

## HEPATITE LOBULAR DISSECANTE EM UM CANINO APÓS ADMINISTRAÇÃO DE DIPROPIONATO DE IMIDOCARB

*(Dissecting lobular hepatitis in a canine after administration of Imidocarb Dipropionate)*

Taina dos Santos Alberti<sup>1\*</sup>; Geovana Kramer Fiala Stumm<sup>2</sup>;  
Rosimeri Zamboni<sup>1</sup>; Cristiano Silva da Rosa<sup>4</sup>; Josiane Bonel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel) - Dpto de Patologia Animal, Campus Universitário s/n, Pelotas, RS. CEP: 96.010-900, Brasil;

<sup>2</sup>Curso de Medicina Veterinária, da UFPel.

### RESUMO

A hepatite lobular dissecante é uma desordem inflamatória de causa idiopática, caracterizada como uma hepatite crônica. Desenvolve-se no fígado jovem após lesões recorrentes ao órgão, possui prognóstico desfavorável, com a menor sobrevida dentro das hepatopatias. Foi encaminhado ao Hospital de Clínicas Veterinária (HCV) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) um canino macho, da raça Golden Retriever, de sete meses, com apatia, inapetência, abaulamento do abdômen e mucosas ictericas. O exame clínico e exames complementares apontaram uma desordem hepática. Três dias após internação o paciente veio a óbito e foi encaminhado para a realização de necropsia, no Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD) da UFPel, onde foi diagnosticado com hepatite lobular dissecante. Tendo como provável fator desencadeante a administração de dipropionato de imidocarb, utilizado para tratamento de um quadro anterior de babesiose.

**Palavras-chave:** Lesão hepática, fígado, cães jovens.

### ABSTRACT

Lobular hepatitis dissecans is an inflammatory disorder of idiopathic cause, characterized as chronic hepatitis. It develops in the young liver after recurrent lesions to the organ, has an unfavorable prognosis, with the shortest survival within liver diseases. A seven-month Golden Retriever male canine with apathy, inappetence, abdomen bulging and icteric mucosa was referred to the Veterinary Clinical Hospital (HCV) of the Federal University of Pelotas (UFPel). Clinical examination and laboratory test indicated hepatic disorder. Three days after admission, the patient died and was referred for necropsy at the UFPel Regional Diagnostic Laboratory (LRD). The diagnosis was lobular hepatitis probably due to the use of dipropionate of imidocarb for primary treatment of babesiosis, which is also used for parasitic diseases in cattle and horses, has been suggested as the cause of the disease.

---

\*Endereço para correspondência:

taina\_alberti@yahoo.com

**Keywords:** Liver damage, Liver, young dogs.

## INTRODUÇÃO

A hepatite lobular dissecante é uma desordem inflamatória de causa idiopática, caracterizada como uma hepatite crônica, sendo descrita em 1983 pela primeira vez (BENNETT *et al.*, 1983). Acomete principalmente cães machos, jovens, com idade média de sete a onze meses, das raças Poodle, Rottweiler, Golden Retriever e Cocker Spaniel, sendo os animais da raça Poodle os mais predispostos (CULLEN, 2009; MIZOOKU *et al.*, 2013; SILVA, 2005).

Acredita-se que a hepatite lobular dissecante seja decorrente de uma resposta do fígado jovem à várias lesões recorrentes ao órgão, tendo origem idiopática (WATSON, 2006). As manifestações clínicas observadas são as mesmas descritas em um quadro de hepatite crônica, sendo a ascite e a perda de peso os achados clínicos mais frequentes (JOHNSON, 2004). A enfermidade apresenta um curso clínico de três a oito semanas (CULLEN, 2009; SILVA, 2005), e tem um prognóstico desfavorável, possuindo o menor tempo de sobrevida dentro das hepatopatias crônicas caninas, mesmo com a terapia de suporte (POLDERVAART *et al.*, 2009).

O diagnóstico é realizado através dos sinais clínicos, exames bioquímicos, biópsia hepática e achados de necropsia. Hipoalbuminemia e hipocolesterolemia, além do aumento do nível sérico dos ácidos biliares, são achados frequentes em resultados de exames. Contudo, as enzimas hepáticas podem estar normais ou discretamente aumentadas (JOHNSON, 2004).

Na avaliação macroscópica o fígado apresenta-se normalmente pequeno e com superfície lisa, podendo também estar levemente tumefeito ou com nódulos que variam de poucos milímetros até 5 cm (BOOMKENS *et al.*, 2004; CULLEN, 2009). Também pode haver acentuada dilatação da veia porta, numerosos vasos anastomosados distendidos e tortuosos e desvios portossistêmicos múltiplos, que podem se desenvolver secundariamente a fibrose periportal e a hipertensão portal (AGG, 2006). Histologicamente a hepatite lobular dissecante caracteriza-se pela perda da arquitetura lobular normal do fígado, com formação de septos delicados e acentuada fibrose, que isola pequenos grupos de hepatócitos ou hepatócitos individuais. Também é possível visualizar um infiltrado inflamatório leve a moderado de células mononucleares distribuídos por todo o lóbulo hepático e não apenas no espaço porta (BENNETT *et al.*, 1983; CULLEN, 2009; JOHNSON, 2004).

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso clínico de hepatite lobular dissecante em um canino macho de sete meses, após a utilização de Dipropionato de imidocarb, alertando sobre seus efeitos tóxicos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), um canino, macho, com 7 meses de idade, da raça Golden Retriever, com

queixa de apatia, inapetência, abaulamento do abdômen e mucosas ictericas. Na anamnese o proprietário relatou que o animal havia recebido anteriormente um tratamento para babesiose, sendo utilizado o antiparasitário Imizol (Dipropionato de imidocarb) em dose única (120 mg). No exame clínico geral o animal apresentava caquexia, apatia, mucosas ictericas, desidratação leve (5%), tempo de preenchimento capilar aumentado (maior que 3 segundos), normotermia (38,7 °C), e frequências cardíacas e respiratórias normais. Na palpação abdominal o animal apresentou grande desconforto, sendo detectado a presença de liquido livre na cavidade, caracterizando um quadro de ascite.

Após a realização do exame clínico foram solicitados um hemograma, proteínas plasmáticas totais, além de exames bioquímicos séricos e avaliação do liquido abdominal. Considerando o estado crítico do paciente, preconizou-se a internação do mesmo para a realização de terapia de suporte com soro glicosado 5%<sup>a</sup> e ringer com lactato<sup>b</sup>, para a reposição hidroeletrólítica, e para a administração endovenosa de metoclopramida<sup>c</sup> e ranitidina<sup>d</sup>, e silimarina<sup>e</sup> por via oral. Após três dias de internação o paciente veio a óbito e foi encaminhado para o Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD) da UFPel, para a realização de necropsia.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hepatite lobular dissecante acomete principalmente animais das raças Poodle, Rottweiler, Golden Retriever e Cocker Spaniel, na faixa etária de sete a onze meses, compatível com os dados de resenha no caso clínico descrito (BENNETT *et al.*, 1983; BOOMKENS *et al.*, 2004). Acredita-se que haja uma provável predisposição genética no desenvolvimento dessa doença nas raças acima citadas.

Nesta hepatopatia, usualmente os níveis séricos das enzimas hepáticas podem estar normais ou discretamente aumentados (CULLEN, 2009), no presente caso os níveis das enzimas apresentavam-se elevados, estando relacionados provavelmente com uma acentuada lesão hepática.

Na avaliação do hemograma, constatou-se a presença de uma anemia. No exame bioquímico foi verificado uma diminuição dos níveis séricos de albumina, além de uma acentuada elevação dos níveis das enzimas fosfatase alcalina, alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) (Tab. 1). Na avaliação do liquido da cavidade abdominal observou-se uma hipoalbuminemia, sendo estes resultados compatíveis com um quadro de lesão hepática.

**Tabela 1:** Exames bioquímicos do paciente com hepatite lobular dissecante.

Parâmetros avaliados	Valores Paciente	Valores Fisiológicos
<b>Albumina</b>	1,5 g/dl	2,3 – 3,8 g/dl
<b>Fosfatase alcalina</b>	553 UI/L	10 – 80 UI/L
<b>Alaninaminotransferase (ALT)</b>	108 IU/L	10 – 88 IU/L
<b>Aspartatoaminotransferase (AST)</b>	114 IU/L	10 – 88 IU/L

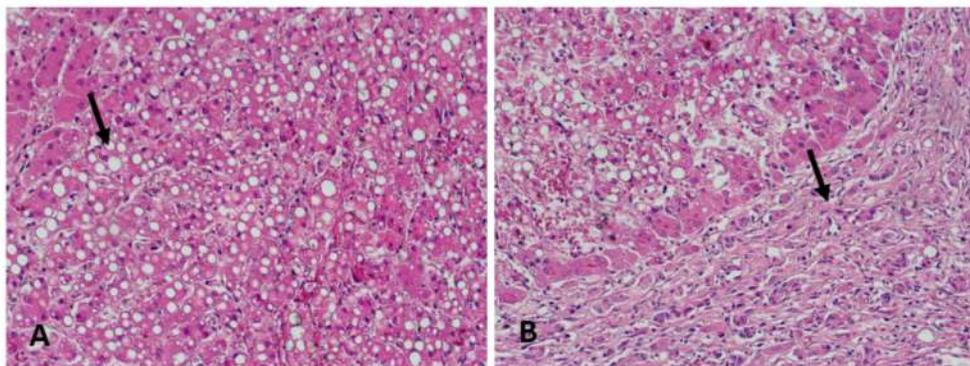
\*Valores fisiológicos para a espécie canina segundo Viana, 2007.

Na necropsia do cadáver, observou-se a presença de líquido serosanguinolento livre na cavidade abdominal e omento congesto. O fígado estava friável, de coloração amarelada, com acentuação do padrão lobular e com a presença de inúmeros nódulos na superfície, não apresentando nenhuma alteração em nível porto sistêmico (Fig. 1).



**Figura 1:** Fígado amarelado, com acentuação do padrão lobular e inúmeros nódulos amarelados na superfície (seta).

Na avaliação histopatológica do fígado, observou-se uma acentuada degeneração gordurosa, nódulos regenerativos, fibroplasia, deposição de fibras de colágeno, necrose centrolobular, moderado infiltrado inflamatório de linfócitos, plasmócitos e raros neutrófilos e macrófagos. Os hepatócitos apresentavam grandes vacúolos intracitoplasmáticos, principalmente nas áreas nodulares (Fig. 2).



**Figura 2:** **A)** Fígado com intensa degeneração gordurosa de hepatócitos (seta). **B)** Fígado com degeneração gordurosa e fibroplasia (seta).

Os achados macroscópicos e microscópicos observados no presente relato são compatíveis com os citados pela literatura (AGG, 2006; BENNETT *et al.*, 1983; MIZOOKU *et al.*, 2013), porém em alguns casos também pode se observar macroscopicamente um fígado pálido, diminuído de tamanho, firme, com superfície lisa ou irregular e com alguns nódulos de aspecto hiperplásico (MENEGAT *et al.*, 2014; VARGAS, 2006). Acredita-se que as diferenças no padrão das lesões macroscópicas, sejam decorrentes do tipo de resposta do órgão após a sua agressão e ao tempo de evolução da doença.

Alguns autores sugerem que a hepatite lobular dissecante seja um padrão de reação hepática específica de cães neonatos e jovens, mediante a uma ampla variedade de lesões hepáticas, devendo ser diferenciada de fibrose hepática congênita, principalmente em cães jovens, com sinais de hipertensão portal (BICHARD e SHERDING 2008; BROWN *et al.*, 2010), o que pode ser diferenciado com base nas lesões histológicas observadas.

Existem diversas drogas farmacológicas que induzem a um quadro de hepatite como a prednisona, os anticonvulsivantes e a azatioprina (GOLDSTON e HOSKINS 1999). Em um estudo realizado com 62 animais que apresentavam hepatopatia difusa, verificou-se que dois dos animais apresentavam histórico de tratamento com fenobarbital, por um período mínimo de sete meses (MENEGAT *et al.*, 2014).

Na literatura também foram encontrados relatos de necrose e hepatotoxicidade, em bovinos, equinos e caprinos após tratamentos com dipropionato de imidocarb, sendo este um medicamento hepatotóxico e nefrotóxico dose dependente (MÁTHÉ *et al.*, 2007). Na espécie canina os relatos da toxicidade de Imizol são escassos (DYACHENKO *et al.*, 2012; KOCK e KELLY, 1991). No caso clínico relatado, acredita-se que o fator desencadeante para o desenvolvimento da hepatite lobular dissecante tenha sido o uso do dipropionato de imidocarb. Este produto é vendido em concentrações elevadas, visto que possui indicação para uso em animais de produção e, portanto, se utilizado em cães, este deve ser de forma cautelosa, a fim de evitar o desenvolvimento de doença hepática, podendo desencadear um processo inflamatório no fígado (VIANA, 2014). Além do potencial hepatotóxico do dipropionato de imidocarb, utilizado para tratamento anterior de babesiose, a idade e a raça do animal também foram fatores predisponentes para o desenvolvimento da hepatite lobular dissecante.

## CONCLUSÃO

Apesar de pouco frequente, a hepatite lobular dissecante mostrou-se uma enfermidade grave e a ocorrência em um animal da raça Golden Retriever deve ser ressaltado, pois pode estar relacionado a uma provável predisposição genética racial. Além disso, a administração errônea de medicamentos com potencial hepatotóxico como o Imizol pode levar a uma lesão hepática, com possível desenvolvimento da hepatite lobular dissecante, alertando assim os clínicos aos efeitos tóxicos desse produto.

## REFERÊNCIAS

- AGG, E.J. Acquired extrahepatic portosystemic shunts in a young dog. *The Canadian Veterinary Journal*, v.47, n.7, p.697-699, 2006.
- BENNETT, A.M.; DAVIES, J.D.; GASKELL, C.; LUCKE V.M. Lobular dissecting hepatitis in the dog. *Veterinary Pathology On line*, v.20, n.2, p.179-188, 1983.
- BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. *Manual Saunders de Clínica de Pequenos Animais*. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2008, p.1783.

- BOOMKENS, S.Y.; PENNING, L.C.; EGBERINK, H.F.; VAN DEN INGH, T.S.G.A.M.; ROTHUIZEN, J. Hepatitis with special reference to dogs. A review on the pathogenesis and infectious etiologies, including unpublished results of recent own studies. *Veterinary Quarterly*, v.26, n.3, p.107-114, 2004.
- BROWN, D.L.; VAN WINKLE, T.; CECERE, T.; RUSHTON, S.; BRACHELENTE, C.; CULLEN, J.M. Congenital Hepatic Fibrosis in 5 Dogs. *Veterinary Pathology*, v.47, n.1, p.102-107, 2010.
- CULLEN, J.M. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino. In: MCGAVIN, M.D. & ZACHARY, J.F. *Bases da Patologia em Veterinária*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, p.412-413.
- DYACHENKO, V.; PANTCHEV, N.; BALZER, H.J.; MEYERSEN, A.; STRAUBINGER, R.K. First case of *Anaplasma platys* infection in a dog from Croatia. *Parasites & Vectors*. v.5, n.1, p.49, 2012.
- GOLDSTON, R.T.; HOSKINS, J.D. *Geriatrics e gerontologia do cão e do gato*. 2ª ed. São Paulo: Roca, 1999, p.551.
- JOHNSON, S.E. Doenças do fígado e do pâncreas. In: ETTINGER S. J. & FELDMAN E. C. *Tratado de medicina interna veterinária*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004, p.1379.
- KOCK, N.; KELLY, P. Massive hepatic necrosis associated with accidental imidocarb dipropionate toxicosis in a dog. *Journal of comparative pathology*, v.104, n.1, p.113-116, 1991.
- MÁTHÉ, Á.; DOBOS-KOVÁCS, M.; VÖRÖS, K. Histological and ultrastructural studies of renal lesions in *Babesia canis* infected dogs treated with imidocarb. *Acta Veterinaria Hungarica*, v.55, n.4, p.511-523, 2007.
- MENEGAT, M.B.; WOUTERS, A.T.B.; WOUTERS, F.; WATANABE, T.T.N.; SOUZA, S.O.; DRIEMEIER, D. Hepatopatia crônica associada a tratamento prolongado com fenobarbital em caninos. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina*, v.35, n.1, p.351-356, 2014.
- MIZOOKU, H.; KAGAWA, Y.; MATSUDA, K.; OKAMOTO, M.; TANIYAMA, H. Histological and Immunohistochemical Evaluations of Lobular Dissecting Hepatitis in American Cocker Spaniel Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, v.75, n.5, p.597-603, 2013.
- WATSON, P.J. Doenças hepatobiliares e do pâncreas exócrino. In: NELSON, R. W. & COUTO, G. *Medicina interna de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, p.570-571, 2006.
- POLDERVAART, J.H.; FAVIER, R.P.; PENNING, L.C.; VAN DEN INGH, T.S.G.A.M.; ROTHUIZEN, J. Primary Hepatitis in Dogs: A Retrospective Review (2002 –2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.23, n.1, p.72-80, 2009.
- SILVA, M.C. Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. 2005. Dissertação (Mestrado em Área de Concentração em Patologia Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria. 2005, 166p.
- VARGAS, P.D.E. Diagnóstico de Hepatopatias através de Biopsia Hepática guiada através da ultra-sonografia em cães (*Canis familiaris*). 2006. Pós-Graduação em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais – Instituto Quallitas, Universidade Castelo Branco, 2006.

VIANA, F. A. B. Guia terapêutico veterinário. 3ª ed. Lagoa Santa: Gráfica e editora CEM, p.250, 2014.