência é provavelmente o resultado de duas alterações tipicamente encontrado em pacientes com doença hepática (TRIPODI et. al., 2009): aumento acentuado do plasma níveis de fator VIII (um dos fatores mais potentes para geração de trombina e concomitante diminuição dos níveis de proteína C (um dos mais potentes anticoagulantes responsáveis pela redução da geração de trombina (DAHLBÄCK, 2004). Embora a proteína C seja reduzida devido à capacidade de síntese prejudicada do fígado, os níveis aumentados de fator VIII são provavelmente explicados pela diminuição da depuração mediada por dois mecanismos, um envolvendo o fator de von Willebrand, e o outro a proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (HOLLESTELLE et.

al., 2004). O fator de von Willebrand se liga ao fator VIII e o protege da clivagem por proteases do plasma e de depuração prematura. Os receptores de lipoproteínas de baixa densidade medeiam a captação celular e degradação subsequente do fator VIII, esses receptores são expressos inadequadamente em pacientes com doença hepática crônica (HOLLESTELLE et. al., 2004) e, em conjunto com altos níveis do fator von Willebrand, pode ajudar a sustentar a altos níveis plasmáticos de fator VIII (TRIPODI et. al., 2011).

O estado hemostático em doentes com doença hepática grave não deve ser considerado como condição intrinsecamente pró ou anticoagulante, mas sim como um estado de capacidade reduzida para manter o equilíbrio hemostático frágil (TRIPODI et. al, 2005). A hemorragia espontânea associada à hepatopatia é infrequente, mas o sangramento é comum em resposta a um desafio hemostático, como cirurgia, biópsia hepática ou ulceração gastrointestinal (WEBSTER, 2005) sendo portanto, uma capacidade frágil do sistema de coagulação em tolerar ou recuperar de um insulto, facilmente inclinado para um estado que favorece a hemorragia ou trombose menos frequente (MONROES, HOFFMAN, 2009). Essa situação tem sido chamada na literatura como “teoria das margens estreitas” (Soc. Bras. Hepatologia, 2018).

Além dos diversos distúrbios descritos acima encontrados nos hepatopatas, comorbidades como infecções bacterianas podem ocasionar o “Efeito heparina-like”. Infecções bacterianas têm sido associadas a um risco aumentado de sangramento recorrente precoce em pacientes humanos. Recentemente, o papel das substâncias semelhantes à heparina foi estudado em pacientes humanos com doença hepática e infecção bacteriana. Os heparinóides endógenos contribuem para a coagulopatia em pacientes com doença hepática, provavelmente devido ao aumento da liberação de heparinóides do endotélio em resposta a endotoxinas bacterianas. A terapia com antibióticos deve ser estabelecida para prevenção de infecção durante quadros de hemorragia gastrointestinal, e essa abordagem reduz a taxa de ressangramento e a mortalidade (MONTALTO et. al., 2002).

O diagnóstico laboratorial dos diversos distúrbios descritos acima é desafiador. A avaliação do sistema de coagulação é feita inicialmente pelo coagulograma, que consiste num conjunto de exames: contagem plaquetária, tempo de protrombina (TP); tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e, dosagem de fibrinogênio. A avaliação laboratorial da hemostasia primária é determinada por meio da contagem plaquetária, já a averiguação de possíveis alterações da hemostasia secundária é realizada através do TP, TTPA e dosagem de fibrinogênio (THRALL et. al., 2014).

O TP avalia as via extrínseca e comum da coagulação. É dependente da integridade dos fatores VII, V, II, e X. O teste consiste na adição de tromboplastina (fator tecidual) e posterior mensuração do tempo de coágulo. O fator tecidual ativa o fator VII, ativando a via extrínseca, formando o complexo protrombinase ancorado pela tromboplastina, que culmina na geração de trombina. Esta atua na molécula do fibrinogênio, formando a fibrina, que será estabilizada pelo fator XIII (Ministério da saúde, 2010).

O TTPA é o teste de triagem para a avaliação dos fatores das vias intrínseca e comum da coagulação. Detecta as deficiências dos fatores VIII, IX, XI e XII. É usado como teste de triagem para deficiências de fator, presença de inibidores e para monitorar o uso da heparina não fracionada. Quando uma mistura de plasma e fosfolípido (substituto da plaqueta) é recalcificada, a fibrina é formada a uma velocidade normal que depende dos fatores envolvidos na via intrínseca e na via comum. O TTPA é realizado por adição de tromboplastina parcial, a cefalina, que é uma substância carregada negativamente e um ativador da via intrínseca. O cloreto de cálcio é adicionado e o tempo necessário para formar o coágulo é medido. A tromboplastina parcial utilizada no TTPA é incapaz de ativar a via extrínseca, que requer tromboplastina completa, isto é, o fator tecidual (Ministério da saúde, 2010).

Cães com hepatopatias crônicas classicamente têm sido considerados hipocoaguláveis com base em testes de coagulação convencionais, que são caracterizados por prolongamentos no TP e TTPA, trombocitopenia e diminuição da concentração plasmática de fibrinogênio (SHIH et, al, 2007; PRINS et.al.,2010; FAVIER et, al., 2013). Nas hepatopatias agudas, os tempos de coagulação prolongados e a hipofibrinogenemia também são mais comumente observados e

estão correlacionados com menores taxas de sobrevivência (KAVANAGH, SHAW, WEBSTER; 2011). Entre os cães com doença hepática, 50% e 75% tiveram TP e TTPA anormais, respectivamente (WEBSTER, 2005). A prevalência de trombocitopenia é de 0% a 10% em cães, e a contagem de plaquetas foi significativamente menor em cães com hepatite crônica e cirrose do que naqueles com outras hepatopatias (PRINS et. al., 2011). Já FRY e colaboradores (2017), observaram que 40% dos cães com doença hepática crônica (n=20) tiveram valores de TP acima dos valores de referência para a espécie, 36% com TTPA acima dos valores de referência, 47% com trombocitopenia e 33% desses cães apresentando hipofibrinogenemia. A hipofibrinogenemia grave é incomum, assim como a coagulação intravascular disseminada (PRINS et. al., 2011). Por causa dos defeitos hemostáticos semelhantes e do padrão de anomalias laboratoriais, distinguir a coagulação intravascular disseminada da coagulopatia hepática pode ser um desafio; os níveis de fibrinogênio tendem a ser mais baixos na coagulação intravascular disseminada em comparação com a doença hepática (KUJOVICH, 2005).

Apesar das evidentes alterações no coagulograma de cães com alteração hepática, deve-se considerar que na insuficiência hepática, uma redução nos níveis das proteínas pró e anticoagulantes sintetizadas pelo fígado não prejudica a geração de trombina até que sua concentração seja bastante baixa. Os resultados dos testes de geração de trombina realizados em cirróticos humanos eram indistinguíveis dos indivíduos saudáveis nas mesmas condições experimentais, desde que os níveis de plaquetas fossem superiores a $60 \times 10^9 / l$ (TRIPODI et. al., 2006). Sendo assim, uma vez que os testes de PT e TTPA estão refletindo a geração de trombina e são menos sensíveis para refletir a inibição dos anticoagulantes mediados pela trombina; eles são testes mais adequados para investigar alterações dos fatores de coagulação congênitas ou induzidas por warfarina, mas não para explorar as deficiências adquiridas de pró-coagulantes e anticoagulantes. Por esse motivo, o TP e o TTPA são indicadores ruins de sangramento em pacientes com hepatopatia crônica (DAHLBACK, 2004). Como as plaquetas contribuem para a geração de trombina, a ocorrência de trombocitopenia ou disfunção plaquetária poderia afetar a geração de trombina na cirrose hepática (BEVERS, COMFURIUS, ZWAAL, 1991).

Uma alternativa mais eficaz para avaliação do paciente hepatopata é a tromboelastografia (TEG). A TEG é um teste capaz de avaliar a formação de coágulos como um processo dinâmico, medindo o tempo e a força do coágulo, bem como a cinética de formação e lise do coágulo (MCMICHAEL, SMITH, 2011). Por muitos anos, o TEG tem sido usado na medicina humana como um teste de para avaliar a coagulação e orientar o tratamento em pacientes transplantados de fígado (MALLETT, 2015; KANG et. al, 1985). Além disso, recentemente foi demonstrado em seres humanos que o TEG pode prever tendências de sangramento e, assim, servir como um guia preciso para o uso de hemoderivados em pacientes com cirrose (DE PIETRI et. al, 2016). Em medicina veterinária, alguns estudos avaliaram o TEG em cães com doença hepática (KELLEY et. al, 2015; KELLEY et. al, 2013; MAYHEW et. al, 2013). Cães com obstrução do ducto biliar extra-hepático e desvios portossistêmicos congênitos têm parâmetros de TEG sugerindo hipercoagulabilidade (KELLEY et. al, 2013; MAYHEW et. al, 2013). Em contraste, parâmetros de TEG em cães com doença hepática aguda são compatíveis com um estado de hipocoagulabilidade ou normocoagulável. Cães com doença hepática aguda que evoluem para insuficiência hepática desenvolvem hiperfibrinolise (KELLEY et. al, 2015). Apesar do TEG ser mais eficaz em avaliar a coagulação em cães com doença hepática, este teste não é comumente disponível fora das instituições acadêmicas e, quando disponível possui alto custo, portanto não é utilizado na rotina clínica de paciente veterinários.

A correção de defeitos hemostáticos é indicada em pacientes que estão com hemorragia ativa ou que serão submetidos a um procedimento invasivo (terapia profilática). Fatores que figuram na decisão para realizar a terapia profilática de produtos sanguíneos incluem história de distúrbio de sangramento no paciente, a percepção de risco de sangramento associado ao procedimento (biopsia por aspiração versus cirurgia), a probabilidade de terapia de resgate pós-procedimento, o custo e facilidade de lidar com complicações potenciais de tratamento profilático (KAVANAGH, SHAW, WEBSTER; 2011). Embora isso seja bem-sucedido na maioria dos casos, a duração do efeito é transitória e a transfusão repetida a cada 8 a 12 horas pode ser necessária (KUJOVICH, 2005). Efeitos colaterais potenciais aos produtos sanguíneos incluem a transmissão de

agentes infecciosos, reações transfusionais relacionadas ao sistema imunológico, e sobrecarga de volume (KOR, STUBBS , GAJIC; 2010; SNOW, ARI JUTKOWITZ, BROWN, 2010). A sobrecarga de volume pode ser particularmente deletéria em pacientes com doença hepática, há literatura para apoiar a observação de que o volume sobrecarga potencializa a hipertensão portal e promove maior sangramento (ALKOZAI, LISMAN, PORTE, 2009).

O plasma fresco congelado (FFP) é a modalidade de tratamento de primeira linha para hemorragia ou sangramento iatrogênico, uma vez que fornece a mais ampla gama de fatores de coagulação e é prontamente acessível. O intervalo de dose recomendado para FFP é de 5-15 ml / kg, usando resolução de sangramento como *endpoint* (KOR, STUBBS , GAJIC; 2010; SNOW, ARI JUTKOWITZ, BROWN, 2010), não deve-se utilizar a correção dos testes de TP e TTPA devido a correlação fraca dos tempos de coagulação com a tendência ao sangramento (KAVANAGH, SHAW, WEBSTER; 2011), como já discutido anteriormente.

Crioprecipitado pode ser usado para o tratamento hipofibrinogenemia (geralmente instituída no fibrinogênio $<[2,9 \text{ mol / L}] [100 \text{ mg / dL}]$ em pessoas), e também pode ser usado para fornecer FVIII, vWF, e FXIII (DE GASPERI, CORTI, MAZZA, 2009). Vantagens de crioprecipitado incluem um volume diminuído de administração. Transfusões de plaquetas em pacientes trombocitopênicos não são tipicamente utilizadas devido à despesa e o efeito de duração muito curto, mas pode ser considerado em situações de risco de vida com plaquetas $<10,0 \times 10^9 / \text{L}$. (POORDAD, 2007). Uma nova opção de tratamento é a administração de fator recombinante VIIa (rFVIIa). Estudos em humanos mostraram que rFVIIa pode melhorar o TP (SAJJAD et.al., 2009), mas devido ao custo extremamente elevado desta terapia, é improvável que se torne uma opção viável para pacientes veterinários (KAVANAGH, SHAW, WEBSTER; 2011).

Outros estudos em pessoas sugerem que a terapia com antifibrinolítico pode ser benéfica se a hiperfibrinólise for documentada com TEG ou suspeita de sangramento tardio de superfícies mucosas após procedimentos invasivos. As terapias mais frequentemente utilizadas incluem ácido aminocapróico e ácido tranexâmico, que inibem a plasmina (DE GASPERI, CORTI, MAZZA, 2009). No entanto, ainda não há estudos utilizando esses agentes antifibrinolíticos em cães com hemorragia decorrente de doença hepática.

Como os testes de coagulação não distinguem entre deficiência de vitamina K e deficiência de fator de coagulação (KUJOVICH, 2005; PRATER, 2000) e apesar que esta seja raramente a principal causa de coagulopatia hepática, a suplementação irá excluí-la como um fator contribuinte. O tratamento inclui administração de vitamina K1: A terapia é iniciada em 2,5 a 5,0 mg / kg SC ou IM, seguido de 1,25 a 2,5 mg / kg SC ou PO q12h. A suplementação oral é preferível no paciente com absorção gastrointestinal adequada. A correção dos defeitos da coagulação ocorre de 8 a 12 horas após o início da terapia com vitamina K. A terapia com vitamina K1 deve ser mantida até a doença subjacente tenha sido suficientemente resolvida. Independentemente da duração do tratamento, o TP deve ser repetido 2 dias após a interrupção. Se for prolongada, a terapia deve ser reinstituída por mais 2 semanas e a TP novamente reavaliado após a descontinuação (JOHNSTON; TOBIAS, 2017; KLACK, CARVALHO, 2006).

TRATAMENTO DAS COAGULOPATIAS DOS HEPATOPATAS

	Produto/medicação e dose
Produtos sanguíneos	Plasma Fresco Congelado 5-15 ml / kg Crio precipitado 10ml/kg Concentrado de Plaquetas 1 bolsa/10Kg
Antifibrinolíticos	Ácido tranexâmico 5-25mg/kg
Vitamina K	Terapia inicial 2,5-5,0mg/kg SC ou IM Manutenção 1,25 – 2,5 mg/kg SC ou VO

Tabela 9: Tratamento das coagulopatias dos hepatopatas: A correção de defeitos hemostáticos é indicada em pacientes que estão com hemorragia ativa ou que serão submetidos a um procedimento invasivo (terapia profilática). Os produtos, medicações e suas respectivas doses para cães estão descritas na tabela. SC: via sub-cutânea; IM: via intramuscular; VO: via oral.

CONCLUSÃO

O fígado é um órgão complexo e que desempenha numerosas funções, consequentemente as alterações hepáticas provocam diversos desarranjos no organismo. Os sinais clínicos ocorrem somente quando a doença exausta a reserva hepática, portanto as hepatopatias são frequentemente subclínicas por um longo período de tempo e os sintomas podem ser relativamente brandos e não específicos. No entanto, a intervenção cirúrgica nesses pacientes é um insulto que perturba o equilíbrio de um organismo com uma frágil capacidade de tolerância, o que pode resultar e/ou acentuar sinais como hemorragias gastrointestinais, distúrbios de coagulação, sinais neurológicos (encefalopatia hepática e/ou uso errôneo de medicações).

Devido ao alto número de alterações passíveis de ocorrência no fígado de cães, além da estreita relação dos hepatopatas as complicações no trans e pós-operatório o que, consequentemente, leva a elevadas taxas de mortalidade. O objetivo geral desse projeto consistiu em revisar a literatura para elencar os principais cuidados pré-operatórios necessários para os cães hepatopatas. Consequentemente ser possível estabilizar o paciente, prevenir e minimizar as complicações trans e pós-operatórias, aumentando a qualidade e expectativa de vida desses pacientes.

A patogênese relacionada a desnutrição, encefalopatia hepática, distúrbios de coagulação e as úlceras gastrointestinais que ocorre nas hepatopatias foram descritas para melhor compreensão dos sinais clínicos e tratamento. O tratamento mais eficaz consiste na correção da alteração base, porém o tratamento suporte para cada uma das alterações foi descrito e sumarizado em forma de tabela. A estabilização do paciente e correção de fatores precipitantes antes da intervenção cirúrgica é capaz reduzir as complicações no trans e pós-operatório. Ainda pouco se sabe sobre a patogênese das hepatopatias e todos os mecanismos envolvidos, a literatura é mais vasta na medicina, porém na veterinária há pouco material disponível, sendo assim uma área carente de novos estudos.

REFERÊNCIAS

- ABBAS N., MAKKER J, ABBAS H, BALAR B. Preoperative care of patients with liver cirrhosis: a review. *Health Services Insights*, 2017.
- ALKOZAI EM, LISMAN T, PORTE RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liv Dis*; 13:145–154, 2009.
- ALVES JR, FONTES DA, MELO VA, MACHADO MC, CRUZ JF, SANTOS EAS. Hipertensão portal esquistossomótica: influência do fluxo sanguíneo portal nos níveis das enzimas hepáticas. *Arq Gastroenterol.*;20: 203-8, 2003.
- BARBOSA FCP, FERREIRA FG, RIBEIRO MA< STUZAN LA. Cuidados pré-operatórios em hepatopatas. *Ver Assoc Med Bras* 56(2): 222-6, 2010
- BAUER J.E. Nutritional Management of Liver Disease. In: *Proceedings of the Pet Food Industry: Focus on Veterinary Nutrition* (Chicago, U.S.A.). pp. 75-82, 2004.
- BEFELER AS, PALMER DE, HOFFMAN M, LONGO W, SOLOMON H, DI BISCEGLIE AM. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *Arch Surg.*140:650–654; discussion 655, 2005.
- BERENT A, WEISSE C. Vascular liver diseases. Ettinger SJ, Feldman ED. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat.* ed 7. Saunders/Elsevier: St Louis; 2010.
- BERENT AC, RONDEAU M. Hepatic failure. Silverstein DC, Hopper K. *Small animal 5098 critical care medicine.* Saunders/Elsevier: St Louis; 2009.
- BERTOLINI G. Acquired portal collateral circulation in the dog and cat. *Vet Radiol Ultrasound.* 51:25-33, 2010.
- BERZIGOTTI A, SEIJO S, REVERTER E, BOSCH J. Assessing portal hypertension in liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*; 7: 141–55, 2013.
- BEVERS EM, COMFURIUS P, ZWAAL RF. Platelet procoagulant activity: physiological significance and mechanisms of exposure. *Blood Rev.*5(3):146-54, 1991.
- BLANN AD, LANDRAY MJ, LIP GYH: Abc of antithrombotic therapy; an overview of antithrombotic therapy. *J list BMJ* 325: 762-5, 2002.
- BRUIX J, SHERMAN M. Practice guidelines Comittee, american association for study of liver diseases. *Hepatology.* 42:1208-36, 2005.
- BRUNETTO M.A., TESHIMA E., NOGUEIRA S.P., JEREMIAS J.T. & CARCIOFI A.C. Manejo nutricional nas doenças hepáticas. *Acta Scientiae Veterinariae.* 35: s233-s235., 2007.
- CALDWELL SH, HOFFMAN M, LISMAN T, ET AL. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 44:1039-46, 2006.
- CENTER S.A. Nutritional support for dogs and cats with hepatobiliary disease. *Journal of Nutrition.*128 (Suppl 12): 2733-2746, 1998.
- CHEUNG K, LEE S, RAMAN M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10(2): 117–125, 2012.
- CHILD CG, TURCOTTE JG. The liver and portal hypertension. In: Child CG, ed. *Surgery and Portal Hypertension.* Philadelphia, PA: Saunders; 1964.
- CIUNI R, BIONDI A, GROSSO G. Nutritional aspects in patient undergoing liver resection. *Updat Surg* 63(4):249–252, 2011.
- COLE TL, CENTER SA, FLOOD SN, et. al. Disgnostic comparision of needle and wedge biopsy specimes of the liver in dogs and cats. *J Am. Vet Med Assoc* 220:1483-1490, 2002.
- CSIKESK NG, NGUYEN LN, TSENG JF, SHRAH SA. Nationwide volume and mortality adter elective surgery in cirrhotic patients, *J Am Coll Surg*; 208; 96-103, 2009.
- DAHLBACK B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol* Feb;79(2):109-16, 2004.
- DAHLBÄCK B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol* 79:109-16, 2004.

- DAWSON PA. Bile formations and enterohepatic circulation. In Johnson LF, editor: Physiology of the gastrointestinal tract, ed 4, New York, pp1438-1459, 2006.
- DE GASPERI A, CORTI A, MAZZA E. Acute liver failure: managing coagulopathy and the bleeding diathesis. *Transplant Proc*; 41:1256–1259, 2009.
- DE PIETRI L, BIANCHINI M, MONTALTI R, ET AL. Thromboelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy. A randomized controlled trial. *Hepatology* 63:566–573, 2016.
- DEL OLMO JA, FLOR-LORENTE B, FLOR-OVERA B. et. al.. Risk factors for non-hepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J. Surg* 27:647-52, 2003.
- DELCO F, TCHAMBAZ L, SCHLIENGER R, DREWE J, KRAHENBUHL S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf* 28: 529–45, 2005.
- DIB N, OBERTI F, CALES P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *Can Med Assoc J*; 174: 1433–43, 2006.
- DOSSIN O, RIVES A, GERMAIN C. Pharmacokinetics of liver transaminases in health potencial clinical relevance for assessment of liver damage. *J. Vet. Intern. Med* 19:44, 2005.
- ESTELLER A. Physiology of bile secretion. *World JGAstroenterol* 14:5641-5649, 2008.
- FAVIER RP, POLDERVAART JH, VAN DEN INGH TS, PENNING LC, ROTHUIZEN J. A retrospective study of oral prednisolone treatment in canine chronic hepatitis. *Vet Q33*:113–120, 2013.
- FAVIER RP, SPEE B, PENNING LC et. al. Cooper- induced hepatitis: the COMMDI deficient dog as a translational animal model for human chronic hepatitis. *Vet Q* 31:49-60, 2011.
- FERRARI C, MONDELLI M. Immune mechanisms of viral clearance. In: Arias I, Alter HJ, Boyer JL. The liver: Biology and pathobiology, New York, pp835-857, 2009.
- FRYER KJ, LEVINE JM, PEYCKE LE, ET AL. Incidence of postoperative seizures with and without levetiracetam pretreatment in dogs undergoing portosystemic shunt attenuation. *J Vet Intern Med*.25:1379–1384, 2011.
- GASCHEN L. Update on hepatobiliary imaging. *Vet Clin North Am Small Am Pract* 39:439-467, 2009.
- GATECEL C, LOSSER MR, PAYEN D. The postoperative effects of halothane versus isoflurane on hepatic artery and portal vein blood flow in humans. *Anesth Analg* 96: 740–5, 2003.
- GREENE SA, MARKS SL: HEPATIC DISEASE, IN TRANQUILLI WJ, THURMON JC, GRIMM KA (EDS): Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (ed 4). Ames, Iowa, Blackwell, pp 913-926, 2007.
- HIROSE, UCHIDA, KANEMOTO, OHNO, CHAMBERS, NAKAYAMA. A Retrospective Histopathological Survey on Canine and Feline Liver Diseases at the University of Tokyo between 2006 and 2012. *J. Vet. Med. Sci.* 76(7): 1015–1020, 2014
- HOLLESTELLE MJ, GEERTZEN HG, STRAATSBURG IH, VAN GULIK TM, VAN MOURIK JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 91:267-75, 2004.
- HOLLSTELLE MI, THINNES T, CRAIN K, VAN GULIK TM, VAN MOURIK JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost.* Feb;91(2):267-75, 2004.
- HOWDEN CW, BIRNIE GG, BRODIE MJ. Drug metabolism in liver disease. *Pharmacol Ther* 40: 439–74, 1989.
- HOYUMPA AM, SCHENKER S. Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? *Hepatology* 13: 786–95, 1991.
- HULSHOFF A, SCHRICKER T, ELGENDY H, HATZAKORZIAN R, LATTERMANN R. Albumin synthesis in surgical patients. *Nutrition* 29: 703–7, 2013.
- JALAN R, SHAWCROSS D, DAVIES N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Intern J Biochem Cell Biology*;35:1175, 2003.
- JALAN R. Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure. *Neurochem Int*47:78, 2005.
- JOHNSTON, S.; TOBIAS, K. *Veterinary surgery*. Tradução . 2. ed. Saintt Louis: Elsevier Health Sciences, p. 4948-5115, 2017.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. Histologia básica: texto e atlas. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KALAITZAKIS E, SIMRÉN M, OLSSON R ET AL. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol* 41(12):1464–1472, 2006.

KAMATH PS, KIM WR. ADVANCED LIVER DISEASE STUDY G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 45:797–805., 2007.

KANG YG, MARTIN DJ, MARQUEZ J, ET AL. Intraoperative changes in blood coagulation and TEG monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 64:888–896, 1985.

KAVANAGH C, SHAW S, WEBSTER CS. Coagulation in hepatobiliary disease. *J Vet Emerg Crit Care*;21(6):589–604, 2011.

KELLEY D, LESTER C, DELAFORCADE A, WEBSTER CRL. Thromboelastographic evaluation of dogs with congenital portosystemic

KELLEY D, LESTER C, SHAW S, DELAFORCADE A, WEBSTER CRL. Thromboelastographic evaluation of dogs with acute liver disease. *J Vet Intern Med* ;29:1053–1062, 2015.

KELLY DA, SUMMERFIELD JA. Hemostasis in liver disease. *Semin Liver Dis*. Aug;7(3):182-91, 1987.

KIAMANESH D; RUMLEY J; MOITRAS VK. Monitoring and managing hepatic disease in enesthesia. *British Journal of Anesthesia* 11(S1): i50-i61, 2013.

KLACK K.; CARVALHO JF. Vitamin K: metabolism, sources and interaction with the anticoagulant warfarin. *Rev. Bras. Reumatol.* vol.46 no.6 São Paulo Nov./Dec, 2006.

KOR DJ, STUBBS JR, GAJIC O. Perioperative coagulation management—fresh frozen plasma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*; 24(1):51–64, 2010.

KUJOVICH JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin.*;21(3):563–587, 2005

KUMMELING A, TESKE E, ROTHUIZEN J, ET AL. Coagulation profiles in dogs with congenital portosystemic shunts before and after surgical attenuation. *J Vet Intern Med* 20(6):1319–1326, 2006.

LAKNER AM, BONKOVSKY HL, SHRUM LM. MicroRNAs fad or future of liver diseases? *World J gastroenterol* 17:2536-2542, 2011.

MALINCHOC M, KAMATH PS, GORDON FD, PEINE CJ, RANK J, TER BORG PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*31:864–871, 2000.

MALLETT SV. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation (TEG/ROTEM) in patients with liver disease and during liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 41:527–537, 2015.

MARDER VJ, FEINSTEIN DI, FRANCIS LW, COLMAN RW. Consumptive thrombohemorrhagic disorders. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;. p. 1571-96, 2006.

MATHEWS KG, BUNCH SK. Vascular liver diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6ª ed. St. Louis: Saunders;. v.2,1453-64, 2005.

MAYHEW PD, SAVIGNY MR, OTTO CM, ET AL. Evaluation of coagulation in dogs with partial or complete extrahepatic biliary tract obstruction by means of thromboelastography. *J Am Vet Med Assoc*242:778–785, 2013.

MCMICHAEL MA, SMITH SA. Viscoelastic coagulation testing: Technology, applications, and limitations. *Vet Clin Pathol* 40:140–153, 2011.

MILLS BM, ZAYA MJ, WALTERS RR, et.al. Current cytochrome P450 phenotyping methods applied to metabolic drug-drug interactions prediction in dogs. *Drug Metab. Dispos* 38:369-404, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010 . Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_coagulopatias_plaquetopatias.pdf. Acesso em 20/10/2018.

MONROES DM, HOFFMAN M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis*.Feb;13(1):1-9, 2009.

- MONTALTO P, VLACHOGIANNAKOS J, COX DJ, PASTACALDI S, PATCH D, BURROUGHS AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol.* Oct;37(4):463-70, 2002.
- NELSON, R. W.; COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*, 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2006.
- NORTHUP PG, WANAMAKER RC, LEE VD, ADAMS RB, BERG CL. Model for EndStage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg.*242(2):244–251, 2005.
- NORTHUP PG. Hypercoagulation in liver disease. *Clin Liver Dis.*Feb;13(1):109-16, 2009
- O'BRIEN A, WILLIAMS R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. *Gastroenterology* 134:1729–1740, 2008.
- PENG S, PLANK L, MCCALL JL ET AL. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 85(5):1257–1266, 2007.
- PERKINS L, JEFFRIES M, PATEL T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*;2:1123–1128, 2004.
- PICHARD C, KYLE U, MORABIA A, PERRIER A, VERMEULEN B, UNGER P. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. *Am J Clin Nutr* 79(4):613–618, 2004.
- PLATT SR, MCDONNELL JJ. Status epilepticus: patient management and pharmacologic therapy. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 22:722–728, 2000.
- POORDAD F. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 26(Suppl 1):5–11, 2007.
- PRATER MR. Acquired coagulopathy, I: avitaminosis K. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. *Schalm's veterinary hematology*. ed 5. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia:556, 2000.
- PRESCOTT LF, FORREST JAH, ADJEPON-YAMOAHH KK, FINLAYSON NDC. Drug metabolism in liver disease. *J Clin Pathol* 28: 62 –5, 1975.
- PRINS M, SCHELLENS CJ, VAN LEEUWEN MW, ROTHUIZEN J, TESKI E. Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *Vet J* 185:163–168, 2010.
- PRINS M, SCHELLENS CJMM, VAN LEEUWEN MW, ET AL. Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *Vet J* 185(2):163–168, 2010.
- PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, WILLIAMS R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.*60:646–649, 1973.
- RUTGERS C. & BIOURGE V. Nutrition of dogs with liver disease. In: Pibot P., Biourge V. & Elliott D. (Eds). *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition*. Aimargues:Aniwa SAS, pp. 134-161, 2006.
- SAJJAD S, GARCIA M, MALIK A, ET AL. Use of recombinant factor VIIa to correct the coagulation status of individuals with advanced liver disease prior to a percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci*; 54(5):1115–1119, 2009.
- SARTOR R, MAMPRIM, M. J. Hipertensão portal em cães: Fisiopatologia e diagnóstico. *Vet. e Zootec.jun.*; 21(2): 215-228, 2014.
- SCHMIDT S, SUTER PF. Indirect and direct determination of the portal vein pressure in normal and abnormal dogs and normal cats. *Vet Radiol.*21:246-59, 1980.
- SHAWCROSS D, JALAN R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet.*365:431., 2005.
- SHIBAYAMA Y, NAKATA K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology*; 5: 643–8, 1985.
- SHIH JL, KEATING JH, FREEMAN LM, WEBSTER CRL. Chronic hepatitis in Labrador Retrievers: Clinical presentation and prognostic factors. *J Vet Intern Med* 21:33–39, 2007.
- shunts. *J Vet Intern Med* 27:1262–1267, 2013.
- SIBAE MR, McGUIRE BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 30 July, 2009.

SNOW SJ, ARI JUTKOWITZ L, BROWN AJ. Trends in plasma transfusion at a veterinary teaching hospital: 308 patients (1996–1998 and 2006– 2008). *J Vet Emerg Crit Care*; 20(4):441–445, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Material disponível em http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_30_FINAL.pdf. Acesso em: 09/10/2018.

SOLTER PF, HOFFMANN WE. Solubilization of liver alkaline phosphatase isoenzyme during cholestasis in dogs. *Am J Vet Res* 60:1010-105, 1999.

SPECHT A, FISKE L, ERGER K, et.al. Glycogen storage disease type Ia in canine: a model for human metabolic and genetic liver disease. *J Biomed Biotechnol* 2011:1-9, 2011.

SUNGURTEKIN H, SUNGURTEKIN U, BALCI C, ZENCIR M, ERDEM E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 23(3):227–232, 2004.

TEMEL RE, BROWN JM. A new framework for reverse cholesterol transport: non biliary contributions to reverse cholesterol transport. *World J Gastroenterol* 16:5946-5952, 2010.

THRALL M.A.. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. 2ª ed. Roca, São Paulo, 2014.

TIVERS MS, HANDEL I, GOW AG, et al. Attenuation of congenital portosystemic shunt reduces inflammation in dogs. *PLoS ONE*;10(2):e0117557, 2015.

TIVERS MS, HANDEL I, GOW AG, et al. Hyperammonemia and systemic inflammatory response syndrome predicts presence of hepatic encephalopathy in dogs with congenital portosystemic shunts. *PLoS ONE*;9(1):e82303, 2014.

TOPAL A, GUL N, ILCOL Y, ET AL. Hepatic effects of halothane, isoflurane or sevoflurane anesthesia in dogs. *J Vet Med*;50:530–533, 2003.

TRIPODI A, MANNUCI PM. The coagulopathy of cronic liver disease. *New England journal of medicine* 365(2) 147-156, 2011.

TRIPODI A, PRIMIGNANI M, CHANTARANGKUL V, ET AL. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 137:2105-11, 2009.

TRIPODI A, PRIMIGNANI M, CHANTARANGKUL V, CLERICI M, DELL'ERA A, FABRIS F, SALERNO F, MANNUCCI PM. Thrombin generation in patients with cirrhosis. The role of platelets. *Aug*;44(2):440-5, 2006.

TRIPODI A, SALERNO F, CHANTARANGKUL V, CLERICI M, CAZZANIGA M, PRIMIGNANI M, MANNUCCIO MANNUCCI P. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. Mar;41(3):553-8, 2005.

TSIAOUI ET, HATZITOLIOS A, TRYGONIS SK ET AL. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 23(4):527–533, 2008.

TWEDT D.C. Antioxidants and liver disease. In: *Proceedings of the 19th Annual ACVIM Forum (Seattle, U.S.A.)*. pp. 612, 2001.

USAMI M, MIYOSHI M, KANBARA Y ET AL. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *J Parenter Enter Nutr* 35(3):317–328, 2011.

VAN DEN BROEK MAJ, OLDE DAMINK S, DEJONG CHC ET AL. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 28(6):767–780, 2008.

W. FRY, C. LESTER, N.M. ETEDALI, S. SHAW, A. DELAFORCADE, AND C.R.L. WEBSTER. Thromboelastography in Dogs with Chronic Hepatopathies *J Vet Intern Med*31:419–426, 2017.

WALCOTT-SAPP S, BILLINGSLEY K. Preoperative optimization for major hepatic resection. *Langenbecks Arch Surg*, 2017.

WASHABAU R, DAY M. *Canine and Feline Gastroenterology*. Textbook: Ed. Elsevier. Cap 61 – Liver. Pp849-957, 2013

WEBSTER CL. History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease. Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. ed 6. Elsevier Saunders: St Louis: 1422, 2005.

WEBSTER CRL. History, clinical signs and physical findings in hepatobiliary disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors: Textbook of veterinary Internal Diseases of the dog and cat, St Louis, Saunders p 1422, 2005.

WEIL AB, Anesthesia for patients with renal/hepatic disease. Topics in companion Animal Medicine. Volume 25, number 2, May, 2010.

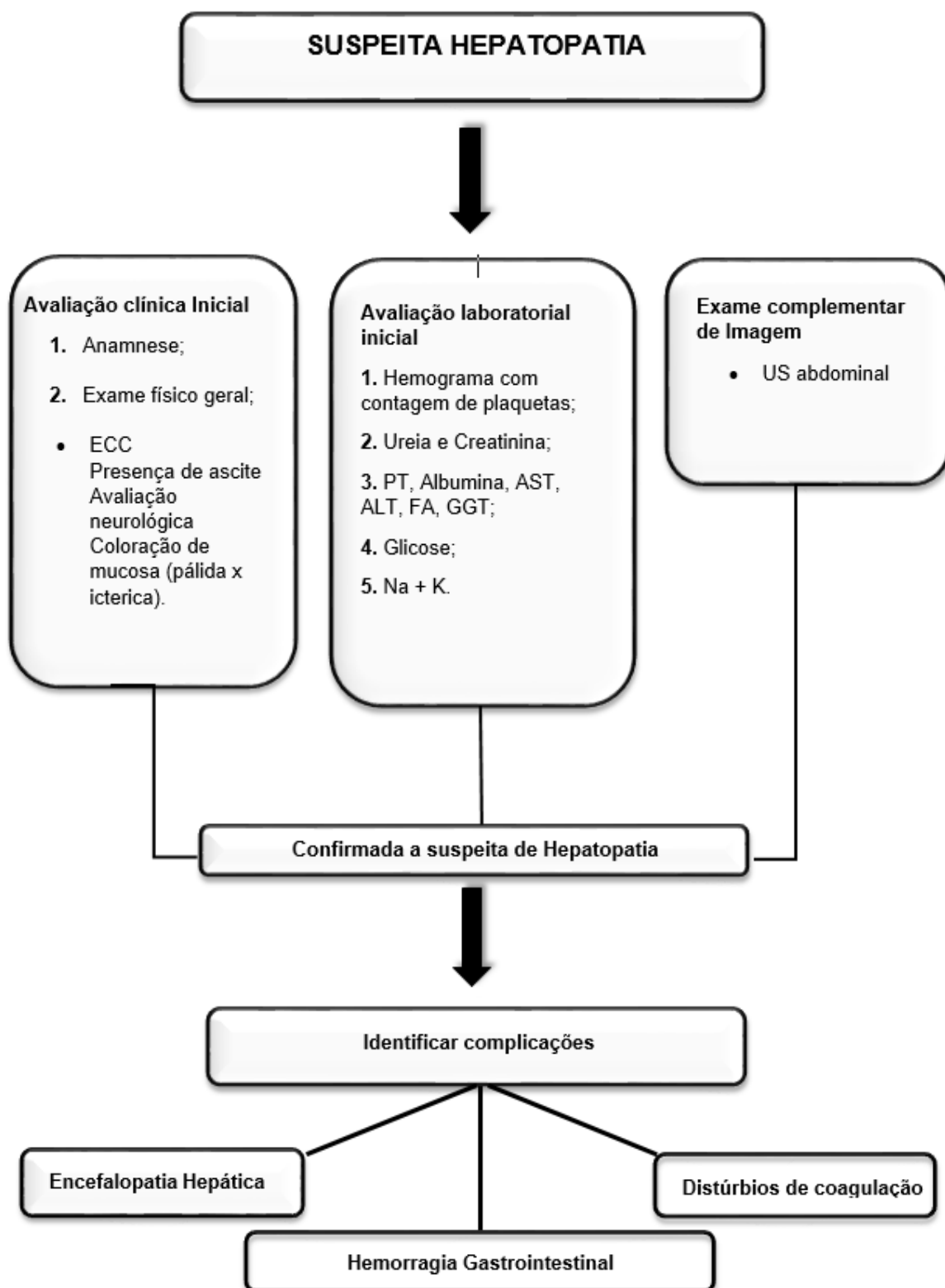
WEINMANN A, BRAGA M, CARLI F, HIGASHIGUCHI T ET AL ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. Clin Nut 36(3): 623–650, 2017.

WIKLUND RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. Crit Care Med 32: S106 –15, 2004

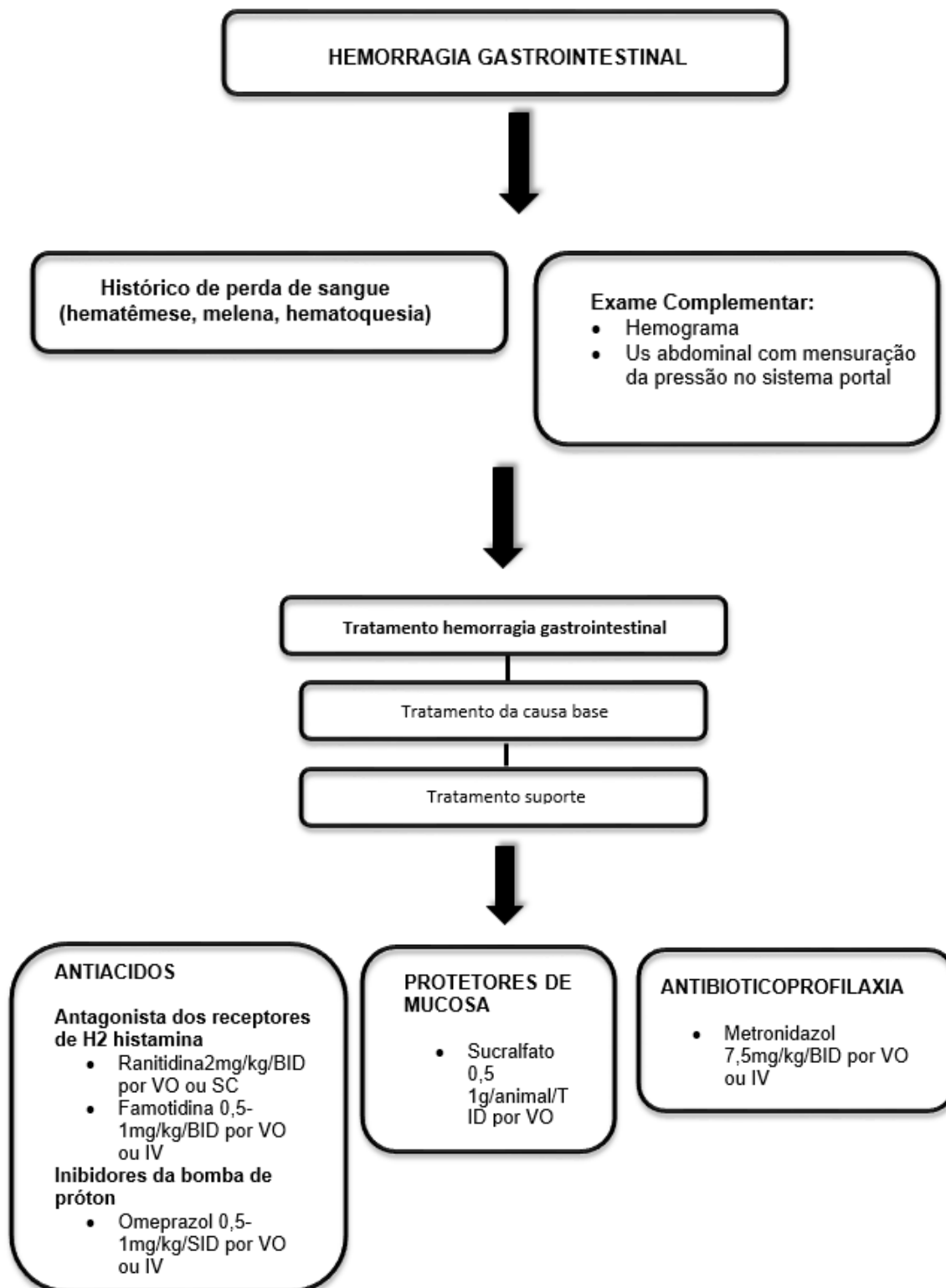
WION KI, KELLY D, SUMMERFIELD JA, TUDDENHAM EG, LAWN RM. Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. Nature. Oct 24-30;317(6039):726-9. Nature, 1985.

ANEXOS

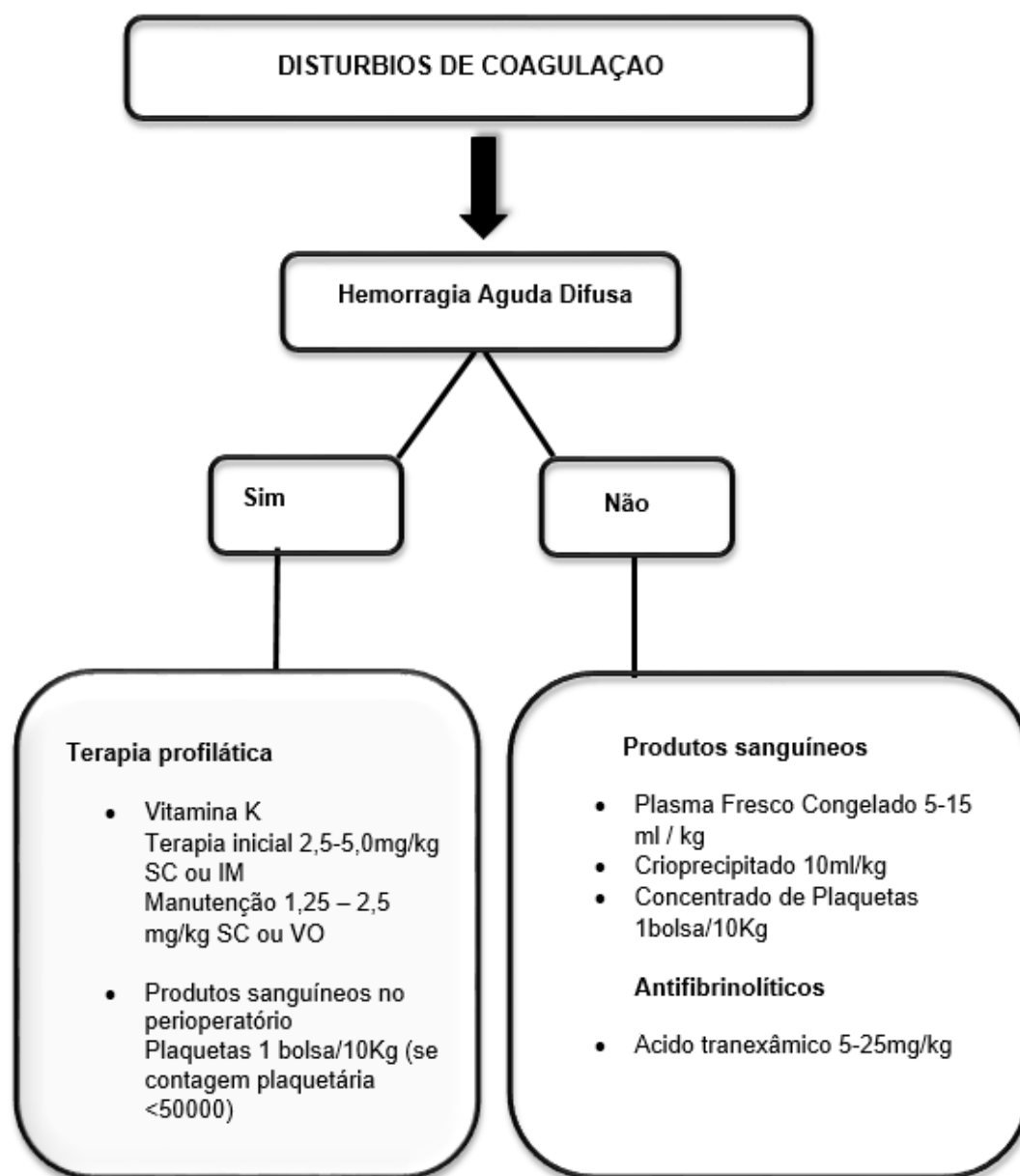
ANEXO A



ANEXO B



ANEXO C



ANEXO D

