

HEPATITE INFECCIOSA CANINA: UMA REVISÃO SOBRE A FISIOPATOLOGIA E ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS DA DOENÇA.

INFECCIOUS CANINE HEPATITIS: A REVIEW ABOUT PHYSIOPATHOLOGY AND ANATOMOPATHOLOGICALS ASPECTS OF THE DISEASE.

GONÇALVES, Geovanna Santos*¹; MENDONÇA, Mariana Orlandini¹; JANÉ, Daniela Ribas¹; FRANCO, Isadora Gimenez¹; SOUZA, Freddi Bardela de²

RESUMO

A Hepatite Infecciosa Canina (HIC) é uma doença causada pelo Adenovírus Canino Tipo 1 (CAV-1) e acomete principalmente cães jovens, podendo se manifestar de três maneiras: hiperaguda, aguda e subclínica. A infecção pode ocorrer em qualquer tecido, mas é notória em hepatócitos e no tecido ocular. Os principais sinais clínicos observados são anorexia, hemorragias, coagulação intravascular disseminada (CID) e sinais neurológicos. A maneira de garantir o diagnóstico é por meio da visualização das inclusões virais intranucleares. O objetivo do trabalho foi realizar um estudo geral principalmente sobre a fisiopatologia e alterações na anatomia patológica de animais acometidos pela doença.

Palavras-chave: Adenovírus canino. Uveíte. Inclusão Intranuclear.

ABSTRACT

The Infectious Canine Hepatitis (ICH) is caused by the canine Adenovirus type 1 (CAV-1), prevalent mostly in young dogs and may manifest itself in 3 ways: per acute, acute and subclinical phase. The infection can occur in any tissue but it's most notorious in hepatocytes and the eye tissue. Among the clinical signs, anorexia, hemorrhages, DIC (disseminated intravascular coagulation) and neurological signs are observed. For the diagnosis it's necessary to observe intranuclear viral inclusions. The purpose of this paper was to carry out a study mainly about the pathophysiology and changes in pathological anatomy of animals affected by the disease.

Keywords: Canine Adenoviruses. Uveitis. Intranuclear Inclusion.

INTRODUÇÃO

A Hepatite Infecciosa Canina é uma doença infecto-contagiosa, também conhecida como Doença de Rubarth ou Encefalite da Raposa (Fox Encephalitis), causada pelo Adenovírus Canino Tipo 1 (CAV-1), um vírus não envelopado (BICHARD, 2003) e portanto mais resistente ao ambiente, podendo sobreviver dias em fômites, em temperatura ambiente, ou viável por meses em temperaturas abaixo de 4°C (CARMICHAEL, 1995). O vírus é resistente a maioria dos desinfetantes comuns, mas sensível ao calor, podendo ser inativado após 5 minutos em 56°C a 60°C (16). Acomete principalmente cães jovens, entre 1 mês e 2 anos de vida, de ambos os sexos e de qualquer raça, e não vacinados (CULLEN, 2007). Além dos canídeos, o CAV-1 pode infectar a família Ursidae, que tem como exemplares conhecidos os ursos, como o urso-pardo (DECARO, 2007).

¹Discente, Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos, São Paulo, Brasil. *geovannasgoncalves@outlook.com

²Docente, Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos, São Paulo, Brasil.

O CAV-1 pode ser adquirido por vias oronasais e se replica nas tonsilas, sendo disseminado para os linfonodos regionais e consequentes vasos linfáticos torácicos (CARMICHAEL, 1995), onde atinge o sangue e perfunde nos tecidos (ETTINGER, 2004). Segundo Taneno et al. (2008) o vírus pode ser eliminado em todas as secreções durante uma infecção aguda. Quando a inflamação nas tonsilas ocorre de forma grave, pode causar edema de laringe e consequente morte.

Além das tonsilas as lesões endoteliais podem ocorrer em qualquer tecido, mas o CAV-1 é notório por seus efeitos nos hepatócitos, no endotélio corneano, glomérulos renais e endotélio vascular (CAUDELL, 2005), causando edema, hemorragia e necrose hepática. Também são alvo as células do tufo glomerular e as células de Kupffer, no fígado (GOCKE, 1967). Segundo Piacesi et al. o diagnóstico clínico de hepatite infecciosa canina é difícil de ser dado devido ao curso hiperagudo ou agudo da enfermidade e a pouca especificidade dos sinais clínicos. Apesar disso na rotina clínica veterinária é feita uma associação entre os sinais clínicos e exames para diagnosticar a doença. Embora o diagnóstico definitivo não seja essencial para um tratamento bem-sucedido, pode se confirmar a HIC (Hepatite Infecciosa Canina) por meio de testes sorológicos, de isolamento viral, estudos imunofluorescentes ou histopatologia (TANENO, 2008; ZEE, 2004).

A incidência de HIC é atualmente muito baixa, devido à eficácia dos procedimentos de vacinação na prevenção da infecção por CAV-1. A vacina deve ser administrada pelo menos em duas doses com intervalo de 20-30 dias, com 8 a 10 semanas e com 12 a 14 semanas de idade. Recomenda-se revacinação anual, embora a imunização inicial persista por toda a vida (TANENO, 2008). Nos animais infectados a viremia persiste entre 4-8 dias, entretanto o vírus é eliminado na urina por até 6 a 9 meses após a recuperação (ETTINGER, 2004).

O presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo geral sobre Hepatite Infecciosa Canina, abordando principalmente a fisiopatologia e alterações na anatomia patológica de animais acometidos pela doença.

REVISÃO DE LITERATURA

Sinais clínicos e Fisiopatologia

Os sinais clínicos são efeitos diretos da replicação viral, portanto pode-se observar desde anorexia, hemorragias, CID (coagulação intravascular disseminada) até sinais neurológicos, como incoordenação, convulsões, vocalização e letargia devido ao dano vascular (GOCKE, 1967; QUEEN, 2005). Segundo Piacesi et al. (2010) a hepatite canina pode-se manifestar de 3 maneiras: hiperaguda, aguda e subclínica. Na forma hiperaguda o animal não é diagnosticado até

que ocorra sua morte repentina, pois há evolução rápida da doença, sem sinais ou com sinais discretos no dia anterior ao óbito (CARMICHAEL, 1995). A forma subclínica ocorre em animais com imunidade considerável. Animais com imunidade parcial podem desenvolver hepatite crônica e fibrose hepática e animais com imunidade baixa vão a óbito quando apresentam necrose hepática centrolobular ou panlobular disseminada (CARMICHAEL, 2005; GREENE, 2006; ZEE, 2004).

A forma aguda tem período de incubação de 2 a 5 dias e duração de 4 dias a uma semana. Em um estudo feito por Inkelmann et al. (INKELMANN, 2008), entre 45 cães 55,6% apresentaram anorexia, 35,6% apatia, 35,6% diarreia (43,8% sanguinolenta), 33,3% sinais neurológicos, 26,7% vômito, 24,4% diátese hemorrágica (petéquias e equimoses), 20% hipotermia, 15,6% dor abdominal, 13,3% icterícia, 11,1% febre e 6,7% ascite. Pode ocorrer também tonsilite-faringite, linfadenopatia, edemas cervicais e pneumonite. Os sinais no sistema nervoso central (SNC) podem incluir desorientação, depressão, estupor, coma, e ataques convulsivos resultantes de encefalopatia hepática, de hipoglicemia ou de encefalite não supurativa (GOCKE, 1967).

A doença pode se tornar crônica se a necrose centrolobular hepática for limitante e houver regeneração. Caso a inflamação continue, irá progredir para fibrose hepática. Na infecção aguda ou após a recuperação pode ocorrer edema corneano e uveíte anterior (INKELMANN, 2007).

Anatomia Patológica

Macroscopicamente o que se pode observar anatomicamente em relação ao fígado de acordo com Inkelmann et al. (INKELMANN, 2008) é uma coloração escurana superfície, hepatomegalia moderada, com áreas irregulares de hemorragia e pontilhados claros vistos na superfície, tanto natural quanto de corte (Figura 1). Em alguns casos há infestação concomitante por *Ancylostoma caninum* e aparecimento de icterícia. Pode haver a presença de uma película de fibrina sobre a cápsula hepática entre os lobos, causando aderências interlobares, mas também sobre a serosa de outras vísceras.

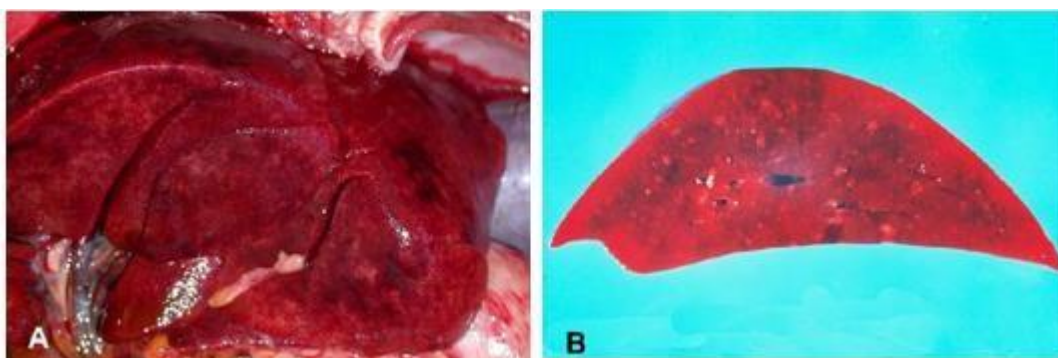


Figura 1 – (A) Aspecto macroscópico do fígado de cão afetado por hepatite. (B) Corte de fígado de cão. Fonte: Inkelmann et al. 2007 10

Oliveira et al. (2011) descreve que em alguns casos o fígado pode apresentar palidez e friabilidade, hepatomegalia, focos de hemorragia e acentuação do padrão lobular e edema da parede da vesícula biliar. Já Wong et al. (WONG, 2012) relata que pode se observar icterícia generalizada, hemorragia marcada no timo, tecidos subcutâneos cervicais, estômago, renal córtex e tronco encefálico e petequização em todos os níveis do intestino. O fígado se apresenta amplamente difundido e friável, e com um padrão zonal com áreas alternadas de vermelho e pálido bronzeado.

Em relação às alterações oftálmicas, cães com imunidade parcial desenvolvem hepatite crônica. Essa condição grave geralmente resulta em uma lesão ocular citotóxica devido à inflamação e morte das células do olho, geralmente apresentando uveíte anterior. Essa condição leva à um dos sinais mais clássicos e perceptíveis da hepatite infecciosa canina: olho azul da hepatite (“*blue eye*”) (Figura 2). Alguns cães recuperados da infecção leve ou inaparente desenvolvem uveíte por complexo imune (hipersensibilidade tipo III ou reação de Arthus), o que produz degeneração e necrose endotelial, resultando em edema corneal (ETTINGER, 2004).



Figura 2 - “*Blue-eye*” característico da HIC, causado por dano viral e imunológico ao endotélio. Fonte: Greene et al. 2006 s.

Foi experimentalmente demonstrado que os vasos sanguíneos nos olhos de cães com opacidade corneal apresentaram aumento da permeabilidade, o que leva ao edema e ao acúmulo de anticorpos no humor aquoso. Anticorpos presentes no humor aquoso, íris e estroma corneal iniciam a reação de Arthus nas áreas onde o antígeno viral está presente. O infiltrado inflamatório observado em muitos casos contribui para o aumento da pressão intraocular e também do edema corneal (16). A uveíte e edema são geralmente auto-limitantes a menos que complicações adicionais ou destruição endotelial massiva ocorra (CARMICHAEL, 1995).

Microscopicamente, segundo Inkelmann et al. (2007) em todos os casos de hepatite infecciosa canina há inclusões intranucleares (INs) em hepatócitos, células de Kupffer ou células endoteliais do revestimento dos sinusóides. Essas INs são basofílicas ou anfófilas, algumas delas preenchem todo o núcleo, mas a maioria apresenta um halo claro entre a inclusão e o limite da carioteca, podendo apresentar também necrose hepática, que pode ser associada à hemorragia ou infiltrado inflamatório misto nos espaços porta (Figura 3, Figura 4).



Figura 3 - Fígado de um cão com hepatite infecciosa canina, apresentando padrão lobular evidente e hemorragias na superfície capsular. Fonte: Oliveira et al. 2007¹¹



Figura 4 - Fígado pálido e com fibrina na superfície capsular de um cão com hepatite infecciosa canina. Fonte: Oliveira et al. 2007¹¹

De acordo com o trabalho de Wong et al. (2012), histopatologicamente observa-se os gânglios linfáticos, timo, cérebro, e o intestino delgado afetados por uma hemorragia multifocal. A medula óssea apresenta-se severamente hipocelular com diminuição da celularidade em todos os tipos de células e no fígado apresenta coagulação com infiltração neutrofílica. Muitos hepatócitos e células de Kupffer apresentam cromatina marginada e inclusão intranuclear em corpos que antes eram redondos para ovóides (Figura 5).

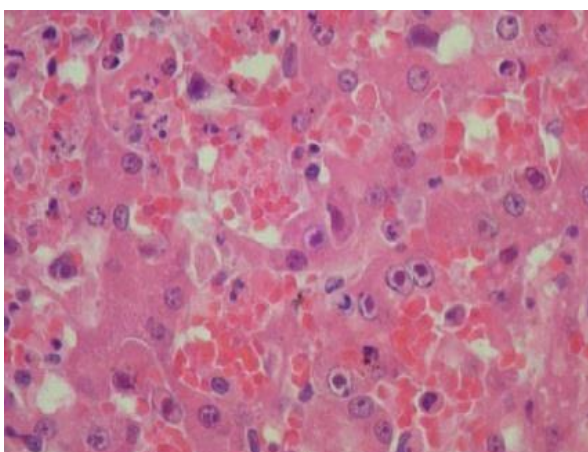


Figura 5 - Aspecto histológico do fígado de cão com hepatite canina mostrando hepatócitos com inclusões intranucleares anfófilas sólidas cercadas por halo claro e com marginação da cromatina nuclear contra a carioteca. As inclusões são cercadas por hepatócitos necróticos. Fonte: Inkelmann et al. 2007¹⁰

CONCLUSÃO

De acordo com o presente estudo conclui-se que há escassez de trabalhos recentes que focam a Hepatite Infecciosa Canina, não monitorando a evolução da sintomatologia e do vírus. O diagnóstico clínico da doença é de difícil comprovação, pois são sinais mais característicos da doença o *blue-eye* e a hepatite, complicações esperadas em várias outras patologias. O diagnóstico é garantido através da visualização das inclusões virais intranucleares. Entretanto, mesmo com a dificuldade de diagnóstico, a vacinação dos animais jovens permitiu um declínio considerável na morbidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. BICHARD, SJ, SHERDING, RG. Clínica de Pequenos Animais. São Paulo: Roca, 2003.
2. CARMICHAEL L.E. The Pathogenesis of Ocular Lesions of Infectious Canine Hepatitis II. Experimental Ocular Hypersensitivity Produced by the Virus. Path. vet. 2: 344-359, 1965.
3. CAUDELL, D et al. Diagnosis of infectious canine hepatitis virus (CAV-1) infection in puppies with encephalopathy. Journal Veterinary Diagnostic Investigation, v. 17, n. 1, p. 58-61, 2005.
4. CULLEN, JM. Liver, biliary system and exocrine pancreas. In: MCGAVIN, MD, ZACHARY JF. Pathologic basis of veterinary disease, 4th ed. St Louis: Mosby-Elsevier; p.393-461, 2007.
5. DECARO, N. Infectious canine hepatitis: an “old” disease reemerging in Italy. Research in Veterinary Science, London, v.83, n2, p.269 – 273. January, 2007.
6. ETTINGER, S.J. & FELDMAN, E.C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
7. GOCKE, DJ et al. Experimental viral hepatitis in the dog: the production of persistent disease in partially immune animals. Journal of Clinical Investigation, v. 46, n. 9, p. 1506- 151, 1967.
8. GREENE, C.E. Infectious canine hepatitis and canine acidophil cel hepatitis. In: GREENE, C.E., editor. Infectious disease of the dog and cat, 3th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, v. 8, p. 41-47, 2006.
9. INKELMANN, M. A.; ANJOS, B.L.; KOMMERS, G. D.; FIGHERA, R. A.; BARROS, C. S. L. Aspectos imunoistoquímicos da hepatite infecciosa canina. Ciência rural, Santa Maria. V.38. n.9. p. 2636-2640. Dezembro, 2008.
10. INKELMANN, M.A., ROZZA D.B., FIGHERA, R.A., KOMMERS, G.D., GRAÇA, D.L., IRIGOYEN, L.F. & BARROS, C.S.L. 2007. Hepatite infecciosa canina: 62 casos. Pesquisa Veterinária Brasileira, p. 325-332, 2007.
11. OLIVEIRA, E. C.; ALMEIDA, P. R.; SONNE, L.; PAVARINI, S.P.; WATANABE, T. T. N.; DRIEMEIER, D. Hepatite infecciosa canina em cães naturalmente infectados: achados patológicos e diagnóstico imuno-histoquímico. Pesqui. Vet. Bras. N. 32(2). P. 158-164. Fevereiro, 2011.
12. PIACESI, T.M.A. et al. Hepatite Infecciosa Canina: relato de caso. Revista Brasileira de Ciência Veterinária, v. 17, p. 3-4, 2010
13. QUINN, P.J. et al. Adenoviridae. In: QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J. Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas. Porto Alegre. Artmed, v. 56, p. 323-326, 2005.
14. STALKER, M.J., HAYES, M.A. Infectious canine hepatitis. In: Maxie MG, ed. Jubb, Kennedy, and Palmer’s Pathology of Domestic Animals. 5th ed, Vol. 2. Philadelphia,

- Pennsylvania: Elsevier Saunders p. 348–351.2007.
15. TANENO, J.C. et al. Hepatite Infecciosa Canina. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, n. 10, 2008.
 16. WONG, V. M.; MARCHE, C.; SIMKO, E. Infectious canine hepatitis associated with prednisone treatment. Can. Vet. N. 53. P. 1219-1221. November, 2012.
 17. ZEE, Y., MACLACHLAN, N.J. Adenoviridae. In: Hirsh DC, Maclachlan NJ, Walker RL, eds. Veterinary Microbiology. Ames, Iowa: Blackwell Pub, p.317–319. 2004.