

**UFSM**

**Dissertação de Mestrado**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE LESÕES  
HEPÁTICAS CRÔNICAS EM CÃES**

---

**Marcia Cristina da Silva**

**PPGMV**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2005**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE LESÕES  
HEPÁTICAS CRÔNICAS EM CÃES**

---

por

**Marcia Cristina da Silva**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Patologia Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**

**PPGMV**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2005**

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE LESÕES HEPÁTICAS  
CRÔNICAS EM CÃES**

elaborada por  
**Marcia Cristina da Silva**

como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Medicina Veterinária**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Dominguita Lühers Graça**  
(Presidente/Orientadora)

---

**David Driemeier**

---

**Cristina Gevehr Fernandes**

**Santa Maria, 28 de fevereiro de 2005**

## SUMÁRIO

### LISTA DE

<b>TABELAS.....</b>	<b>VI</b>
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1. Considerações gerais.....	2
2.2. Respostas do fígado à lesão.....	5
2.2.1. Regeneração hepatocelular.....	5
2.2.2. Fibrose.....	12
2.2.3. Hiperplasia de ductos biliares.....	20
2.3. Hepatites crônicas em cães e pessoas: uma visão comparada.....	23
2.4. Hepatite crônica em cães.....	29
2.4.1. Hepatites crônicas familiares e associadas ao acúmulo de cobre.....	32
2.4.1.1. Hepatite do Bedlington Terrier.....	34
2.4.1.2. Hepatite do West Highland White Terrier....	37
2.4.1.3. Hepatite crônica do Doberman Pinscher....	39
2.1.1.4. Hepatite do Skye Terrier.....	40
2.4.1.5. Hepatite do Dálmata.....	41
2.4.2. Hepatite do Cocker Spaniel.....	41
2.4.3. Hepatite lobular dissecante.....	42
2.4.4. Hepatite crônico-ativa associada à leptospirose.....	44
2.4.5. Hepatite crônica associada ao vírus da hepatite infecciosa canina.....	46
2.4.6. Hepatite das células acidófilas canina.....	48

2.4.7. Hepatite crônica e cirrose induzida por medicamentos.....	49
2.4.8. Tuberculose.....	54
2.4.9. Capilariose.....	58
2.5. Hepatopatia em estágio terminal - cirrose.....	60
2.6. Cirrose cardíaca.....	73
2.7. Tumores hepáticos.....	74
2.7.1. Hiperplasia nodular.....	75
2.7.2. Neoplasias hepáticas primárias.....	78
2.7.2.1. Adenoma hepatocelular.....	80
2.7.2.2. Carcinoma hepatocelular.....	81
2.7.2.3. Colangioma.....	85
2.7.2.4. Colangiocarcinoma.....	86
2.7.2.5. Carcinóide hepático.....	89
2.7.2.6. Hemangiossarcoma.....	91
2.7.3. Tumores hepáticos metastáticos.....	91
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	93
4. RESULTADOS.....	95
5. DISCUSSÃO.....	138
6. CONCLUSÕES.....	147
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	149

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Categoria das 306 lesões hepáticas crônicas encontradas na necropsia de 4.899 cães. ....	103
Tabela 2 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Sinais clínicos observados em 80 cães com cirrose. ....	104
Tabela 3 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Achados laboratoriais observados em 18 cães com cirrose. .....	107
Tabela 4 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Achados histológicos observados em 14 cães com cirrose. .....	108
Tabela 5 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Distribuição da degeneração gordurosa em 14 cães com cirrose. ....	109
Tabela 6 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Prevalência das células inflamatórias em 10 cães com cirrose. .....	110
Tabela 7 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Achados histológicos observados em 14 cães com cirrose divididos por grupos quanto à intensidade de fibrose. ....	111
Tabela 8 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Neoplasias hepáticas metastáticas encontradas na necropsia de 4.899 cães. ....	112

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. O gráfico mostra a relação entre o total de cães necropsiados no período de 1964 a 2003 e o número de cães com lesão hepática crônica. .... 113
- Figura 2 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Capilariose. Superfície de corte demonstrando múltiplas listras brancas que se interdigitam. .... 114
- Figura 3 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Capilariose. Aspecto histológico de um granuloma contendo numerosos ovos biopericulados e alguns poucos macrófagos epitelióides. Hematoxilina-eosina, obj. 20. .... 114
- Figura 4 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Tuberculose. Granulomas tuberculóides na superfície de corte do fígado. .... 115
- Figura 5 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Tuberculose. Observe o granuloma constituído predominantemente por necrose caseosa. Hematoxilina-eosina, obj. 10. .... 115
- Figura 6 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Aflatoxicose crônica. Fígado difusamente amarelo e irregular. .... 116
- Figura 7 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Aflatoxicose crônica. Há intensa degeneração gordurosa microvacuolar, proliferação de ductos biliares e bilestase intracanalicular. Hematoxilina-eosina, obj. 10. .... 116
- Figura 8 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Distribuição das idades em categorias dos 4.899 cães necropsiados (A) e dos 80 cães com cirrose (B). .... 117

- Figura 9 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Punção do líquido abdominal demonstrando transudato puro. .... 117
- Figura 10 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Mucosa oral ictérica. .... 118
- Figura 11 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Sinais clínicos encontrados em 80 cães com cirrose. .... 118
- Figura 12 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Mucosa oral anêmica. .... 119
- Figura 13 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose macronodular. Superfície capsular com múltiplos nódulos de regeneração que variam de 0,1 a 2,0 cm de diâmetro. .... 119
- Figura 14 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose macronodular. Superfície de corte com múltiplos nódulos de regeneração, alguns deles separados por septos de tecido conjuntivo. .... 120
- Figura 15 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose macronodular. Observe o aspecto macronodular evidenciado principalmente nos lobos hepáticos esquerdos em contraste com o padrão micronodular visto nos lobos hepáticos direitos. .... 120
- Figura 16 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose micronodular. Superfície de corte irregular causada pelos múltiplos pequenos nódulos de regeneração. .... 121
- Figura 17 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Desvio portossistêmico. Comunicação entre a veia porta e as artérias mesentéricas. .... 122
- Figura 18 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico de um espécime com fibrose acentuada (grupo 1). Hematoxilina-eosina, obj. 4. .... 123

- Figura 19 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico do espécime anterior evidenciando a fibrose. Tricrômico de Masson, obj. 4..... 123
- Figura 20 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico de um espécime com fibrose moderada (grupo 2). Hematoxilina-eosina, obj. 4..... 124
- Figura 21 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico do espécime anterior evidenciando a fibrose. Tricrômico de Masson, obj. 4..... 124
- Figura 22 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico de um espécime com fibrose leve (grupo 3). Hematoxilina-eosina, obj. 4. .... 125
- Figura 23 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico do espécime anterior evidenciando a fibrose. Tricrômico de Masson, obj. 4..... 125
- Figura 24 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Acentuada proliferação de ductos biliares e infiltração inflamatória predominantemente linfoplasmocitária. Hematoxilina-eosina, obj. 20. .... 126
- Figura 25 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Acentuada bilestase intracanalicular (setas). Hematoxilina-eosina, obj. 20. .... 126
- Figura 26 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Degeneração gordurosa intranodular predominantemente macrovacuolar. Hematoxilina-eosina, obj. 4. .... 127
- Figura 27 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Degeneração gordurosa intranodular predominantemente microvacuolar. Hematoxilina-eosina, obj. 4. .... 127

- Figura 28 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Hemossiderose acentuada vista como múltiplos pequenos grânulos castanho-dourados no interior de macrófagos. Hematoxilina-eosina, obj. 40. .... 128
- Figura 29 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Foco aleatório de necrose de coagulação circundando por degeneração gordurosa macrovacuolar e microvacuolar. Hematoxilina-eosina, obj. 20. .... 128
- Figura 30 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto imunoistoquímico demonstrando múltiplas células de Ito ativadas circundando um nódulo de regeneração. Desmina, obj. 40. .... 129
- Figura 31 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Congestão passiva crônica localizada. Observe o acentuado enegrecimento do lobo hepático lateral direito. .... 129
- Figura 32 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Fígado com aspecto semelhante à noz-moscada. Há grande quantidade de fibrina na forma de películas depositadas por sobre a superfície capsular do fígado. .... 130
- Figura 33 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Fígado com aspecto semelhante à noz-moscada. Aspecto típico da superfície de corte. .... 130
- Figura 34 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Hiperplasia nodular. Superfície de corte de um nódulo de hiperplasia (seta). .... 131
- Figura 35 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Colangiocarcinoma. Massa hepática brancacenta ocupando a maior parte dos lobos do lado direito do fígado. .... 131
- Figura 36 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Colangiocarcinoma. Superfície de corte do espécime anterior.

- Observe o aspecto lobulado e brancacento com múltiplas pequenas áreas vermelhas (necrose)..... 132
- Figura 37 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Colangiocarcinoma. Aspecto histológico do padrão tubular. Hematoxilina-eosina. Obj. 10.....132
- Figura 38 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Colangioma. Lesão cística focal no lobo hepático medial direito. .... 133
- Figura 39 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Carcinoma hepatocelular. Massa lobulada, com aproximadamente 15 cm de diâmetro, obliterando o lobo hepático lateral direito. .... 133
- Figura 40 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Linfoma. O fígado está acentuadamente aumentado e claro. .... 134
- Figura 41 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Linfoma. Superfície de corte do espécime anterior. Observe a acentuação do padrão lobular ocasionada pelo contraste entre as faixas branco-amareladas e as áreas vermelhas normais. .... 134
- Figura 42 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Linfoma. Aspecto histológico do padrão difuso visto como múltiplas áreas periportais de infiltrado neoplásico. Hematoxilina-eosina, obj. 10. .... 135
- Figura 43 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Hemangiossarcoma. Apresentação multicêntrica vista aqui como múltiplos nódulos no fígado, pulmão, baço e omento. .... 136
- Figura 44 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Hemangiossarcoma. Superfície de corte evidenciando múltiplas áreas vermelho-escuras na forma de rosetas. .... 136

- Figura 45 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães.  
Metástase de leucemia. Nódulos amarelos na superfície  
capsular do fígado. .... 137
- Figura 46 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães.  
Metástase de carcinoma mamário. Nódulos brancacentos e  
umbilicados no lobo hepático medial esquerdo. .... 137

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria

### ESTUDO RETROSPECTIVO DE LESÕES HEPÁTICAS CRÔNICAS EM CÃES

Autor: Marcia Cristina da Silva

Orientadora: Dominguita Lühers Graça

Data e local da defesa: Santa Maria, 28 de fevereiro de 2005

Os protocolos de necropsias de cães realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria entre 1964 e 2003 foram revisados à procura de lesões hepáticas crônicas. Do total de 4.899 cães necropsiados foram encontradas 306 (6,2%) dessas lesões, que foram classificadas como lesões inflamatórias (4,2%), lesões degenerativas (26,8%), distúrbios circulatórios (23,2%) e tumores (45,8%). Os tumores foram a condição mais comum encontrada nesses cães, e dentre esses, os tumores primários foram os mais freqüentes (43,8%). Colangiocarcinoma foi o tumor primário mais observado (50,0%). Dentre os tumores multicêntricos, o linfoma foi o mais comumente descrito nesses cães (75,0%). Dentre os tumores metastáticos, leucemia e carcinoma mamário foram os mais prevalentes (20,0%). Hiperplasia nodular foi encontrada em 44 (31,4%) cães. Excluindo-se os tumores, a cirrose hepática (26,1%) foi a doença mais importante encontrada nesses cães. Ascite (48,7%) e icterícia (23,7%) foram os sinais clínicos associados à cirrose observados com maior freqüência. Nos casos em que a enzima alanina aminotransferase foi avaliada, estava elevada em todos os cães com cirrose. Transudato puro foi encontrado em todos os

cães com cirrose em que o líquido ascítico foi avaliado. Em 14 cães com cirrose as alterações histológicas foram revistas e a intensidade da fibrose foi dividida em três categorias: fibrose acentuada (grupo 1), fibrose moderada (grupo 2) e fibrose leve (grupo 3). A maioria desses cães (57,2%) apresentou fibrose leve. Outras alterações histológicas observadas nesses casos, em ordem decrescente de frequência, foram degeneração gordurosa (71,4%), inflamação (71,4%), hemossiderose (64,3%), proliferação de ductos (50,0%), bilestase (42,8%) e necrose de coagulação (35,7%). Fígado com aspecto semelhante à, secundário à insuficiência cardíaca congestiva, foi encontrado em 69 (22,5%) cães. Nos casos em que o líquido abdominal foi avaliado, transudato modificado foi encontrado em todos os cães com insuficiência cardíaca congestiva que apresentaram fígado com aspecto semelhante à noz-moscada.

**ABSTRACT**

MS Dissertation

Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária

Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE LESÕES HEPÁTICAS  
CRÔNICAS EM CÃES  
(CHRONIC HEPATIC LESIONS OF DOGS. A retrospective study)**

Author: Marcia Cristina da Silva

Adviser: Dominguita Lühers Graça

Santa Maria, February 28, 2005

The necropsy reports of 4899 dogs necropsied at the Veterinary Pathology Laboratory of the Universidade Federal de Santa Maria from 1964 to 2003 were reviewed in search of chronic hepatic lesions. Three hundred and six lesions (6,2%) were found and were classified as inflammatory (4,2%), degenerative (26,8%), circulatory (23,2%) and neoplastic (45,8%). Neoplasms were constituted the most common pathology and among them primary tumors were the most prevalent (43,8%). Colangiocarcinoma was the most common primary tumor (50,0%), lymphoma was the most common among multicentric tumors (75,0%) and leukemia and mammary carcinoma were the most prevalent among metastatic tumors (20%). Nodular hyperplasia was found in 44 (31,4%) dogs. Excluding tumors, hepatic cirrhosis was the most important disease of the dogs (26,1%). The clinical signs reported were ascites (48,7%) and icterus (23,7%). In all dogs with cirrhosis when ALT was evaluated, it was elevated. When the ascitic fluid was evaluated in the cirrhotic dogs, it was always pure transudate. In 14 cirrhotic dogs histological changes were reviewed and the intensity of fibrosis was

categorized as marked (group 1), moderate (group 2) and mild (group 3). Most of the dogs (57,2%) had mild fibrosis. It was not found a correlation between the extension of fibrosis and the intensity of the clinical signs. Other histological changes in decreasing order of frequency were fatty change (71,4%), inflammation (71,4%), hemosiderosis (64,3%), bile duct proliferation (50,0%), cholestasis (42,8%), and coagulative necrosis (35,7%). Nutmeg liver due to congestive heart failure was found in 69 (22,5%) dogs. When the ascitic fluid of some of the latter dogs was evaluated, it consisted of a modified transudate.

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os cães têm sobrevivido mais tempo e com melhor qualidade de vida, com isso, as doenças crônicas que acometem o fígado tornaram-se parte de um importante grupo de distúrbios observados nessa espécie (Dimski, 1999).

A investigação da etiologia precisa da doença hepática crônica em cães tem evoluído muito pouco nas últimas décadas, e, em muitos casos, é pouco elucidativa, em vista de que a caracterização e a definição das hepatopatias crônicas estão na dependência do acompanhamento do paciente desde a primeira abordagem para fins de diagnóstico. Contudo, quase sempre as doenças crônicas que afetam cães permanecem com etiologia não estabelecida, sem tratamento específico e com prognóstico impreciso.

As tendências futuras no estudo das hepatopatias crônicas caninas apontam para o aprofundamento das pesquisas em quatro aspectos essenciais e inter-relacionados: a determinação da etiologia da doença hepática crônica; a compreensão dos fenômenos que envolvem a produção e transformação da matriz extracelular, auxiliando no estabelecimento de terapias anti-fibróticas; a detecção precoce e com menor invasividade possível da doença hepática subclínica e cronificada; e intervenção terapêutica eficaz.

Assim, o objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência das doenças crônicas que acometem o fígado de cães na região de abrangência do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, com especial atenção à cirrose hepática, em que foram relacionadas as alterações anátomo-patológicas com os sinais clínicos e os achados laboratoriais.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Considerações gerais

O fígado desempenha papel homeostático fundamental no equilíbrio de numerosos processos biológicos. Estima-se que o fígado realize pelo menos 1.500 funções bioquímicas essenciais para a sobrevivência do indivíduo (Center, 1997), entre elas estão o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas; síntese das proteínas plasmáticas e fatores da coagulação; detoxificação e excreção de medicamentos, toxinas e metabólitos; e a formação e eliminação da bile (Johnson, 1997). O fígado possui capacidade de armazenamento, reserva funcional e possibilidade regenerativa consideráveis, mas, essas características também complicam a identificação clínica da lesão hepática grave. Vale ressaltar que somente lesões que afetam a maior parte do parênquima hepático poderão produzir sinais de insuficiência hepática, já que lesões focais raramente destroem uma quantidade suficiente de parênquima para sobrepujar as reservas do órgão (Cullen & MacLachlan, 2001).

O fígado é vulnerável a uma grande variedade de insultos metabólicos, tóxicos, microbianos, circulatórios e neoplásicos. Em alguns casos a doença é primária do fígado, como o carcinoma hepatocelular, mas com maior frequência, o envolvimento hepático é secundário, causado por descompensação cardíaca, tumor disseminado, infecções extra-hepáticas e, em humanos, alcoolismo (Crawford, 2004).

Nos animais, agentes infecciosos como vírus, bactérias, protozoários, fungos e metazoários, além de causar lesão hepática, também afetam outros órgãos e tecidos, ao contrário do que é visto em humanos, em que várias causas de hepatite viral são específicas para o fígado. Uma exceção é a hepatite da marmota americana (*Marmota* spp.), que é causada por um vírus semelhante ao da hepatite B dos humanos (hepadnavírus) (Jones *et al.*, 2000c).

As rotas de infecção do fígado são a hematogena, penetração direta e ascendente via sistema biliar. Os agentes infecciosos atingem o fígado mais comumente pela via hematogena devido à circulação hepática dupla, que recebe tanto sangue arterial pela artéria hepática, como sangue venoso do trato gastrointestinal pela veia porta. Menos freqüentemente a invasão dos agentes infecciosos se dá através de penetração direta e ascendente pelo sistema biliar. A natureza e distribuição das lesões inflamatórias hepáticas são geralmente determinadas pela natureza do agente infeccioso, pela rota de entrada e por alguma predileção por um tipo celular hepático (Cullen & MacLachlan, 2001).

A hepatite aguda é freqüentemente acompanhada por áreas de necrose circundadas por células inflamatórias, inicialmente neutrófilos, e, posteriormente, linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Com o tempo, o material necrótico é removido por fagócitos e substituído por hepatócitos regenerados ou por tecido fibroso. Se o antígeno do agente infeccioso persiste, a fase aguda da hepatite evolui para uma lesão inflamatória crônica, com formação de um abscesso ou granuloma. Colangite e colângio-hepatite neutrofílicas resultam de infecções bacterianas ascendentes do sistema biliar, freqüentemente como consequência de obstrução biliar por parasitas ou compressão do ducto biliar por tecido fibroso ou por uma neoplasia (Cullen & MacLachlan, 2001).

Na maioria dos casos, os pacientes humanos recuperam-se da hepatite aguda sem complicações em poucas semanas, embora alterações histológicas mínimas ainda possam ser vistas após seis meses ou mais do início da doença. Essas alterações incluem infiltração de linfócitos nos tratos portais e condensação do colágeno. No entanto, em mais de 10% dos casos, a doença pode ser fatal ou tornar-se crônica, com inflamação continuada por seis meses ou mais, devido à persistência do estímulo antigênico, entrando em uma fase que pode perdurar por muitos meses ou anos. Vírus ou drogas podem ser responsáveis pelo

ataque inicial, mas 80% a 90% dos casos de hepatite crônica são idiopáticos (Wight, 1994).

Em casos de recuperação de um episódio de hepatite aguda com necrose em ponte ou necrose afetando todo o ácino (panacinar), comumente podem ser observadas áreas residuais de colapso que podem persistir por anos, podendo ser confundidas com cirrose. A progressão para cirrose ocorre quase sempre como evolução da hepatite crônico-ativa, mas, em raras ocasiões a cirrose parece desenvolver-se rapidamente após um ataque agudo, em que a necrose hepatocelular disseminada é seguida, às vezes, por fibrose e condensação do estroma de tecido conjuntivo, resultando na formação de densas faixas de tecido conjuntivo, isto é, a cirrose pós-necrótica propriamente dita (Wight, 1994).

A conseqüência clínica mais grave das lesões hepáticas é a insuficiência hepática, que pode ser causada por destruição hepática súbita. Com maior freqüência, a insuficiência hepática é o desfecho de uma lesão progressiva do fígado, seja por destruição insidiosa de hepatócitos ou por ataques repetidos de lesão ao parênquima hepático (Crawford, 2004).

A insuficiência hepática aguda ocorre quando um insulto súbito e grave compromete pelo menos 70% a 80% da massa hepática funcional, excedendo sua capacidade de reserva funcional, resultando em sinais clínicos de insuficiência hepática. A necrose hepática difusa é a lesão histopatológica mais consistente detectada em cães e gatos com sinais de insuficiência hepática aguda (Center, 1997).

Quando a inflamação crônica ocorre em todo o fígado, há perda do parênquima hepático com distorção da arquitetura hepática que resulta em fibrose e regeneração nodular do parênquima (Kelly, 1993). A insuficiência hepática crônica decorrente de diversas causas pode resultar em uma hepatopatia de estágio terminal caracterizada por fibrose ou cirrose hepática grave (Johnson, 1997).

## **2.2. Respostas do fígado à lesão**

Após a destruição do parênquima hepático, pode ocorrer regeneração do parênquima, substituição por fibrose e hiperplasia biliar. O resultado de um insulto hepático depende da natureza e duração da lesão e da sobrevivência do paciente (Cullen & MacLachlan, 2001).

### **2.2.1. Regeneração hepatocelular**

O fígado possui grande reserva funcional e capacidade regenerativa. Após hepatectomia de 70%, o fígado pode regenerar sua massa e funcionamento originais num período de seis semanas (Center, 1997; Grompe, 2004), porém com uma forma diferente da original (Kelly, 1993).

Em todos os órgãos, a regeneração é um processo fisiológico controlado que é estimulado pela necessidade de maior quantidade de tecido funcional e é encerrado quando essa demanda aumentada é atingida (Roth, 1995). A regeneração hepática deve ser considerada uma resposta natural do fígado às agressões, mas há certas limitações nesse processo, que depende de que as áreas afetadas possuam adequado suprimento sanguíneo, drenagem livre de bile e arquitetura hepática normal, possuindo colunas de células em regeneração com orientação do arcabouço original de reticulina. Os hepatócitos proliferantes podem diferir dos hepatócitos normais em algumas de suas reações enzimáticas, mas há evidências de que eles sofram diferenciação e, dessa forma, podem substituir aqueles hepatócitos residuais danificados e restaurar o fígado normal se a agressão cessar (Kelly, 1993).

Em tecidos que possuem populações de células que se renovam constantemente, como a epiderme, o intestino e a medula óssea, as células-tronco são parte de um compartimento proliferativo responsável

pelo repovoamento celular. Em órgãos como o fígado, que possui células de longa duração, a necessidade de um compartimento de células-tronco não é evidente, já que após uma agressão, as células diferenciadas residuais sofrem divisão e reconstróem a massa hepática. A substituição dos hepatócitos perdidos ocorre principalmente pela divisão mitótica dos hepatócitos periportais (Kelly, 1993; Grompe, 2004; Palmes & Spiegel, 2004).

Os princípios da regeneração hepática estão sendo usados como referência no tratamento da cirrose hepática nos humanos. A maioria dos estudos sobre a regeneração hepatocelular é baseada em experimentos com ratos, onde até dois terços do fígado são retirados (Kelly, 1993; Cullen & MacLachlan, 2001; Grompe, 2004; Palmes & Spiegel, 2004). Modificações na proporção de tecido hepático excisado podem alterar a resposta regenerativa. A ressecção de quantidades maiores do fígado, por exemplo, 90%, causa complicações da insuficiência hepática aguda, como encefalopatia ou coagulopatia. Estudos da regeneração hepatocelular após hepatectomia parcial em cães e suínos é uma prática incomum, principalmente nos Estados Unidos, devido a questões éticas, embora essas espécies tenham maiores vantagens no estudo da cirrose em humanos, no que diz respeito à anatomia e fisiologia, quando comparados aos ratos, os quais possuem grandes diferenças no tamanho e anatomia do fígado e também metabolismo hepático mais rápido (Palmes & Spiegel, 2004).

Outras fontes de estudo da regeneração hepática, além da hepatectomia parcial, são feitos com a ligação de um ramo da veia porta, privação de proteína, indução de necrose por agentes virais ou químicos, transplante heterotrópico, experimentos com circulação cruzada e cultura de hepatócitos (Wight, 1994).

Entre as substâncias químicas utilizadas como modelos para o estudo da regeneração hepatocelular estão o tetracloreto de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) (Palmes & Spiegel, 2004) que induz necrose centrolobular aguda

seguida de regeneração completa após interrupção; a D-Galactosamina que induz lesão hepática aguda; a tioacetamida que é utilizada para induzir cirrose ou encefalopatia hepática aguda; o acetaminofen que causa necrose hepatocelular massiva reversível; e o etanol. Entre as espécies que já foram submetidas a esses experimentos estão camundongos, ratos, coelhos, cães e suínos (Palmes & Spiegel, 2004).

A regeneração hepática ocorre por hiperplasia compensatória, não havendo novo desenvolvimento de um ou mais lóbulos perdidos, ocorrendo apenas aumento no tamanho dos lóbulos remanescentes (Wight, 1994; Center, 1997). A hiperplasia hepática compensatória está mais relacionada com necessidades funcionais do que com necessidades anatômicas, ou seja, após hepatectomia parcial, há aumento do número dos hepatócitos remanescentes, mas não há qualquer restituição da macro-anatomia normal do fígado (Palmes & Spiegel, 2004).

Em casos de aumento fisiológico da demanda, a massa hepática aumenta quando a carga metabólica não pode ser acomodada por diferenciação adaptativa (hipertrofia) assim, esse aumento ocorre por hiperplasia de hepatócitos. Entretanto, ainda não está claro se a resposta hipertrófica induzida difere biologicamente da proliferação regenerativa, ou se o reparo é mediado pelos mesmos sinais químicos (Kelly, 1993). Também não está totalmente determinado como é iniciado e encerrado o crescimento hepático (Center, 1997; Palmes & Spiegel, 2004), entretanto, alguns autores (Cullen & MacLachlan, 2001) afirmam que uma vez que a massa hepática tenha atingido o tamanho normal, macrófagos liberam o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) que promove a interrupção da proliferação dos hepatócitos.

O hepatócito possui uma capacidade única de restauração da massa hepática após uma ampla variedade de agressões diferentes, como uma lesão química ou viral, ou até mesmo após ressecção cirúrgica (Wight, 1994), mas, quando a habilidade dos hepatócitos em se dividir e substituir o tecido hepático danificado estiver comprometida, uma

subpopulação de células não-parenquimatosas, conhecidas como células ovais, são induzidas a proliferar. Essas células são consideradas um compartimento de células-tronco facultativo (Lowe, *et al.*, 2003; Yoshioka, *et al.*, 2004). No fígado normal essas células são quiescentes, existem em pequeno número e circundam as áreas periportais. Após uma agressão hepática grave e prolongada elas proliferam (Lowe, *et al.*, 2003). A expressão células ovais deve-se à forma do seu núcleo (Kelly, 1993; Lowe, *et al.*, 2003). As células ovais são resistentes aos efeitos hepatotóxicos e carcinogênicos, e, quando induzidas a proliferar, são vistas nas regiões periportais e infiltrando o parênquima ao longo dos canalículos, entre os cordões de hepatócitos (Lowe, *et al.*, 2003).

As células ovais são consideradas uma população celular heterogênea, pois expressam diferentes combinações de marcadores fenotípicos, tanto para hepatócitos como para epitélio colangiolar. Ultra-estruturalmente, em pacientes com doença hepática crônica, podem ser identificados três tipos de células ovais, de acordo com suas características morfológicas e localização. As células ovais do tipo I, que possuem um fenótipo primitivo, localizam-se próximas aos ductos biliares proliferantes e aparecem arranjadas em um padrão acinar circundando hepatócitos. As células ovais do tipo II, que possuem as mesmas características fenotípicas das células do tipo I, entretanto, estão localizadas exclusivamente em áreas de proliferação de ductos biliares, próximas às células de pequenos ductos; e, finalmente, as células ovais do tipo III, que também possuem as mesmas características gerais das células ovais do tipo I, mas com fenótipo de hepatócitos maduros, incluindo um núcleo proeminente e citoplasma volumoso (Lowe, *et al.*, 2003).

Assim, as células ovais representam uma população de células pluripotentes, com capacidade de diferenciarem-se em hepatócitos e células epiteliais dos colangiólos (Kelly, 1993; Lowe, *et al.*, 2003) e, sob

certas condições, também podem diferenciar-se em células epiteliais pancreáticas e intestinais (Lowes, *et al.*, 2003).

A regeneração pode ser rápida após uma lesão tóxica que destrói grande parte do parênquima hepático, pois nesses casos o arcabouço de colágeno tipo III é mantido e a conformação e a massa original podem ser restauradas (Kelly, 1993). Necrose hepática extensa geralmente é seguida por regeneração do parênquima sem fibrose, desde que o arcabouço de reticulina da porção afetada permaneça intacto e que não haja colapso como na necrose hepática massiva (Cullen & MacLachlan, 2001). Esta é uma reação fundamental do fígado à agressão e significa que a perda de grande quantidade de hepatócitos pode ser completamente recuperada e o fígado poderá retornar inteiramente ao normal (Wight, 1994). No entanto, na necrose massiva ou quando a lesão for repetitiva, as áreas afetadas irão colapsar após a remoção dos hepatócitos necróticos, resultando numa cicatriz (cicatrização pós-necrótica ou cirrose pós-necrótica) (Cullen & MacLachlan, 2001).

Se a integridade estrutural do fígado for danificada durante a agressão celular, a regeneração poderá ser desordenada e embora a massa hepática possa retornar ao seu tamanho normal, as relações estruturais da arquitetura hepática não serão restauradas e a regeneração será nodular (Wight, 1994), isto é, quando a necrose hepática é contínua, o fígado tentará regenerar sua massa funcional, mas o esforço regenerativo prolongado e a presença de dano na matriz extracelular normal do fígado freqüentemente resultam em proliferação nodular do parênquima com distorção da arquitetura normal do fígado (Cullen & MacLachlan, 2001). Essa nodularidade pode ser causada pela constrição das faixas de tecido fibroso (Kelly, 1993).

O padrão de regeneração pode ser multifocal e nodular ou difuso, dependendo do tipo morfológico do insulto hepático. Em experimentos realizados com animais após administração de substâncias químicas hepatotóxicas, a regeneração na forma de nódulos ocorre como resposta

à lesão e há regressão desses nódulos após a suspensão da droga. Os nódulos aparecem entre faixas de fibrose ou focos de tecido hepático necrótico, freqüentemente com arquitetura distorcida, poucos espaços-porta e vacuolização dos hepatócitos que formam o nódulo, como resposta à deficiência de suprimento sangüíneo adequado (Roth, 1995).

Os mecanismos de regeneração têm sido estudados em fígados normais há mais de 100 anos, mas até hoje existem algumas dificuldades em sua interpretação. Entre essas dificuldades pode-se citar: 1) que tanto fatores positivos quanto negativos podem regular a proliferação dos hepatócitos; 2) esses fatores, assim como os seus locais de síntese, podem ser o fígado [no parênquima ou em células não-parenquimatosas (células ovais)] ou outros tecidos; 3) a resposta de crescimento é específica para o fígado, indicando que as substâncias são liberadas localmente ou os efeitos são verdadeiramente fígado-específicos; 4) os hepatócitos podem necessitar adquirir receptores específicos para tornarem-se capazes de responder aos estímulos de regeneração; e por último, 5) a presença de fatores de crescimento no soro necessariamente não implica em causa e efeito, pois esses fatores podem ter acumulado devido à redução da massa hepática (Wight, 1994).

O controle da regeneração envolve três fases distintas: estimulação ou iniciação, promoção e terminação (Wight, 1994). Aproximadamente 12 a 14 horas após a hepatectomia parcial os hepatócitos são estimulados pelo insulto a moverem-se da fase de repouso ( $G_0$ ) e entrar na fase de estimulação ( $G_1$ ) (Palmer & Spiegel, 2004). A seguir ocorre a síntese de DNA (fase S) e mitose entre 14 e 36 horas (Wight, 1994). Devido ao início da síntese máxima de DNA ocorrer 24 horas após a hepatectomia parcial, esse período permite a investigação dos eventos extracelulares e intracelulares que fazem com que os hepatócitos adultos passem da fase  $G_0$  para a fase  $G_1$ , ou da fase  $G_1$  para a fase S (Palmer & Spiegel, 2004). A quantidade de DNA

sintetizado é proporcional ao grau de lesão aos hepatócitos, mas é menor e ocorre com menos intensidade em animais velhos (Wight, 1994).

A proliferação dos hepatócitos inicia na área periportal (zona 1) e, depois de um intervalo de 24 horas, os hepatócitos da área centrolobular (zona 3) começam a proliferar. Aproximadamente sete dias após a hepatectomia parcial já podem ser identificadas estruturas lobulares típicas (Palmes & Spiegel, 2004). Células não-parenquimatosas também proliferam, mas somente após um período de aproximadamente 24 horas. A regeneração cessa quando o fígado atinge seu tamanho de massa necessário (Wight, 1994).

A identificação dos sinais de membrana que fazem com que os hepatócitos sejam estimulados a entrar na fase  $G_1$  permanece incerta. A concentração do fator de crescimento epidermal (EGF) e do fator de crescimento transformador- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) aumentam rapidamente no fígado minutos após a hepatectomia parcial. Esses fatores utilizam o mesmo receptor e promovem o início da replicação *in vitro*, porém, tentativas de bloquear a regeneração com anticorpos contra EGF não têm apresentado sucesso. Mais recentemente, outro fator, o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), tem sido seqüenciado e mostrou ser idêntico a outro fator, a hepatoproteína A. O HGF é produzido no fígado, provavelmente pelas células de Ito (também chamadas células estreladas hepáticas, células perissinusoidais, lipócitos e células armazenadoras de gordura), mas também está amplamente distribuído em vários tecidos e tipos celulares, independentemente da sua atividade regenerativa, isto é, o HGF pode estar relacionado a muitas outras funções, e não só apenas com a regeneração hepatocelular (Wight, 1994).

Insulina, glucagon e EGF promovem o crescimento *in vivo* e *in vitro* e agem sinergicamente na segunda fase da regeneração hepática. Quando o fígado atinge o tamanho de massa necessário, sinais inibitórios do crescimento hepático são liberados. O TGF- $\beta$ , encontrado em células endoteliais do fígado, age inibindo a proliferação dos hepatócitos. Estudos

recentes têm tentado provar que outros fatores inibitórios podem estar envolvidos na inibição da proliferação dos hepatócitos. Os fatores que controlam a proliferação das células não-parenquimatosas do fígado ainda são desconhecidos (Wight, 1994).

Apesar dos mecanismos que causam o encerramento do crescimento do fígado ainda não estarem completamente esclarecidos (Center, 1997; Palmes & Spiegel, 2004), se eventualmente o crescimento hepático exceder o tamanho normal, essa massa excedente é reduzida por apoptose (Wight, 1994) ou por reversão atrófica das células para um fenótipo normal (Kelly, 1993).

### **2.2.2. Fibrose**

A fibrose hepática é o resultado da maioria das lesões hepáticas crônicas e representa um desafio clínico comum em todo o mundo (Beyon & Iredale, 2000). A fibrose hepática é uma resposta curativa e reversível à injúria e caracteriza-se pelo aumento da deposição de matriz extracelular (Friedman, 1993; Iredale & Beyon, 1998; Cullen & MacLachlan, 2001; Safadi & Friedman, 2002; Palmes & Spiegel, 2004; Pinzani & Rombouts, 2004; Watson, 2004) ou formação de uma cicatriz subsequente a uma lesão crônica (Safadi & Friedman, 2002).

O significado da fibrose depende dos seus efeitos sobre a função hepática e sua reversibilidade. Os estágios iniciais da formação da fibrose podem responder a tratamentos anti-fibróticos ou à remoção da causa da lesão, mas estágios muito avançados de fibrose são geralmente irreversíveis (Cullen & MacLachlan, 2001). No entanto, alguns autores (Beyon & Iredale, 2000) acreditam que a resolução da fibrose, mesmo em estágios avançados, como na cirrose, é possível através da compreensão da natureza e da origem da matriz extracelular fibrótica, dos métodos pelos quais a matriz extracelular é degradada e dos processos essenciais que ocorrem quando a fibrose sofre resolução com restauração da

arquitetura hepática normal, proporcionando o estabelecimento de terapias anti-fibróticas efetivas.

Geralmente, uma lesão hepática aguda é completamente reversível, contanto que a placa limitante não tenha sido rompida e a fonte da injúria tenha cessado. Para que uma lesão aguda se torne crônica, o fator iniciador, ou as alterações produzidas no fígado devem ter longa duração. A resposta do fígado será uma hepatite crônica com fibrose e cicatrização que representa a “via final comum” para uma variedade de insultos, tanto no homem como nos animais (Watson, 2004). Qualquer insulto grave o suficiente para causar necrose hepatocelular com subsequente regeneração poderá resultar em formação local de fibrose (Kelly, 1993).

Em humanos, o acúmulo progressivo de matriz extracelular no fígado, como conseqüência de dano celular repetido, está relacionado principalmente à hepatite pelos vírus da hepatite B e C, hepatite induzida por drogas ou substâncias tóxicas, e causas metabólicas e auto-imunes (Pinzani & Rombouts, 2004).

A fibrose hepática, independente da causa, é caracterizada pelo aumento dos constituintes da matriz extracelular que coletivamente irão formar a cicatriz hepática. Essa cicatriz decorre principalmente do drástico aumento na quantidade de colágeno tipo I, mas colágeno tipo III (Friedman, 1993; Iredale & Beyon, 1998; Cullen & MacLachlan, 2001; Pinzani & Rombouts, 2004) e colágeno tipo IV (Iredale & Beyon, 1998; Cullen & MacLachlan, 2001; Pinzani & Rombouts, 2004; Watson, 2004), também são produzidos, mas em menor proporção quando comparados com o colágeno tipo I (Friedman, 1993; Pinzani & Rombouts, 2004). Outros componentes da matriz extracelular encontrados nas áreas de fibrose incluem proteoglicanos, fibronectina e hialuronan (Friedman, 1993; Cullen & MacLachlan, 2001).

No fígado normal, os colágenos fibrilares tipo I e III, estão confinados primariamente ao tecido conjuntivo dos espaços-porta e

imediatamente ao redor da veia centrolobular. O colágeno não-fibrilar tipo IV é o tipo mais abundante nos sinusóides. Pequenas quantidades de colágeno e outros componentes da matriz extracelular, produzidos pelas células de Ito, células endoteliais e hepatócitos, constituem a estrutura reticular normal dos sinusóides (Cullen & MacLachlan, 2001).

Há fortes evidências de que as células de Ito sejam o ponto central do processo de desenvolvimento da fibrose e a principal fonte de proteínas fibrilares e não-fibrilares da matriz extracelular (Cenacchi, *et al.*, 1983; Iredale & Beyon, 1998; Beyon & Iredale, 2000; Cullen & MacLachlan, 2001; Iredale, 2001; Safadi & Friedman, 2002; Pinzani & Rombouts, 2004; Watson, 2004). No fígado normal, as células de Ito são células não-parenquimatosas, quiescentes, localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e as células endoteliais dos sinusóides, e são caracterizadas por possuírem grandes vacúolos no citoplasma contendo ésteres de retinol. As células de Ito são a principal fonte de vitamina A para o fígado (Friedman, 1993; Iredale & Beyon, 1998; Cullen & MacLachlan, 2001; Safadi & Friedman, 2002; Watson, 2004). Essas células são análogas às células perivasculares de outros órgãos, como as células mesangiais do rim. Tanto no fígado normal, como no fígado fibrótico, as células de Ito são a principal fonte de matriz extracelular. Fibroblastos periportais contribuem em menor grau à produção da matriz extracelular (Friedman, 1993).

As células de Ito quiescentes sintetizam pouca quantidade de matriz extracelular, mas após uma lesão hepática crônica, ocorre ativação das células de Ito quiescentes, tornando-as a maior fonte de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular que são depositadas no processo de formação da fibrose (Iredale & Beyon, 1998).

A ativação das células de Ito é caracterizada por aumento do tamanho celular e proliferação local, com aumento do retículo endoplasmático rugoso, perda dos seus vacúolos de ésteres de retinol e transformação fenotípica para células semelhantes a miofibroblastos, que

são positivas para alfa-actina do músculo liso, que lhes confere capacidade contrátil (Cenacchi, *et al.*, 1983; Friedman, 1993; Beyon & Iredale, 2000; Crawford, 2004; Watson, 2004). Essa característica contrátil contribui para a patogênese da hipertensão portal intra-hepática, por alterações nos sinusóides e no fluxo sangüíneo (Watson, 2004). As células de Ito ativadas impedem o fluxo sangüíneo porta tanto pela constrição dos sinusóides, como pela contração observada no fígado cirrótico, pois os feixes de colágeno típicos dos fígados em estágio terminal contêm grande número de células de Ito ativadas (Safadi & Friedman, 2002; Pinzani & Rombouts, 2004).

As células de Ito ativadas (também denominadas células transicionais) têm capacidade de sintetizar colágeno tipo I, III e IV, (Friedman, 1993), laminina, sulfato de condroitina, proteoglicanos (Cullen & MacLachlan, 2001), undulin, elastina, dermatan e hialuronan (Beyon & Iredale, 2000).

No cão e no rato, mas não no homem, as células de Ito ativadas expressam desmina, um filamento intermediário do citoesqueleto, que é característico das células musculares (Cullen & MacLachlan, 2001). A identificação de características semelhantes as das células musculares lisas permite que as células de Ito ativadas controlem o diâmetro dos sinusóides e conseqüentemente o fluxo sangüíneo através dos sinusóides durante a lesão hepática (Friedman, 1993; Cullen & MacLachlan, 2001).

A ativação das células de Ito consiste de duas fases principais: a primeira fase, ou iniciação, e a segunda fase, ou perpetuação (Friedman, 1993; Safadi & Friedman, 2002; Watson, 2004). Na fase de iniciação, a transformação das células de Ito ocorre devido à estimulação por várias citocinas, produzidas tanto por células inflamatórias que infiltram no local da lesão, ou por células que constituem o parênquima hepático, como as células endoteliais dos sinusóides, células de Kupffer, hepatócitos e células do epitélio biliar (Cullen & MacLachlan, 2001; Safadi & Friedman, 2002), e também por toxinas, e após dano na matriz extracelular (Cullen &

MacLachlan, 2001). A segunda fase da ativação das células de Ito, ou fase de perpetuação, consiste na proliferação das células de Ito e secreção de colágeno (Friedman, 1993; Safadi & Friedman, 2002; Watson, 2004).

Vários estudos têm identificado um grande número de citocinas envolvidas na estimulação das células de Ito. Entre essas citocinas estão o fator de crescimento derivado de plaquetas, como o mais potente fator de crescimento proliferativo (Watson, 2004), e o TGF- $\beta$  como o fator fibrogênico mais importante (Bissel *et al.*, 1990; Safadi & Friedman, 2002; Pinzani & Rombouts, 2004; Watson, 2004).

Em humanos, o influxo de células de Kupffer para a área da lesão incita a ativação das células de Ito através da secreção de TGF- $\beta$  e outras citocinas, mas a função das células de Kupffer como participantes da fibrogênese em cães tem sido questionada, pois em um estudo com 16 cães com hepatite crônica, não se evidenciou aumento no número das células de Kupffer no infiltrado inflamatório (Watson, 2004). O TGF- $\beta$ , além de ativar as células de Ito, também promove a liberação dos estoques de ésteres de retinol dos vacúolos presentes no citoplasma dessas células. As células de Kupffer também secretam fator de crescimento transformador-alfa (TGF- $\alpha$ ) que estimula a proliferação das células de Ito. As células de Ito são estimuladas pelas células de Kupffer a secretarem metaloproteinase 9 (MMP-9), que ativa a forma latente do TGF- $\beta$ , o qual estimula a síntese de colágeno pelas células de Ito (Safadi & Friedman, 2002).

As células endoteliais participam da ativação das células de Ito, tanto pela produção de fibronectina, quanto pela conversão da forma latente do fator de crescimento transformador- $\beta$ , para uma forma pró-fibrogênica (Safadi & Friedman, 2002).

Mediadores inflamatórios liberados de neutrófilos, linfócitos, plaquetas e hepatócitos necróticos também influenciam na ativação das células de Ito (Watson, 2004). Em doenças que possuem pouco ou

nenhum elemento inflamatório óbvio, como na fibrose idiopática de cães, na hemocromatose em humanos (Watson, 2004) e na injúria alcoólica dos babuínos (Friedman, 1993), espécies de oxigênio reativo derivado do estresse oxidativo celular e liberação de peróxido de lipídio por neutrófilos, células de Kupffer e hepatócitos necróticos apresentam uma função importante na estimulação da liberação de citocinas que irão ativar as células de Ito (Friedman, 1993; Safadi & Friedman, 2002; Watson, 2004). Algumas substâncias, como o acetaldeído, que é o primeiro metabólito do etanol na cirrose alcoólica, podem induzir ativação direta das células de Ito (Watson, 2004). Dano às células e mitocôndrias pelos ácidos biliares na doença hepática colestática também leva à estresse oxidativo, estimulando a liberação de citocinas (Watson, 2004).

Embora a quantidade de matriz extracelular depositada no fígado seja semelhante nas diferentes formas de agressão hepática, a distribuição da deposição do colágeno dentro do lóbulo hepático varia com a natureza da agressão e influencia na função hepática (Friedman, 1993; Cullen & MacLachlan, 2001). O local da fibrose dentro do lóbulo hepático pode indicar o tipo de agressão, mas freqüentemente, a lesão crônica, dependendo da severidade e do tempo de duração, produz fibrose que acomete todas as partes do fígado (Cullen & MacLachlan, 2001).

Na fibrose perissinusoidal, a deposição de colágeno nos espaços de Disse tem papel fundamental na função hepática (Friedman, 1993). No fígado normal, as células endoteliais que revestem o espaço de Disse impedem o contato dos hepatócitos com o sangue que flui pelos sinusóides. Essas células de revestimento sinusoidal, além de não estarem conectadas umas às outras, possuem um espaço de 0,5  $\mu\text{m}$  e fenestrações que permitem que partículas com diâmetro inferior a 0,5  $\mu\text{m}$  possam sair da luz do sinusóide com relativa facilidade (Gartner & Hiatt, 1999).

O acúmulo subendotelial de colágeno causa perda das fenestrações das células endoteliais dos sinusóides, processo referido como “capilarização dos sinusóides”, pois resulta em uma estrutura vascular que se assemelha a um capilar (Cullen & MacLachlan, 2001). A fibrose também pode impedir o transporte de solutos entre o espaço sinusoidal e os hepatócitos (Friedman, 1993). A perda das fenestrações e a presença de colágeno no espaço de Disse impedem que o plasma entre em contato com os hepatócitos, e assim, a capacidade do fígado em carrear para fora os produtos de sua síntese e catabolismo torna-se severamente comprometida, particularmente a secreção hepatocelular de albumina, fatores de coagulação e lipoproteínas (Cullen & MacLachlan, 2001; Crawford, 2004). Em humanos a fibrose perisinusoidal é observada em doenças alcoólicas e metabólicas, como na esteato-hepatite não-alcoólica (Pinzani & Rombouts, 2004).

O padrão da fibrose varia com o tipo de insulto hepático. A fibrose centrolobular (periacinar) geralmente está associada à insuficiência cardíaca congestiva direita ou a lesão tóxica crônica, pois a região centrolobular é o local de metabolismo da maioria das drogas. Uso repetitivo de drogas como dimetilnitrosamina e tetracloreto de carbono podem causar fibrose que se estende da região centrolobular até os espaços-porta, formando septos que podem se estender pelo parênquima hepático e também atingir outras áreas centrolobulares. A perda dos cordões de hepatócitos nas áreas afetadas promove o colapso e condensação da matriz extracelular residual (Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001). A insuficiência hepática evidente, decorrente de congestão passiva crônica e de cirrose cardíaca, é ocorrência rara em cães e gatos (Johnson, 1997).

Fibrose periportal (centroacinar) resulta de lesão inflamatória crônica ou lesão causada por um pequeno grupo de toxinas que afetam os hepatócitos periportais. O termo fibrose em ponte é aplicado quando a fibrose se estende de um espaço porta a outro ou de um espaço porta a

uma veia centrolobular (Cullen & MacLachlan, 2001). Na hepatite viral crônica em humanos, a inflamação que é predominantemente periportal evolui para fibrose periportal, ou também fibrose em ponte portal-central (Friedman, 1993; Pinzani & Rombouts, 2004). Em cães idosos, algumas vezes pode-se observar aumento na quantidade de tecido fibroso nas regiões periportais. Essa fibrose periportal tem etiologia desconhecida, não está associada com doença clínica aparente, mas pode causar confusão durante o exame histológico de cães dessa faixa etária (Roth, 1995).

Cicatriz pós-necrótica é uma expressão que designa um único evento de necrose hepatocelular difusa, geralmente centrolobular a massiva, que não é seguida por resposta regenerativa, mas por fibrose e condensação do estroma de tecido conjuntivo preexistente que resulta na formação de espessos feixes de tecido conjuntivo (Kelly, 1993; Cullen & MacLachlan, 2001). O tecido fibroso é, basicamente, a condensação da estrutura de tecido conjuntivo preexistente, e não um aumento na produção de colágeno. Corantes especiais, como o tricrômico de Masson, a solução de van Gieson, ou a preparação para reticulina, podem ser utilizados para a avaliação mais adequada do conteúdo hepático de colágeno, e sua distribuição no interior do fígado (Johnson, 1997).

A fibrose portal, também chamada fibrose biliar, está associada à inflamação crônica da região portal e geralmente é observada em cães com hepatite crônica e em gatos com colângio-hepatite crônica (Johnson, 1997). A fibrose biliar está centrada nos ductos biliares dos espaços-porta (Kelly, 1993; Cullen & MacLachlan, 2001) e ocorre tanto pela proliferação de ductos biliares reativos como pela proliferação de células de Ito ativadas na região periductular. Algumas vezes a fibrose tende a estender-se de um espaço porta a outro (Pinzani & Rombouts, 2004).

Uma condição conhecida como fibrose hepática idiopática (mas não a cirrose verdadeira) é uma afecção de causa desconhecida, que está associada à insuficiência hepática crônica e à hipertensão portal.

Cães jovens são os animais principalmente afetados, mas as idades podem variar desde os quatro meses até os sete anos. Fígado pequeno, firme, irregular e a presença de múltiplos desvios portossistêmicos adquiridos são aspectos consistentes deste distúrbio. Histologicamente, a característica principal é a fibrose hepática sem evidência de inflamação. São detectados diversos padrões de fibrose, como fibrose pericelular difusa, periportal ou centrolobular. Sinais clínicos de anorexia, perda de peso, ascite e encefalopatia hepática são atribuídos à hipertensão portal e aos muitos desvios portossistêmicos adquiridos. O prognóstico geralmente é sombrio quando estão presentes sinais francos de insuficiência hepática; entretanto, alguns cães sobrevivem por até 4 anos (Van Den Ingh & Rothuizen, 1982; Rutgers *et al.*, 1993; Johnson, 1997).

Em humanos, nas doenças hepáticas crônicas que evoluem para cirrose, um acúmulo significativo de matriz extracelular é observado apenas após um curso clínico de vários anos a décadas. Na grande maioria dos pacientes com hepatite crônica pelo vírus da hepatite C há um período de latência de aproximadamente 10 a 15 anos entre a infecção pelo vírus da hepatite C e a detecção de estágios mínimos de fibrose. Contudo, uma progressão rápida da fibrose, referida como fibrose fulminante é observada em crianças com atresia biliar ou colestase intra-hepática familiar progressiva (Pinzani & Rombouts, 2004).

### **2.2.3. Hiperplasia de ductos biliares**

A proliferação de novos ductos biliares dentro dos espaços-porta e nas regiões periportais pode resultar de uma resposta não específica a tipos particulares de agressões ao fígado (Kelly, 1993; Cullen & MacLachlan, 2001). Em pacientes humanos com doença hepática alcoólica, a proliferação de ductos biliares intra-hepáticos (reação ductular) ocorre após necrose hepática massiva. Também se observa reação ductular em humanos em casos de obstrução biliar extra-hepática

de longa duração, em casos de hiperplasia nodular focal, na colestase crônica, na cirrose biliar primária, e após infecção por *Fasciola hepatica* ou *Schistosoma mansoni* (Yoshioka *et al.*, 2004).

O mecanismo responsável pela proliferação de ductos biliares ainda é desconhecido (Cullen & MacLachlan, 2001). A proliferação de ductos biliares é classificada como proliferação de células ovais, proliferação de células típicas ou proliferação de células atípicas. A proliferação de ductos biliares a partir de células típicas provavelmente resulta da proliferação de células do epitélio colunar biliar preexistente, as quais se tornam alongadas, aumentando a tortuosidade dos ductos biliares no interior dos espaços-porta, porém com um lúmen bem definido. Em humanos, a hiperplasia de ductos biliares típica ocorre em pacientes com colestase obstrutiva aguda grave e na fase inicial da doença colestática crônica. Em modelos experimentais, esse tipo de proliferação ductular é observado após ligação do ducto biliar ou hepatectomia parcial, na intoxicação aguda por tetracloreto de carbono e na intoxicação crônica com  $\alpha$ -naftilisotiocianato (Yoshioka *et al.*, 2004).

A hiperplasia biliar atípica é caracterizada pela proliferação de células intermediárias (ou intercaladas) que possuem características fenotípicas de hepatócitos e de colangiócitos. Ultra-estruturalmente, as células intermediárias lembram colangiócitos por aparecerem circundando um lúmen estreito com microvilosidades curtas; mas a presença de grânulos de glicogênio no interior do citoplasma permite a comparação com hepatócitos (Yoshioka *et al.*, 2004). Estudos sugerem que as células intermediárias são células pluripotentes que podem se diferenciar em hepatócitos ou epitélio colangiolar (Kelly, 1993), porém, em um estudo realizado em cães (Yoshioka *et al.*, 2004), as células intermediárias possuem pouca atividade proliferativa e não apresentam características de células-tronco, sugerindo que a proliferação de ductos biliares atípica, neste estudo, é derivada de metaplasia de hepatócitos.

A proliferação atípica de ductos biliares consiste na formação de ductos biliares adjacentes ao parênquima hepático, arranjados em cordões que se assemelham aos cordões de hepatócitos, com um lúmen pouco definido, delineado por células com citoplasma esparso. Algumas vezes os cordões de células que formam os novos ductos biliares podem aparecer conectados aos cordões de hepatócitos. Em humanos, a reação ductular atípica ocorre após necrose hepática massiva em pacientes com doença hepática alcoólica, obstrução biliar extra-hepática de longa duração, hiperplasia nodular focal e doença colestática crônica como a cirrose biliar primária e a colangite esclerosante primária (Yoshioka *et al.*, 2004).

A proliferação de ductos biliares a partir de células ovais, que ocorre nos estágios iniciais da carcinogênese no fígado do rato, resulta da formação de estruturas tubulares desorganizadas com um lúmen ductular pobremente definido. As células ovais podem representar um compartimento de células-tronco facultativo (Lowe *et al.*, 2003; Yoshioka *et al.*, 2004).

No fígado normal, as células ovais são quiescentes e estão em pequeno número circundando as regiões periportais (Lowe *et al.*, 2003; Yoshioka *et al.*, 2004). Em humanos com hepatite C, particularmente, as células ovais são vistas associadas ao infiltrado inflamatório, e, tanto as células mononucleares como polimorfonucleares liberam citocinas (interleucina-6) e fatores de crescimento (fator de necrose tumoral) que ativam as células ovais a proliferar (Lowe *et al.*, 2003). As células ovais são consideradas uma população celular heterogênea, pois possuem características fenotípicas de hepatócitos e do epitélio colangiolar, com capacidade de diferenciarem-se em hepatócitos e células epiteliais dos colangiólos (Kelly, 1993; Lowe *et al.*, 2003), e, como mencionado anteriormente, sob certas condições, também podem diferenciar-se em células epiteliais pancreáticas e intestinais (Lowe *et al.*, 2003). A distinção entre a forma atípica e a proliferação das células ovais não está

completamente esclarecida, podendo haver sobreposição entre elas (Yoshioka *et al.*, 2004).

Hiperplasia biliar pode ocorrer rapidamente, particularmente em animais jovens, mas geralmente é observada em lesões hepáticas de longa duração, principalmente após doenças que causam obstrução física do fluxo normal de bile (Cullen & MacLachlan, 2001), ou como resposta a determinadas toxinas. Hiperplasia biliar pode ser uma tentativa de regeneração do parênquima quando os hepatócitos perdem a capacidade de regeneração (Kelly, 1993).

### **2.3. Hepatites crônicas em cães e pessoas: uma visão comparada**

Hepatite crônica tem sido comumente reconhecida há muitos anos em cães de várias raças, e é, freqüentemente, encarada como uma doença frustrante e de prognóstico pobre. No entanto, o fígado possui notável capacidade de regeneração e estudos recentes em pessoas e ratos sugerem que a fibrose e a cirrose podem ser reversíveis (Iredale & Beyon, 1998; Beyon & Iredale, 2000; Watson, 2004).

Em medicina veterinária, a categorização das hepatites é baseada em uma classificação para as hepatites em pessoas (Dill-Macky, 1995; Boisclair *et al.*, 2001; Cullen & MacLachlan, 2001). Em 1968, um grupo internacional de patologistas e clínicos concordaram que a condição referida como hepatite crônica, uma expressão até então utilizada sem uma definição histológica nítida, deveria ser subdividida em hepatite crônica persistente, hepatite crônica lobular e hepatite crônica agressiva (ou hepatite crônico-ativa). Mas mais tarde a hepatite crônico-ativa foi também subdividida de acordo com a severidade da lesão, em moderada e severa. O adjetivo “agressiva” foi preferido ao termo “ativa”, porque hepatite crônico-ativa era usado pelos clínicos, geralmente para pacientes com cirrose ativa, enquanto hepatite crônica agressiva era descrita puramente como diagnóstico morfológico. No entanto, atualmente, a

expressão hepatite crônico-ativa tem sido usada amplamente em medicina humana e veterinária, baseada em um critério morfológico, o qual não é feito sem uma avaliação histológica (Scheuer, 1994).

A hepatite crônica em cães não é uma entidade única, muitas causas diferentes podem resultar em inflamação hepática e subsequente necrose e fibrose. A gravidade da inflamação é variável e os casos mais graves podem evoluir para cirrose (Dill-Macky, 1995). Uma inflamação moderada a grave é característica-chave da hepatite crônica e, como regra geral, é mais provável que uma inflamação leve (comumente mononuclear), que fica confinada às regiões portais e não está associada à necrose hepatocelular ou à fibrose, represente um processo benigno (Johnson, 1997).

Em humanos, as principais causas de hepatite crônica são a seqüela de uma infecção fulminante pelo vírus da hepatite B, associado ou não ao vírus da hepatite D, infecção pelo vírus da hepatite C, doenças imunomediadas e reações idiossincrásicas a drogas (Scheuer, 1994). A compreensão das causas da hepatite crônica em humanos tem progredido exponencialmente desde a identificação do vírus da hepatite B em 1970. A maioria dos casos de hepatite crônica no homem tem etiologia e prognóstico bem definidos. Em contraste, o entendimento das causas de hepatite crônica em cães tem evoluído muito pouco nos últimos 30 anos, assim, a maioria das hepatopatias crônicas permanece como “idiopáticas”, sem tratamento específico e com prognóstico impreciso (Hardy, 1985; Boisclair *et al.*, 2001; Tostes & Bandarra, 2004; Watson, 2004).

Em humanos, a hepatite crônica persistente está relacionada à infecção pelo vírus de hepatite B ou C (Scheuer, 1994) ou é induzida por drogas (Hardy, 1985). Essa entidade é caracterizada por infiltrado inflamatório constituído predominantemente por linfócitos que se localizam nos espaços-porta, mas sem necrose em saca-bocado. Clinicamente, a hepatite crônica persistente é associada ao aumento das

aminotransferases por um período superior a seis meses. Nessa condição, a arquitetura lobular é preservada e fibrose periportal leve pode estar presente, mas sem evidência de cirrose (Hardy, 1985; McGee, 1992; Scheuer, 1994; Dill-Macky, 1995). As alterações hepáticas podem persistir por anos antes que haja remissão espontânea (Hardy, 1985). Embora não haja nenhuma publicação de uma doença semelhante à hepatite crônica persistente em cães (Hardy, 1985; Johnson, 1997), um estudo (Hardy, 1985) avaliou um grande número de cães com hepatite periportal moderada de etiologia desconhecida e alterações bioquímicas de inflamação hepática que persistiram por meses a anos. Esses cães eram geralmente assintomáticos, a doença não progrediu e muitos casos resolveram-se espontaneamente.

Assim como a hepatite crônica persistente, a causa da hepatite crônica lobular em humanos também é a infecção pelo vírus de hepatite B ou C (McGee, 1992; Scheuer, 1994). A expressão hepatite crônica lobular foi introduzindo em 1971 para descrever uma lesão caracterizada por necrose lobular e inflamação, semelhante a observada na hepatite aguda clássica humana, mas com evolução crônica. O diagnóstico de hepatite crônica lobular só pode ser realizado após considerar a história clínica do paciente e o tempo de evolução da doença (McGee, 1992). Essa entidade é caracterizada por necrose dos lóbulos hepáticos e inflamação portal e periportal. Nesses casos, os hepatócitos da placa limitante estão intactos, a estrutura lobular é preservada e há mínima fibrose periportal e a progressão para hepatite crônico-ativa é improvável (Dill-Macky, 1995). Tanto a hepatite crônica persistente como a hepatite crônica lobular podem resolver-se espontaneamente e geralmente não requerem tratamento (Hardy, 1985; Dill-Macky, 1995).

A hepatite crônico-ativa em humanos é a forma mais grave das hepatites crônicas (McGee, 1992) e tem sido associada a infecções virais (vírus da hepatite B ou C), hepatites auto-imunes e reações idiosincrásicas a drogas (Hardy, 1985; Scheuer, 1994; Watson, 2004).

Algumas vezes, a distinção entre hepatite crônico-ativa progressiva e hepatite persistente crônica é feita, embora, em alguns casos, a mesma etiologia (por exemplo, viral) poderia causar ambas as lesões (Johnson, 1997).

Outras doenças inflamatórias crônicas do fígado em humanos que podem progredir para cirrose e que possuem características em comum com a hepatite crônico-ativa incluem desordens metabólicas, assim como a doença de Wilson (intoxicação crônica pelo cobre), deficiência de alfa-1-antitripsina, ingestão crônica de etanol e hemocromatose; doenças crônicas do trato biliar, em particular a cirrose biliar primária; e desordens gastrintestinais, como a pancreatite e algumas doenças intestinais crônicas, que podem induzir colangite periportal e serem confundidas com hepatite crônico-ativa (Hardy, 1985).

A característica morfológica típica de hepatite crônico-ativa é a necrose em saca-bocado (Hardy, 1985; Dill-Macky, 1995; Scheuer, 1994; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001), associada a uma inflamação característica (McGee, 1992; Dill-Macky, 1995). Outras alterações observadas incluem necrose com distribuição lobular diferentes, degeneração gordurosa, bilestase, proliferação de ductos biliares, fibrose progressiva, regeneração do parênquima em padrão de células-roseta e colapso lobular (Hardy, 1985; McGee, 1992; Scheuer, 1994; Dill-Macky, 1995). Necrose em ponte evidencia a forma mais grave da hepatite crônico-ativa e está associada com sua progressão para cirrose (Hardy, 1985; Dill-Macky, 1995).

O conceito de necrose em saca-bocado foi introduzido em 1965 e é definido como a destruição dos hepatócitos que estão na placa limitante ou próximos a ela. Como o processo geralmente é irregular e a agressão ao fígado promove a destruição dos hepatócitos um a um, a denominação “em saca-bocado” ou “comido aos pedaços”, traduz o padrão da lesão (Wight, 1994). A placa limitante refere-se a uma fila de cordões de hepatócitos que circundam os espaços-porta (Hardy, 1985; Cullen &

MacLachlan, 2001). Alguns autores (Scheuer, 1994) utilizam as expressões “necrose da interface” e “hepatite da interface” para descrever a perda gradual do parênquima hepático visto na necrose em saca-bocado.

A inflamação da hepatite crônico-ativa inicia nos espaços-porta e estende-se para o interior do parênquima lobular hepático. Nesse processo de expansão, os hepatócitos da placa limitante são destruídos (Hardy, 1985) e os hepatócitos adjacentes a essas áreas são circundados principalmente por linfócitos (McGee, 1992), mas plasmócitos e macrófagos também podem ser vistos (Hardy, 1985; Dill-Macky, 1995; Scheuer, 1994; Cullen & MacLachlan, 2001). Neutrófilos podem ser vistos freqüentemente em pequeno número nas áreas de proliferação de ductos biliares (Scheuer, 1994).

Em regiões onde há necrose em saca-bocado, os hepatócitos circundados por linfócitos são seqüestrados do restante do parênquima de forma individual ou em pequenos grupos (McGee, 1992). Esses hepatócitos podem sobreviver e sofrer divisão, dando origem a estruturas semelhantes a glândulas chamadas células-roseta, que são vistas, com freqüência, circundadas por septos fibrosos, e interpretadas como tentativas de regeneração (Hardy, 1985; McGee, 1992; Dill-Macky, 1995; Scheuer, 1994). A aparência dos hepatócitos tipo células-roseta é variada, alguns podem apresentar citoplasma claro e vesicular, enquanto outras células são do tipo oncocítico, com citoplasma densamente eosinofílico devido à abundante quantidade de mitocôndrias (Scheuer, 1994). Evidência histológica de cirrose pode não estar presente no momento do diagnóstico, mas as lesões freqüentemente progridem para cirrose macronodular, insuficiência hepática e morte (Hardy, 1985).

Os hepatócitos da necrose em saca-bocado morrem provavelmente por apoptose (McGee, 1992; Scheuer, 1994) mediada imunologicamente (McGee, 1992; Wight, 1994). O mecanismo envolve um dano direto ao hepatócito pela deposição de complexos antígeno-

anticorpo ou a cooperação entre macrófagos e linfócitos T (Kelly, 1993). A necrose em saca-bocado é classificada em necrose em saca-bocado clássica e necrose em saca-bocado biliar. A necrose em saca-bocado clássica enquadra-se no que foi descrito anteriormente, em que uma base imunológica faz com que os antígenos dos hepatócitos atuem como alvos para o sistema imune. Os hepatócitos da zona 1 do ácino são os primeiros a serem afetados, pois estão em uma localização que os torna mais vulneráveis aos linfócitos que emergem dos vasos. A necrose em saca-bocado biliar corresponde à lesão descrita na colestase e está associada a todas as formas de doença biliar, onde as células da zona 1 do ácino são principalmente afetadas devido a interferências no fluxo da bile dos canaliculos para o interior dos ductos portais. Os hepatócitos da placa limitante demonstram degeneração gordurosa e o citoplasma freqüentemente pode conter pigmento biliar e/ou corpúsculos de Mallory. Macrófagos com citoplasma espumoso e neutrófilos estão presentes, mas linfócitos não são geralmente vistos (Wight, 1994).

O estágio final da hepatite crônico-ativa é a cirrose ativa. Células inflamatórias são substituídas por fibrose em áreas de necrose em ponte, nódulos de regeneração aparecem disseminados pelo fígado, com evidente distorção da arquitetura normal. Em alguns casos, os pacientes são diagnosticados somente neste estágio da doença, o que torna difícil a confirmação de que essas alterações resultem de um quadro de hepatite crônico-ativa (Hardy, 1985).

Alguns autores citam que o uso da expressão hepatite crônico-ativa tem causado confusões na área médica e, atualmente, estão em curso tentativas de redefinição na nomenclatura, com base na etiologia subjacente da hepatite crônica e não apenas nos aspectos histológicos (necrose em saca-bocado). Assim, foi recomendado o abandono das expressões “hepatite crônico-ativa”, e todas as suas implicações concomitantes, e “hepatite persistente crônica” em medicina veterinária. Em seu lugar deverá ser introduzida apenas a expressão “hepatite

crônica”. Se uma etiologia específica ou predileção racial for identificada, esse achado deverá ser indicado, como, por exemplo, a hepatite crônica associada ao cobre dos Bedlington Terrier e a hepatite crônica dos Doberman Pinscher. Se a causa é desconhecida deverá ser usada a expressão “hepatite crônica idiopática” e o distúrbio poderá ser melhor caracterizado por aspectos morfológicos descritivos, como hepatite periportal crônica e hepatite lobular dissecante crônica (Johnson, 1997).

#### **2.4. Hepatite crônica em cães**

Hepatite crônica é uma expressão pobremente entendida em cães e tem sido utilizada para descrever uma grande variedade de doenças inflamatórias do fígado. Em humanos, hepatite crônica refere-se a uma condição histológica claramente definida, caracterizada por infiltrado inflamatório mononuclear ou misto no fígado, com necrose em sacabocado e graus variáveis de fibrose combinados com evidência clínica ou bioquímica de disfunção hepática sem melhora por pelo menos seis meses (Watson, 2004). Outros autores afirmam que um período de 10 a 12 semanas de evidências de doença hepática ativa persistente é o suficiente para aplicar o termo hepatite crônica em humanos (Hardy, 1985).

Em cães, o jargão hepatite crônica tem sido freqüentemente utilizado para descrever qualquer doença hepática inflamatória com elevação persistente das enzimas hepáticas, principalmente a alanina aminotransferase (ALT), por um longo período de tempo. No entanto, em cães, esse período de tempo não é bem determinado, pois como os cães possuem um tempo de vida relativamente curto, a definição para humanos de seis meses de persistência de alterações na bioquímica hepática é um parâmetro que não pode ser relacionado fidedignamente. Alguns autores sugerem um período de quatro meses de evidências clínicas ou bioquímicas de alteração hepática como definição de hepatite

crônica em cães (Watson, 2004), entretanto, outro autor (Strombeck, 1976) sugere um período de três meses para designar que um cão sofre de uma doença hepática crônica.

Durante vários anos, um grande número de diferentes agentes etiológicos foram identificados como causadores de hepatite crônica em cães, assim como várias raças de cães parecem ter predisposição genética para o desenvolvimento de algumas doenças inflamatórias crônicas no fígado (Hardy, 1985).

Entre as causas de hepatite crônica em cães estão a infecção pelo adenovírus-1 da hepatite canina (CAV-1), a leptospirose, a infecção pelo agente da hepatite canina de células acidofílicas (Dill-Macky, 1995) (possivelmente um vírus ainda não isolado até o momento) (Jarrett & O'Neil, 1985), o uso contínuo de anticonvulsivantes ou de um combinado de dimetilcarbamazina e oxibendazole, e o acúmulo de cobre. A hepatite associada a determinadas raças, como o Bedlington Terrier, o Doberman Pinscher, o West Highland White Terrier, o Skye Terrier (Dill-Macky, 1995), o Cocker Spaniel Americano e Inglês, o Poodle e, possivelmente, o Labrador Retriever (Johnson, 1997), também é incluída como hepatopatia crônica. Outras formas de hepatite crônica em cães incluem a hepatite crônico-ativa idiopática e a hepatite lobular dissecante (Dill-Macky, 1995; Boisclair *et al.*, 2001).

Hepatite crônico-ativa é um diagnóstico em destaque, desde que essa expressão foi introduzida em hepatologia veterinária em 1976 (Thornburg, 1998), mas, infelizmente, esse jargão tem sido aplicado indiscriminadamente para qualquer doença inflamatória do fígado que persiste por poucas semanas e que apresentam lesões que lembram as observadas na hepatite crônico-ativa dos humanos (Hardy, 1985).

O diagnóstico de hepatite crônico-ativa é usado em cães para descrever inflamação periportal e necrose em saca-bocado, mas há controvérsias se a hepatite crônico-ativa em cães é comparável a este distúrbio em humanos, porque a hepatite crônico-ativa canina está

deficientemente caracterizada e pouco entendida até agora (Johnson, 1997).

Doença hepática ativa significa a evidência de inflamação continuada ou necrose, observadas através de avaliações laboratoriais de aumento de pelo menos 15 vezes o valor normal da enzima ALT. Em humanos, um aumento de 5 a 10 vezes nos valores normais da ALT é considerado compatível com hepatite crônico-ativa (Hardy, 1985).

Num fígado não-cirrótico, as lesões da hepatite crônico-ativa são centradas nos espaços-porta e nos hepatócitos da zona 1 (periportais). Nos estágios iniciais da lesão pode-se observar intenso infiltrado inflamatório e destruição dos hepatócitos da placa limitante (necrose em saca-bocado). Concomitantemente com a destruição progressiva dos hepatócitos periportais, estrias de tecido conjuntivo fibroso estendem-se dos tratos portais e circundam hepatócitos remanescentes da zona 1, formando pequenos grupos de células ou rosetas (Thornburg, 1998).

A hepatite crônico-ativa pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática, mas este evento é imprevisível (Johnson, 1997). A cirrose resulta de destruição periportal grave e fibrose em ponte, tanto de um espaço-porta a outro, como de um espaço-porta ao centro do lóbulo (Johnson, 1982; Thornburg, 1998).

Em humanos, há evidências de um mecanismo mediado imunologicamente para a destruição dos hepatócitos. A destruição ocorre por uma combinação de citotoxicidade mediada por linfócitos ou mediada por anticorpos (Thornburg, 1998). Alguns cães com hepatite crônica realmente parecem responder à terapia com corticosteróides e, assim, podem corresponder à forma auto-imune da hepatite crônico-ativa no homem. Entretanto, a avaliação em busca de auto-anticorpos circulantes (anticorpos anti-nucleares, anticorpos anti-músculo liso, anticorpos anti-membrana hepática e anticorpos anti-mitocondriais) em 24 cães com hepatite crônica não conseguiu incriminar a auto-imunidade como característica primária (Johnson, 1997).

Existem várias doenças hepáticas crônicas em cães que apresentam lesões compatíveis com hepatite crônico-ativa, como a hepatite crônica associada à leptospirose, hepatite induzida por anticonvulsivantes, hepatite lobular dissecante crônica, hepatite infecciosa crônica canina e hepatite crônica auto-imune (Hardy, 1985).

#### **2.4.1. Hepatites crônicas familiares e associadas ao acúmulo de cobre**

Algumas raças caninas parecem apresentar uma predisposição familiar para desenvolverem hepatite crônico-ativa associada ao acúmulo hepático de cobre. Entre essas raças estão os cães Bedlington Terrier, West Highland White Terrier, Doberman Pinscher, Skye Terrier, Cocker Spaniel (Hardy, 1985; Johnson, 1997), Keeshond, e Labrador Retriever. O acúmulo de cobre no fígado pode estar associado a lesão hepática significativa, resultando em hepatite aguda, hepatite crônica e cirrose. Esta é uma das causas mais bem documentadas de hepatite crônica no cão (Johnson, 1997).

O fígado é um órgão importante na regulação das concentrações corporais normais de cobre, já que aproximadamente 80% do cobre absorvido da dieta é excretado na bile. Devido a isso, o acúmulo de cobre pode ser por um defeito primário no metabolismo do cobre, ou ocorrer secundariamente à diminuição da eliminação do cobre associada a várias doenças colestáticas (Rolfe & Twedt, 1995). Em humanos, o aumento da concentração de cobre hepático associado à colestase pode ser visto em doenças como cirrose biliar primária, desordens do trato biliar, cirrose alcoólica e hepatite crônico-ativa (Crawford *et al.*, 1985).

A gravidade da lesão está relacionada à quantidade de cobre. Não ocorre lesão hepática até que a concentração de cobre exceda 2.000 µg/g de peso seco (ppm). A concentração de cobre hepático em cães normais foi considerada como sendo inferior a 400 µg/g de peso seco, mas em um

estudo realizado com 623 cães normais (com base nos sinais clínicos e biópsias hepáticas) foi sugerida uma variação de 100 a 2.000 µg/g na concentração normal de cobre hepático (Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997).

Certas raças como West Highland White Terrier, Doberman Pinscher, Cocker Spaniel, Keeshond e Labrador Retriever parecem ter valores médios superiores para o cobre hepático, em comparação com cães de outras raças (Johnson, 1997). Esses achados sugerem que fatores genéticos podem influenciar as concentrações hepáticas de cobre nessas raças (Johnson, 1997; Watson, 2004). Há relatos de que 23 raças caninas, assim como cães sem raça definida, apresentam concentrações anormais de cobre hepático associada a doença hepática (Rolfe & Twedt, 1995).

Quando são diagnosticadas hepatite crônica e/ou cirrose acompanhadas de acúmulo de cobre, é difícil determinar se o acúmulo de cobre é causa ou efeito da hepatite crônica, a não ser que se trate das raças West Highland White Terrier ou Bedlington Terrier, nas quais já está comprovado que um defeito metabólico hereditário na excreção biliar do cobre provoca hepatite crônica (Kelly, 1993; Johnson, 1997; Watson, 2004). No entanto, as alterações observadas nessas raças não são idênticas. O papel do acúmulo de cobre em cães de outras raças, com hepatite crônica e aumento do cobre no fígado, está menos bem definido (Johnson, 1997).

Em vista de que normalmente o cobre é excretado na bile, teoricamente o acúmulo de cobre no fígado pode também ocorrer secundariamente a um distúrbio hepatobiliar colestático que prejudica o fluxo biliar. Este pode ser o mecanismo para o aumento do cobre hepático visto nos cães Skye Terrier (Johnson, 1997).

O excesso de cobre livre no organismo combina-se com grupos sulfidrila, carboxila ou amino e promove interferência com a estrutura e função dessas moléculas. O cobre pode tornar-se tóxico e causar

alterações morfológicas acentuadas nas mitocôndrias e peroxissomas dos hepatócitos, afetar a integridade da membrana plasmática e danificar a membrana dos lisossomas, o que causa extravasamento do mineral e de enzimas para dentro do citosol, ocasionando mais danos (Rolfe & Twedt, 1995).

Como regra geral, quanto mais elevado o conteúdo de cobre, maior será a probabilidade de tratar-se de um problema primário. Corantes histoquímicos, como a rodanina e o ácido rubeânico, podem ser utilizados na avaliação semiquantitativa do cobre no fígado, detectando o cobre em biópsias hepática quando as quantidades excedem 400 µg/g de peso seco (Hardy, 1985; Kelly, 1993; Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997; Speeti *et al.*, 1998).

#### **2.4.1.1. Hepatite do Bedlington Terrier**

A hepatite crônica dos cães Bedlington Terrier foi descrita pela primeira vez em 1975 (Hardy, 1985; Watson, 2004) e é causada por acúmulo progressivo de cobre no fígado devido à ligação anormal do cobre com a proteína metalotioneína (ceruloplasmina), que é responsável pelo seqüestro do cobre dentro dos hepatócitos, e considerada uma desordem autossômica recessiva (Hardy, 1985; Obwolo & French, 1988; Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997; Watson, 2004).

A doença é vista sob três apresentações, hepatite aguda fulminante, hepatite crônica ou cirrose, e os cães afetados podem estar assintomáticos. Cães assintomáticos são aqueles em que as alterações são detectadas apenas pelo aumento da ALT sérica ou através de exame histológico (Twedt, *et al.*, 1979; Hardy, 1985; Thornburg *et al.*, 1986; Obwolo & French, 1988; Johnson, 1997).

Cães adultos jovens de qualquer sexo, em geral com menos de seis anos de idade, são acometidos pela forma aguda da doença e desenvolvem sinais clínicos de depressão, anorexia, letargia e vômito

associados à necrose hepática grave. Esses sinais têm curso clínico breve e os cães que não são tratados morrem dentro de 48 a 72 horas. Cães de meia-idade a idosos são acometidos pela segunda forma da doença, com um curso clínico mais crônico e insidioso. Os sinais clínicos são semelhantes aos anteriores, porém menos graves. Nos estágios avançados dessa fase, os cães podem apresentar caquexia, ascite, icterícia e sinais típicos de encefalopatia hepática, evidenciando a evolução para cirrose (Twedt *et al.*, 1979; Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997).

Raramente, a liberação aguda de cobre pelos hepatócitos necrosados causa anemia hemolítica, podendo-se detectar altos níveis plasmáticos de cobre, diminuição do hematócrito, hemoglobinemia e hemoglobinúria (Johnson, 1997). A anemia hemolítica pode resultar da inibição de enzimas da via pentose fosfato e, assim, causar a queda nos níveis de glutathione-reduzido. Essa depleção do glutathione causa oxidação da hemoglobina e, assim, formação de corpúsculos de Heinz. O processo hemolítico é predominantemente intravascular, havendo metemoglobinúria acentuada e conseqüente insuficiência renal aguda (Figuera, 2001a). Na doença de curso mais prolongado podem-se observar petéquias ou equimoses, melena e epistaxe (Rolfe & Twedt, 1995).

Muitos dos cães acometidos que tem mais de um ano de idade apresentam concentrações de cobre superiores a 1.000 µg/g de peso seco que podem atingir até 12.000 µg/g de peso seco. As concentrações hepáticas mais baixas são detectadas nos cães mais jovens e as concentrações aumentam com a idade, fazendo um pico por volta dos 6 anos (Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997). O conteúdo de cobre geralmente declina a partir desta faixa etária nos cães afetados, mas sem que seus sinais retornem à normalidade. Esse declínio pode ser devido à substituição dos hepatócitos contendo cobre por tecido fibroso ou por nódulos regenerativos que não contêm cobre (Johnson, 1997).

A hepatite associada ao cobre do Bedlington Terrier tem semelhanças com a doença de Wilson (degeneração hepatolenticular), um distúrbio autossômico recessivo humano que também está associado ao acúmulo progressivo de cobre no fígado (Hardy, 1985; Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997) e se manifesta em crianças após os cinco ou seis anos de idade, mesmo que o acúmulo de cobre inicie ao nascimento. Em humanos, geralmente os sinais clínicos caracterizados por doença hepática aguda ou crônica são os mais comuns, mas manifestações neuropsiquiátricas, como alterações leves do comportamento, psicose ou uma síndrome semelhante à doença de Parkinson, podem ser os achados iniciais da doença de Wilson manifestada na segunda ou terceira década de vida (Portmann, 1994; Crawford, 2004).

No entanto, há algumas diferenças notáveis entre a doença de Wilson e a hepatite que acomete o Bedlington Terrier. Os cães não apresentam evidência clínica de acúmulo de cobre no sistema nervoso central ou na córnea, vistos na forma de depósitos castanho-esverdeados de cobre na membrana de Descemet, identificados como anéis de Kayser-Fleischer, originando a designação de degeneração hepatolenticular. Além disso, as concentrações de ceruloplasmina estão normais ou aumentadas nos cães, e não diminuídas como na doença de Wilson (Portmann, 1994; Hardy, 1985; Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997; Watson, 2004).

Macroscopicamente, nos estágios iniciais da doença, o fígado dos Bedlington Terrier pode estar normal ou tumefeito e liso, com acentuação do padrão lobular. Com o desenvolvimento da cirrose o fígado diminui de tamanho, apresentando uma mistura de nódulos delicados e grosseiros. Histologicamente, em cortes de fígado corados com hematoxilina-eosina, evidenciam-se grânulos marrom-dourado refráteis contendo cobre no interior dos lisossomas dos hepatócitos (Twedt *et al.*, 1979; Kelly, 1993; Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997). Esses grânulos não são específicos

para cobre, mas indicam possibilidade de acúmulo de cobre (Rolfe & Twedt, 1995).

Nos estágios iniciais, os hepatócitos centrolobulares são os mais afetados, mas com o tempo a lesão torna-se difusa (Twedt *et al.*, 1979; Kelly, 1993; Johnson, 1997). Nos cães com doença leve, os grânulos são vistos apenas nas áreas centrolobulares (Twedt *et al.*, 1979; Johnson, 1997; Watson, 2004), mas, mais tarde eles aumentam em número e aparecem difusamente no lóbulo (Twedt *et al.*, 1979).

Nos cães com hepatite crônico-ativa, concomitante com um grande número de hepatócitos contendo grânulos escuros, há escasso infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, plasmócitos, macrófagos e neutrófilos, localizado nas áreas periportais, e acentuada necrose em saca-bocado. A maioria dos hepatócitos está tumefeita e muitos apresentam degeneração gordurosa. Necrose em ponte é vista ocasionalmente. Adjacente às áreas de necrose pode haver focos de bilestase intracelular e intra-canalicular. Fibrose em ponte, de um espaço-porta a outro, ou estendendo-se de um espaço-porta para o interior do lóbulo também pode estar presente. A última fase da doença é caracterizada por cirrose micro ou macronodular, com regeneração hepatocelular, hiperplasia de ductos biliares e fibrose. Em alguns casos a cirrose é inativa e em outros se observa coexistência de hepatite crônico-ativa e cirrose (Twedt *et al.*, 1979; Kelly, 1993).

#### **2.4.1.2. Hepatite do West Highland White Terrier**

Cães da raça West Highland White Terrier apresentam pelo menos dois tipos de hepatite crônica. Alguns cães estão sob maior risco de hepatite centrolobular multifocal, necrose hepática e cirrose, associadas ao aumento do conteúdo de cobre no fígado (Johnson, 1997), enquanto outros apresentam alterações de hepatite crônico-ativa idiopática (Thornburg *et al.*, 1996; Watson, 2004).

Há algumas diferenças com a hepatite crônica associada ao cobre em cães Bedlington Terrier e em West Highland White Terrier. Estudos sugerem que a causa seja hereditária, mas o modo de herança ainda é desconhecido. West Highland White Terrier não acumula cobre continuamente por toda a vida como ocorre com o Bedlington Terrier, e os picos das concentrações hepáticas de cobre ocorrem por volta dos seis meses de idade e podem diminuir após o primeiro ano de vida. Outra diferença está na quantidade de cobre acumulado no fígado. No West Highland White Terrier, os valores variam entre 400 e 3.600 µg/g de peso seco, enquanto valores entre 1.000 e 12.000 µg/g de peso seco são vistos no Bedlington Terrier. Nas duas raças as alterações hepáticas são observadas somente quando os valores excedem 2.000 µg/g de peso seco (Thornburg *et al.*, 1986; Rolfe & Twedt, 1995; Thornburg *et al.*, 1996; Johnson, 1997).

Os cães com hepatite crônico-ativa idiopática geralmente apresentam cirrose pós-necrótica como fase final da doença. Fêmeas são mais predispostas e muitos animais afetados também apresentam elevada concentração hepática de cobre. No entanto, algumas características diferenciam a hepatite crônica associada ao cobre e a hepatite crônico-ativa idiopática em cães West Highland White Terrier. A inflamação observada na hepatite por acúmulo de cobre é caracterizada por grandes focos centrolobulares compostos por uma mistura de macrófagos, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e ocasionais hepatócitos apoptóticos ou seus fragmentos. A inflamação está intimamente associada a hepatócitos carregados de cobre. Diferentemente, na hepatite crônico-ativa idiopática, a inflamação ocorre entre hepatócitos centrolobulares altamente carregados com grânulos contendo cobre e é constituída por pequenos focos compostos por um único hepatócito apoptótico ou fragmentos de células apoptóticas circundados por poucos linfócitos e plasmócitos (Thornburg *et al.*, 1996).

### 2.4.1.3. Hepatite crônica do Doberman Pinscher

Hepatite crônico-ativa com colestase intra-hepática e elevação das concentrações de cobre hepático freqüentemente afeta cães da raça Doberman Pinscher. Uma base genética como etiologia foi sugerida. Histologicamente, as alterações são semelhantes às observadas na hepatite crônico-ativa em humanos, isto é, inflamação portal acentuada, necrose em saca-bocado e fibrose. Eventualmente há evolução para cirrose (Meyer *et al.*, 1980; Crawford *et al.*, 1985; AFIP, 1990; Rolfe & Twedt, 1995; Speeti *et al.*, 1998).

Entretanto, um estudo (Thornburg, 1998) realizado em fígados não-cirróticos de Doberman Pinschers com hepatite crônico-ativa, com interesse em estudar o desenvolvimento e as causas da cirrose, foi observado que a hepatite crônico-ativa desses cães progride através da expansão da fibrose e inflamação, a qual inicia circundando as veias centrolobulares e não os tratos portais como é descrito por outros autores. Foi observado que os grânulos contendo cobre estão localizados predominantemente nos hepatócitos das áreas periportais (Johnson *et al.*, 1982). Fêmeas de qualquer idade (1,5 a 11 anos de idade) são mais susceptíveis (Meyer *et al.*, 1980; Crawford *et al.*, 1985; AFIP, 1990; Rolfe & Twedt, 1995; Speeti *et al.*, 1998).

O principal achado desta doença é a colestase intra-hepática, demonstrada por plugues de bile na ausência de evidência macroscópica ou microscópica de obstrução do trato biliar extra-hepático (Johnson *et al.*, 1982).

Os sinais clínicos associados são típicos de doença hepática, incluindo anorexia, depressão, perda de peso e icterícia. Com a progressão da doença poderá ocorrer ascite. Geralmente os cães levam meses ou até anos para manifestar os sinais clínicos de insuficiência hepática, mesmo que as enzimas hepáticas ALT e fosfatase alcalina (FA)

apresentem-se elevadas durante este período (Strombeck & Gribble, 1978; Johnson *et al.*, 1982; Speeti *et al.*, 1998; Thornburg, 1998).

Na hepatite crônica dos Doberman Pinschers, os níveis de cobre hepático estão entre 300 e 3.000 µg/g de peso seco. Em um estudo realizado com Doberman Pinschers normais (baseado nos sinais clínicos e biópsia hepática), constatou-se que essa raça está entre várias que apresentam aumento nas concentrações de cobre no fígado, em comparação com os níveis previamente considerados como normais (menos de 400 µg/g de peso seco). Os valores encontrados para Doberman Pinscher foram de 140 a 1.500 µg/g de peso vivo. Assim, a relação entre as concentrações hepáticas de cobre (superiores a 3.000 µg/g de peso seco) e a hepatite crônica em cães Doberman Pinscher não está completamente esclarecida. A hepatite crônica pode representar um distúrbio primário da retenção de cobre ou um acúmulo de cobre secundário à colestase (AFIP, 1990; Johnson, 1997).

#### **2.4.1.4. Hepatite do Skye Terrier**

A hepatite do Skye Terrier, descrita pela primeira vez em 1985, apresenta semelhanças com as doenças familiares do acúmulo de cobre e àquelas associadas ao cobre, descritas em outras raças. A hepatite do Skye Terrier se diferencia das demais, pois o acúmulo de cobre é inconstante e ocorre nos estágios iniciais da doença, como é visto na hepatite do Bedlington Terrier (Haywood *et al.*, 1988; Rolfe & Twedt, 1995; Johnson, 1997; Watson, 2004). Os níveis aumentados de cobre hepático variam de 800 a 2.200 µg/g de peso seco (Johnson, 1997).

Histologicamente, no Skye Terrier o estágio inicial da hepatite é caracterizado por degeneração hepatocelular com colestase e inflamação branda. As lesões crônicas estão associadas a colestase intra-canalicular, hepatite crônica, e cirrose (Johnson, 1997; Watson, 2004). Colestase

intra-canalicular é uma das mais importantes características observadas nas lesões em Skye Terrier (Haywood *et al.*, 1988; Rolfe & Twedt, 1995).

Outro contraste deve-se à ausência de diminuição das concentrações de cobre hepático com a maturidade do animal, como é visto em cães West Highland White Terrier. As lesões e a localização do acúmulo de cobre no fígado estão confinadas à zona centrolobular, semelhantemente ao que ocorre com o Bedlington Terrier e o West Highland White Terrier (Haywood *et al.*, 1988).

#### **2.4.1.5. Hepatite do Dálmata**

Muito recentemente uma hepatite associada ao cobre, muito semelhante a que ocorre no Bedlington Terrier, foi relatada em Dálmatas jovens. A causa pode ser um defeito metabólico primário do cobre. A doença está associada com um início agudo, progressão rápida e altos níveis de cobre no fígado na ausência de evidências clínicas e histológicas de colestase. A zona de localização do acúmulo de cobre no fígado não pôde ser definida devido à necrose hepática acentuada, fibrose e desorganização da arquitetura lobular (Webb *et al.*, 2002; Watson, 2004).

#### **2.4.2. Hepatite do Cocker Spaniel**

Foi sugerido que o Cocker Spaniel Americano e o Cocker Spaniel Inglês apresentam maior incidência de hepatite crônica de causa desconhecida. Alguns autores sugerem que a deficiência de alfa-1-antitripsina pode ser uma das causas, mas há necessidade de estudos mais aprofundados (Johnson, 1997). A  $\alpha$ -1-antitripsina é uma proteína que tem como função inibir a protease circulante que inativa principalmente a elastase neutrofílica liberada nos locais de inflamação (Crawford, 2004; Watson, 2004).

Em humanos, a deficiência de alfa-1-antitripsina é um distúrbio autossômico recessivo que causa enfisema pulmonar, pois a carência relativa desta proteína permite que essas enzimas ataquem sem impedimento (Crawford, 2004). Homens caucasianos são mais acometidos e há produção de um número de variantes aberrantes do inibidor da protease com secreção defeituosa pelo fígado. A proteína então se acumula no retículo endoplasmático dos hepatócitos e causam também hepatite crônica em alguns indivíduos (Crawford, 2004; Watson, 2004).

Um autor identificou três subtipos de  $\alpha$ -1-antitripsina em cães com hepatite crônica, e dois desses subtipos apresentaram tendência a se acumularem nos hepatócitos, provavelmente causando a sua destruição (Watson, 2004).

Em um estudo realizado com 16 cães Cocker Spaniel (não foi especificado se eram Cocker Spaniel Americanos ou Cocker Spaniel Ingleses) com hepatite crônica e insuficiência hepática, a maioria dos cães afetados eram machos jovens, entre 1,5 e 4 anos de idade, que apresentavam ascite como a principal queixa dos proprietários. A avaliação bioquímica revelou aumentos leves a moderados nas enzimas hepáticas ALT e FA. A hipoalbuminemia (média de 1,7 g/dl) foi um achado consistente. As alterações histopatológicas encontradas foram hepatite linfoplasmocitária periportal crônica acompanhada de fibrose portal variável. Alguns neutrófilos também estavam associados ao infiltrado inflamatório. Outros achados foram fibrose em ponte, necrose em saca-bocado, degeneração vacuolar dos hepatócitos, hiperplasia de ductos biliares e cirrose macro ou micronodular (Johnson, 1997).

#### **2.4.3. Hepatite lobular dissecante**

A hepatite lobular dissecante é descrita em cães que apresentam hepatite crônica com desvios portossistêmicos adquiridos, com aparente

predileção por cães, machos, jovens e das raças Poodle (Bennett *et al.*, 1983; Johnson, 1997; Watson, 2004), Rottweiler, Golden Retriever e Cocker Spaniel (AFIP, 1997; AFIP, 1998b). A causa é desconhecida (Bennett *et al.*, 1983; AFIP, 1997; AFIP, 1998b; Johnson, 1997; Watson, 2004). Foram descritos seis casos de hepatite lobular dissecante. Três dos cães afetados eram machos da raça Poodle, com sete a 10 meses de idade, e os outros três eram fêmeas, das raças Cocker Spaniel, Pastor Alemão e Golden Retriever, com idades que variavam de dois a cinco anos (Bennett *et al.*, 1983).

O sinal clínico predominante da hepatite lobular dissecante é a ascite (Bennett *et al.*, 1983; AFIP, 1997; Johnson, 1997), mas anorexia e polidipsia também foram relatados. O curso clínico varia de três a oito semanas. A avaliação bioquímica evidenciou aumento em até duas vezes nos níveis normais da ALT (Bennett *et al.*, 1983). O aspecto macroscópico do fígado é muito variável, podendo apresentar-se com forma normal ou diminuído de tamanho, com superfície capsular granular, podendo também estar levemente tumefeito, ou nodular (com nódulos que variam de poucos milímetros até 5 cm). Desvios portossistêmicos são evidentes, com acentuada dilatação da veia porta e numerosos vasos anastomosados distendidos e tortuosos, comunicando principalmente as tributárias intestinais e esplênicas da veia porta. Vasos proeminentes também podem ser vistos na superfície serosa da porção distal do esôfago, ligando as tributárias gástricas da veia porta com as tributárias esofágicas da veia ázigos (Bennett *et al.*, 1983; AFIP, 1997; Johnson, 1997; AFIP, 1998b).

Microscopicamente, a alteração é caracterizada por hepatite lobular, constituída por neutrófilos, linfócitos, macrófagos e ocasionais plasmócitos no interior dos sinusóides. Contudo, a lesão mais notável é a desorganização da arquitetura normal do lóbulo hepático, onde finas fibras de colágeno e reticulina subdividem o parênquima lobular em pequenos grupos de hepatócitos, ou até em hepatócitos individuais

(Bennett *et al.*, 1983; AFIP, 1998b; Watson, 2004). Frequentemente, há destruição dos hepatócitos da placa limitante (necrose em saca-bocado), mas ocorre pouca ou nenhuma fibrose nos espaços-porta. Várias alterações são observadas nos hepatócitos, alguns se apresentam tumefeitos e pálidos, enquanto outros têm o citoplasma eosinofílico e granular. Células-roseta também podem ocorrer. Nos espaços-porta observa-se dilatação das veias porta e dos linfáticos. Nos casos mais graves, fibrose em ponte (porto-portal), proliferação de ductos biliares, grandes nódulos de regeneração e degeneração gordurosa são descritos (Bennett *et al.*, 1983; AFIP, 1998b).

#### **2.4.4. Hepatite crônico-ativa associada à leptospirose**

A leptospirose é classicamente associada à insuficiência renal aguda e à hepatopatia acompanhada de icterícia. Os sorotipos mais frequentemente associados à doença clínica em cães são *Leptospira interrogans* sorogrupo canicola (associado à insuficiência renal) (Johnson, 1997; Greene *et al.*, 1998).

Uma infecção atípica por leptospiros associada à hepatite crônico-ativa foi descrita pela primeira vez no final da década de 70 (Bishop *et al.*, 1979; Hardy, 1985; Dill-Macky, 1995; Adamus *et al.*, 1997; Watson, 2004). A infecção persistente e a hepatite crônica causada pela leptospira são raras, pois apenas dois artigos documentaram este tipo de desfecho (Bishop *et al.*, 1979; Adamus *et al.*, 1997).

*Leptospira interrogans* sorogrupo grippotyphosa foi implicada como a causa de alterações hepáticas que lembram as da hepatite crônico-ativa (Bennett *et al.*, 1983). *Leptospira interrogans* sorogrupo grippotyphosa é detectada no soro de muitas espécies, incluindo cães, mas até 1979 não havia relatos dessa leptospira causando doença clínica em cães (Bishop *et al.*, 1979). Nessa oportunidade, os autores (Bishop *et al.*, 1979) descreveram a ocorrência de hepatite crônica em cinco cães Fox Hound

Americano, adultos e jovens, três fêmeas e dois machos, provenientes de um canil com altos títulos sorológicos contra *Leptospira interrogans* sorogrupo grippotyphosa. As espiroquetas também foram identificadas no fígado após avaliação histopatológica. Os sinais clínicos apresentados foram perda de peso e ascite. Níveis elevados das enzimas ALT e aspartato aminotransferase foram valores laboratoriais importantes.

Em 1993, vários casos de ascite e icterícia esporádica foram relatados em uma colônia de 1.500 Beagles. A idade dos cães variava de cinco meses a dois anos, sem predileção por sexo. Os sinais clínicos eram sugestivos de infecção por leptospiras, mas todos os cães tinham sido imunizados contra leptospirose com vacinas que protegiam contra sorogrupos canicola e icterohaemorrhagiae (Adamus *et al.*, 1997). No entanto, estudos recentes têm mostrado que o aparecimento de doenças associadas com outros sorogrupos apresentam pouca reação cruzada com os sorogrupos presentes nas vacinas (Watson, 2004).

Macroscopicamente, o fígado apresentou-se vermelho escuro e com a superfície capsular levemente granular, com acentuação do padrão lobular e consistência firme (Bishop *et al.*, 1979; Adamus *et al.*, 1997). Microscopicamente, as alterações hepáticas consistiram de inflamação portal e intralobular, predominantemente constituída por linfócitos e plasmócitos, com alguns neutrófilos e macrófagos. Necrose de hepatócitos, proliferação de ductos biliares e bilestase também foi um achado freqüente. Destruição dos hepatócitos da placa limitante e fibrose periportal e em ponte (porto-portal) causavam desorganização da arquitetura do parênquima hepático. Algumas células-roseta eram vistas nas áreas periportais, circundando um espaço central preenchido por pigmento biliar. Os vasos linfáticos portais estavam dilatados. As espiroquetas eram esparsas na maioria dos casos, sendo difíceis de visualizar através das técnicas de coloração convencionais, assim, é possível que alguns casos de hepatite crônica associada a leptospiras tenham sido diagnosticados erroneamente como doença imuno-mediada

com base na aparência histológica (Bishop *et al.*, 1979; Adamus *et al.*, 1997; Watson, 2004). Algumas espiroquetas foram visualizadas no interior dos canalículos biliares, dispostas em pequenos grupos ou isoladas, o que também dificultou o diagnóstico (Adamus *et al.*, 1997). Coloração de Warthin-Starry foi utilizada para identificação das espiroquetas no fígado e foram visualizadas no interior do citoplasma dos hepatócitos ou nos sinusóides (Bishop *et al.*, 1979; Adamus *et al.*, 1997; Johnson, 1997).

Acredita-se que a hepatite crônica nesses casos seja devido a estimulação de uma resposta imune-inflamatória incitada pela infecção pelas leptospiras. A infecção pelas leptospiras produz necrose hepatocelular que induz uma reação inflamatória. A participação de um fenômeno imunológico no desenvolvimento da lesão hepática foi sugerida devido ao predomínio de linfócitos e plasmócitos no infiltrado inflamatório, pela presença de necrose hepatocelular recente em lesões de longa duração, e pela identificação das espiroquetas nas lesões que indicam que a persistência ou reinfecção desses microrganismos podem estimular uma resposta do hospedeiro (Bishop *et al.*, 1979).

#### **2.4.5. Hepatite crônica associada ao vírus da hepatite infecciosa canina**

Dois vírus têm sido sugeridos como possíveis etiologias de hepatite crônica em cães. Um deles é o adenovírus canino tipo 1 (CAV-1), agente da hepatite infecciosa canina, e o outro é o vírus da hepatite canina de células acidofílicas (Bennett *et al.*, 1979; Hardy, 1985; Dill-Macky, 1995; Johnson, 1997; Tostes & Bandarra, 2004; Watson, 2004), que será descrito a seguir.

O CAV-1 tem tropismo especial pelas células endoteliais e hepatócitos, e causa hepatite aguda fulminante e freqüentemente fatal em cães não imunizados (Gocke *et al.*, 1970; Johnson, 1997; Watson, 2004). Um experimento realizado com cães Beagle que foram isolados ao

nascimento para impedir a infecção natural pelo CAV-1, e posteriormente imunizados contra cinomose e leptospirose. Aos cinco meses de idade esses cães foram infectados experimentalmente com CAV-1, inoculado na câmara anterior do olho. Os cães desenvolveram três tipos de resposta: 1) doença aguda caracterizada por necrose hepática massiva associada a numerosos corpúsculos de inclusão intranucleares, seguida de morte em quatro a nove dias pós-infecção; 2) cães sem evidência clínica e microscópica de doença; e, por último, 3) cães que sobreviveram à fase aguda da doença e apresentaram alterações hepáticas progressivas e persistentes, caracterizadas por infiltrado inflamatório mononuclear periportal e fibrose, que duraram de 10 a 12 meses pós-infecção (Gocke *et al.*, 1970).

A ausência de lesão hepática em alguns cães provavelmente deve-se aos altos títulos (>1:500) de anticorpos neutralizantes para CAV-1 no momento da infecção, conferindo imunidade suficiente a esses animais. O grupo de cães que desenvolveu doença crônica demonstrou corpúsculos de inclusão intranucleares apenas nos estágios iniciais da fase aguda da infecção (primeiros sete dias), e tinham baixos títulos de anticorpos antivirais neutralizantes (1:16 a 1:500) no momento da inoculação do CAV-1. Os cães que apresentaram doença aguda fatal nunca produziram anticorpos contra CAV-1, ou apresentaram titulação inferior a 1:4. Assim, concluiu-se que a resposta à infecção experimental nesses cães está relacionada com o *status* imune do animal no momento da infecção (Gocke *et al.*, 1970).

Não se sabe se o CAV-1 é causa significativa de hepatite crônica, sob condições naturais. Antígenos de CAV-1 foram demonstrados, através de métodos imunoistoquímicos, em cortes de fígado fixados por formalina de cinco entre 53 cães com várias lesões inflamatórias crônicas naturais sugeriram que CAV-1 pode ser responsável pelo desenvolvimento de hepatite crônica espontânea (Johnson, 1997; Watson, 2004). Outro estudo não demonstrou em demonstrar qualquer

evidência, através de PCR, de CAV-1 em fígados de 17 cães com cirrose e 28 com hepatite crônica (Watson, 2004).

#### **2.4.6. Hepatite das células acidofílicas canina**

A hepatite das células acidofílicas canina engloba um espectro de lesões hepáticas, variando desde as hepatites aguda e crônica até a cirrose e a insuficiência hepática. A doença é causada por um agente transmissível, mais provavelmente um vírus. O agente é transmitido por injeções subcutâneas de fígado homogeneizado e soro, sendo capaz de produzir hepatite aguda que progride para hepatite crônica com fibrose associada a hiperplasia nodular e necrose de hepatócitos. O quadro final é visto como insuficiência hepática caracterizada por hipertensão portal, ascite e morte (Jarrett & O'Neil, 1985; Johnson, 1997; Watson, 2004).

A hepatite das células acidofílicas foi descrita pela primeira vez na Inglaterra, após o estudo de alterações hepáticas em cães da região de Glasgow, que apresentavam alta incidência de carcinoma hepatocelular primário, que aparecia na forma de surtos, na tentativa de identificar um possível agente viral causal. Os autores foram induzidos por pesquisas anteriores que relacionavam o vírus da hepatite B dos humanos como causador de carcinoma hepatocelular primário, e também por estudos semelhantes que demonstraram que o hepadnavírus das marmotas também produzia tumor nesta espécie (Jarrett & O'Neil, 1985).

Esses autores reproduziram a doença a partir de um cão Yorkshire Terrier de dois anos de idade, que apresentava vômito, coma intermitente, artralgia e dor abdominal por mais de um ano. As alterações clínicas e bioquímicas (ALT aumentada) eram típicas de insuficiência hepática crônica e hipertensão portal. O exame histopatológico demonstrou hepatite crônica grave com áreas de fibrose e hiperplasia nodular. Independente do estágio da lesão, células acidofílicas eram vistas freqüentemente (Jarrett & O'Neil, 1985). Essas células são hepatócitos

degenerados ou necróticos, com forma angular, volume reduzido, núcleo hipercromático e citoplasma intensamente eosinofílico, em decorrência de pequenos grânulos acidofílicos que tendem a coalescer (Johnson, 1997).

Soro e preparações com extrato de tecido hepático deste cão foram inoculados subcutaneamente em outros seis cães. Esses cães apresentaram elevação intermitente da ALT, alguns com febre superior a 40°C. Macroscopicamente, o fígado estava aumentado de volume, firme e com acentuação do padrão lobular. Histologicamente, células acidofílicas eram vistas próximas aos tratos portais associadas com alterações de hepatite crônica persistente.

#### **2.4.7. Hepatite crônica e cirrose induzida por medicamentos**

Muitos medicamentos têm o potencial de causar lesão hepática em cães (Johnson, 1997). Como o principal órgão metabolizador e desintoxicador do corpo, o fígado está sujeito a lesão potencial por uma grande quantidade de substâncias químicas farmacêuticas (Crawford, 2004).

Estudos sobre as reações medicamentosas hepáticas adversas têm aumentado nos últimos anos, pois antes de 1980 a maioria dos relatos era de casos isolados. Atualmente os estudos retrospectivos e experimentais têm sido realizados com o objetivo de acumular dados para alertar veterinários dos efeitos medicamentosos suspeitos e hepatotoxicidade (Bunch, 1990; Johnson, 1997).

A prevalência das reações medicamentosas hepáticas adversas em animais é desconhecida e não há sinais patognomônicos. Os achados clínicos, laboratoriais ou histopatológicos não diferem daqueles vistos em outras causas de hepatopatias. As manifestações podem variar desde leve aumento das enzimas hepáticas até lesão hepática grave evidenciada por insuficiência hepática aguda ou dano crônico progressivo (Bunch, 1990; Johnson, 1997).

Em um animal normal, 17% a 25% do débito cardíaco circula através do fígado via artéria hepática e veia porta. Os medicamentos são metabolizados pelo fígado e por difusão passam dos sinusóides para o interior dos hepatócitos. O grau do transporte do medicamento através da membrana dos hepatócitos é dependente da sua solubilidade lipídica. Os medicamentos podem difundir passivamente para dentro do hepatócito ou podem ser transportados ativamente através da membrana ligados às proteínas plasmáticas (Bunch, 1990).

A biotransformação dos medicamentos no interior do hepatócito é dividida em dois processos diferentes, conhecidos como reação da fase I e reação da fase II. O objetivo dessas reações metabólicas é converter os componentes lipossolúveis em componentes hidrossolúveis, que são mais facilmente excretados, via bile ou urina (Papich & Davis, 1985).

A reação metabólica da fase I é catalisada por enzimas do retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, que são referidas como enzimas microssomais. As enzimas microssomais catalizam reações que oxidam, reduzem, hidrolisam e conjugam componentes. A enzima microssomal mais importante é a P-450, que também é referida como oxidase de função mista (Bunch, 1990; Papich & Davis, 1985; Davies & Portmann, 1994). Como uma consideração geral, alguns autores (Davies & Portmann, 1994) determinam que a P-450 localiza-se principalmente na região centrolobular do fígado. Essa localização, e em particular a baixa tensão de oxigênio da região centrolobular, que é aproximadamente a metade da região periportal, explica a preferência pela distribuição pericentrolobular da lesão induzida por medicamentos (Davies & Portmann, 1994). A reação da P-450 pode inativar uma droga ativa, como as fenotiazinas, ou pode criar um metabólito ativo a partir de uma “pré-droga” inativa, como a conversão da prednisona, que é inativa, para a sua forma ativa, a prednisolona, ou ainda a conversão do diazepam para a sua forma ativa, o oxazepam. Outra função da P-450 é a transformação de uma droga ativa em outra droga com atividade semelhante, como a

conversão da fenilbutazona para oxifenilbutazona e a produção de metabólitos anticonvulsivantes ativos, fenobarbital e feniletilmalonamida, a partir da primidona. Na reação da fase II, os produtos das reações da fase I contêm um grupo hidroxila, carboxila ou outro que pode combinar-se com um componente natural do corpo, como o glutatión, glucoranato, sulfato ou aminoácidos para formar um componente inativo e hidrossolúvel, que pode ser prontamente excretado do corpo através do sistema biliar ou urinário (Bunch, 1990; Papich & Davis, 1985; Davies & Portmann, 1994).

Muitos autores indicam uma variedade de medicamentos que são suspeitos ou confirmados de causar hepatotoxicidade. Para a maioria desses medicamentos, é maior a ocorrência de lesão hepática aguda, entretanto, qualquer medicamento que tipicamente causa lesão hepática aguda tem o potencial de causar dano crônico, caso a lesão hepática inicial seja branda e passe despercebida, enquanto há continuidade da administração do medicamento (Bunch, 1990; Johnson, 1997). A doença hepática crônica induzida por medicamentos pode resultar em cirrose, fibrose, esteatose, neoplasia ou hepatite crônico-ativa (Papich & Davis, 1985, Davies & Portmann, 1994; Johnson, 1997). A doença crônica ocorre geralmente após administração da droga por um período que varia de seis a nove meses, sem a manifestação aguda da lesão, mas pode demorar anos (Davies & Portmann, 1994).

Entre os medicamentos que causam lesão hepática aguda em cães, com surgimento dos sinais clínicos dentro de semanas, estão: tiacetarsamida, dietilcarbamazina, associação de oxibendazol/dietilcarbamazina (Bunch, 1990; Johnson, 1997), mebendazol (Papich & Davis, 1985; Bunch, 1990; Johnson, 1997), acetaminofen (Hjelle & Grauer, 1986; Bunch, 1990; Johnson, 1997), metoxiflurano e halotano (Gaunt *et al.*, 1984; Papich & Davis, 1985; Bunch, 1990; Johnson, 1997). Os medicamentos incriminados em causar lesão hepática crônica em cães, com aparecimento dos sinais clínicos

após semanas ou meses da administração, são os anticonvulsivantes primidona, fenobarbital e fenitoína (Nash *et al.*, 1977; Bunch *et al.*, 1982; Campbell, 1983; Bunch *et al.*, 1984; Papich & Davis, 1985; Poffenbarger & Hardy, 1985; Bunch, 1990; Dayrell-Hart *et al.*, 1991; Johnson, 1997), os glicocorticóides (prednisona, prednisolona e dexametasona) (Rogers & Ruebner, 1977; Papich & Davis, 1985; Bunch, 1990; Johnson, 1997) e os antibióticos como trimetoprim/sulfadiazina e cetoconazole (Bunch, 1990; Johnson, 1997).

A epilepsia idiopática é uma condição que acomete aproximadamente 5% dos cães. Na maioria dos casos, os ataques convulsivos são suficientemente graves, requerendo terapia anticonvulsivante diária (Dayrell-Hart *et al.*, 1991), por períodos prolongados (Poffenbarger & Hardy, 1985). Fenobarbital e primidona são os anticonvulsivantes mais eficientes no controle das convulsões em cães (Dayrell-Hart *et al.*, 1991), contudo, fenobarbital, primidona e fenitoína, utilizados isoladamente ou em combinação, têm sido associados à hepatopatia crônica e cirrose em cães (Bunch *et al.*, 1982; Bunch *et al.*, 1984; Poffenbarger & Hardy, 1985; Bunch, 1990; Dayrell-Hart *et al.*, 1991; Johnson, 1997). A disfunção hepática grave ocorre em até 14% dos cães tratados com esses anticonvulsivantes por mais de seis meses (Bunch, 1990; Papich & Davis, 1985; Johnson, 1997).

Alterações hepáticas induzidas por glicocorticóides são um problema freqüente em medicina veterinária. Essas alterações parecem ser idiossincrásicas, pois algumas lesões induzidas por pequenas doses de glicocorticóides não foram são repetidas experimentalmente (Papich & Davis, 1985). Os efeitos hepáticos da terapia por glicocorticóides são idênticos aos causados pelo hipercortisolismo endógeno em decorrência de hiperadrenocorticismos espontâneos (síndrome de Cushing), evidenciando-se aumento da atividade sérica da FA, que pode ocorrer dentro de dois dias após o início da terapia, podendo elevar esta enzima em até 64 vezes o normal. A ALT está normal ou levemente aumentada.

Poliúria, polidipsia e polifagia também podem estar presentes. Macroscopicamente, o fígado está aumentado de volume, sem irregularidades, pálido e friável. Histologicamente, as hepatopatias por glicocorticóide ou por esteróide se caracterizam por hepatócitos vacuolizados que variam muito em diâmetro e que ocorrem numa distribuição centrolobular ou geralmente difusa (Papich & Davis, 1985; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001). O conteúdo dos vacúolos não é glicogênio, mas acúmulo de água ou soluções aquosas de proteínas e polissacarídeos (degeneração hidrópica). O glicogênio acumula-se perivacuolarmente e é evidenciado em colorações de tecidos fixados em álcool pelo ácido periódico de Schiff (PAS) (Papich & Davis, 1985).

O uso de dietilcarbamazina combinado com oxibendazole como profilático contra dirofilárias e ancilostomídeos, respectivamente, é associado à hepatopatia aguda e crônica em cães, particularmente da raça Doberman Pinscher. Os sinais clínicos de hepatotoxicidade aguda ocorrem duas a quatro semanas após o início da medicação e incluem anorexia, vômito, depressão, icterícia e emagrecimento. Há aumento da atividade da ALT e FA e hiperbilirrubinemia. A lesão crônica não é detectada até que o medicamento tenha sido administrado durante dois a 10 meses. Os achados laboratoriais são aumentos nos níveis séricos da ALT e FA, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e hiperamonemia. Os sinais clínicos são letargia, anorexia, perda de peso, icterícia, ascite, convulsões e alterações no comportamento. Histologicamente há hepatite periportal acompanhada por fibrose periportal e hiperplasia biliar (Papich & Davis, 1985; Bunch, 1990; Johnson, 1997).

Cetoconazol está associado a aumento nos níveis das enzimas hepáticas e à icterícia em cães. Os achados histológicos incluem infiltrados de células mononucleares, proliferação de ductos biliares e aumento dos tratos portais (Johnson, 1997). Reações hepáticas induzidas por trimetoprim/sulfadiazina têm sido raramente relatadas em animais e

são caracterizadas por surgimento agudo de icterícia e aumento na atividade sérica das enzimas hepáticas. As alterações histológicas não foram muito definidas, mas pode incluir hepatite periportal mononuclear acompanhada por colestase intra-hepática ou por necrose hepática maciça (Bunch, 1990; Johnson, 1997).

#### **2.4.8. Tuberculose**

Infecções micobacterianas são incomuns em cães. O primeiro relato foi descrito por Blaine em 1913 (Kim *et al.*, 1994). Alguns autores afirmam que a tuberculose tem sido reconhecida em cães desde o ano de 1817 (data em que ocorreram os casos de Blaine), ou seja, cinco anos antes de Koch descobrir a micobactéria (Friend *et al.*, 1979).

*Mycobacterium* é gênero que compreende bactérias aeróbicas álcool ácido-resistentes, encurvadas ou em forma de bastonetes, às vezes filamentosas, não formadoras de esporos, resistentes ao ambiente e morfológicamente similares, com amplas variações na afinidade ao hospedeiro e potencial patogênico. Devido às suas propriedades estruturais e capacidade de sobrevivência intracelular, as micobactérias produzem inflamação granulomatosa no hospedeiro (Zeiss *et al.*, 1994; Greene, 1997; Greene & Gunn-Moore, 1998).

As infecções micobacterianas são divididas em três formas clínicas, que afetam tanto pessoas como animais. Essas formas clínicas incluem granulomas tuberculosos nos órgãos internos (forma tuberculosa), nódulos cutâneos focais (forma leprosa ou não-tuberculosa, que acomete gatos e humanos) e inflamação subcutânea (forma atípica) (Zeiss *et al.*, 1994; Greene, 1997; Greene & Gunn-Moore, 1998).

*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* e *M. avium* são espécies produtoras de granulomas nodulares indiferenciáveis. Cães são susceptíveis a infecções por *M. tuberculosis* e *M. bovis*, que causam mais comumente lesões no trato respiratório (Greene, 1997; AFIP, 1998a;

Greene & Gunn-Moore, 1998). Em vista de que o *M. tuberculosis* é um patógeno de pessoas, as infecções caninas são consideradas zoonose inversa. Embora os cães sejam infectados pelas pessoas, o contrário não tem sido observado (Greene, 1997; Greene & Gunn-Moore, 1998). *M. tuberculosis* e *M. bovis* são parasitas obrigatórios, enquanto o complexo do *M. avium* (*M. avium* e *M. intracellulare*) são saprófitas encontrados no meio ambiente (Miller *et al.*, 1995).

Apesar da ocorrência rara da tuberculose em cães, tem sido relatado um aumento no número de casos em decorrência da infecção a partir de pessoas com doenças imunossupressoras, como a AIDS, e transplantados (Clercx *et al.*, 1992, Greene & Gunn-Moore, 1998).

Herbívoros são os hospedeiros primários do *M. bovis* e cães podem ser infectados pelo *M. bovis* após ingestão de leite não pasteurizado e contaminado, carne não cozida ou restos de bovinos infectados. Cães podem ter o *M. bovis* no trato respiratório e eliminá-lo através do escarro, servindo como fonte de contaminação para outros animais (Greene, 1997; Greene & Gunn-Moore, 1998).

Os cães são mais resistentes à infecção pelo complexo do *M. avium*, devido à resistência inata ao microrganismo (Carpenter *et al.*, 1988; Kim *et al.*, 1994; Zeiss *et al.*, 1994; Miller *et al.*, 1995; Greene, 1997; Greene & Gunn-Moore, 1998). Quando a infecção pelo complexo do *M. avium* ocorre, é altamente sugestivo que o hospedeiro esteja com a imunidade mediada por células deficiente (Zeiss *et al.*, 1994; AFIP, 1998a), pois a proteção contra a infecção micobacteriana depende mais da imunidade celular do que da imunidade humoral dos anticorpos (Miller *et al.*, 1995). Os cães contaminam-se através da ingestão de fezes ou carne de aves infectadas pelos bacilos e contato com solo, fômites, fezes ou carcaças de aves contaminadas (Clercx *et al.*, 1992; Kim *et al.*, 1994; Miller *et al.*, 1995; Greene, 1997; AFIP, 1998a; Greene & Gunn-Moore, 1998). Geralmente o complexo do *M. avium* promove o desenvolvimento de uma infecção disseminada em cães (Greene & Gunn-Moore, 1998).

Foi sugerido que cães Basset Hound tenham maior predisposição à infecção pelo complexo do *M. avium* devido a fatores genéticos, como um defeito nos linfócitos T ou na habilidade dos macrófagos em destruir patógenos intracelulares (Carpenter *et al.*, 1988; Kim *et al.*, 1994; Zeiss *et al.*, 1994; Miller *et al.*, 1995; Greene, 1997; Greene & Gunn-Moore, 1998). Outros autores ainda relatam que além dos Basset Hounds, outras raças como Fox Terrier, Boxer e Setter Irlandês também podem ser mais susceptíveis à infecção pelo complexo do *M. avium* (Clercx *et al.*, 1992).

A resposta à infecção micobacteriana é tipicamente uma reação de hipersensibilidade do tipo IV (Zeiss *et al.*, 1994). A lesão inicial consiste de um aglomerado de neutrófilos circundando os bacilos invasores, e após algumas horas é substituída por muitos macrófagos. As micobactérias são fagocitadas pelos macrófagos, mas continuam a multiplicar-se intracelularmente devido, em parte, aos glicolipídios micobacterianos que impedem a fusão dos fagossomos com os lisossomos (Jones *et al.*, 2000a). A progressão da doença depende da capacidade dos macrófagos em inibir o crescimento intracelular do microrganismo (Zeiss *et al.*, 1994). Com o não impedimento da multiplicação intracelular, os microrganismos podem ter acesso aos linfáticos, de onde são conduzidos até os linfonodos regionais e daí podendo atingir locais distantes (Jones *et al.*, 2000a).

Com o início de uma resposta imune, a lesão passa a apresentar os aspectos típicos de um granuloma. Os macrófagos circunjacentes adotam outra forma, as denominadas células epitelióides, as quais eventualmente podem coalescer e formar células gigantes do tipo Langhans. Com o aumento do tamanho do granuloma, as células do centro necrosam e sofrem calcificação, e uma moderada quantidade de fibroblastos, com alguns linfócitos entremeados, circundam a lesão (Jones *et al.*, 2000a).

Macroscopicamente, os granulomas são branco-acinzentados ou amarelos e podem estar presentes em muitos órgãos. Os pulmões e os

linfonodos bronquiais são geralmente os locais das lesões primárias em cães. Na tuberculose disseminada, lesões na pleura, fígado, rim, coração, pericárdio, intestino e sistema nervoso central são comumente observadas. Raramente ocorrem lesões nos ossos, articulações e órgãos genitais (Zeiss *et al.*, 1994; Miller *et al.*, 1995; Greene & Gunn-Moore, 1998). As infecções micobacterianas tuberculosas em cães são freqüentemente assintomáticas ou insidiosas. Quando sinais clínicos estão presentes, eles refletem a localização dos granulomas, assim os pacientes podem apresentar sinais respiratórios, como tosse rouca e não produtiva, sinais relacionados ao trato alimentar, como disfagia, hipersalivação, vômito, diarreia e emagrecimento, entre outros (Greene, 1997).

As lesões tuberculosas em cães diferem das relatadas em outras espécies. Necrose caseosa e células gigantes multinucleadas, que são típicas da tuberculose, não são comuns em cães infectados pelo *M. tuberculosis* e *M. bovis* (Clercx *et al.*, 1992; Kim *et al.*, 1994; Greene & Gunn-Moore, 1998). A tuberculose canina por *M. tuberculosis*, *bovis* e *avium* é descrita mais freqüentemente em machos (Clercx *et al.*, 1992).

O número de bacilos presentes no interior dos macrófagos e células epitelióides é geralmente pequeno na tuberculose por *M. tuberculosis* e *M. bovis* (Clercx *et al.*, 1992; Kim *et al.*, 1994), enquanto nas lesões causadas pelo *M. avium*, um vasto número de organismos é observado (Clercx *et al.*, 1992; Zeiss *et al.*, 1994; Greene & Gunn-Moore, 1998). Os bacilos presentes no granuloma podem ser demonstrados com corantes ácido-resistentes no citoplasma das células gigantes de Langhans, células epitelióides e macrófagos (Greene & Gunn-Moore, 1998; Jones *et al.*, 2000a).

#### 2.4.9. Capilariose

*Capillaria hepatica* (*Hepaticola hepatica*) é um nematódeo que possui um grande número de hospedeiros (Stokes, 1973; Silveira *et al.*, 1975), embora seja considerado um parasita primariamente de roedores (Silveira *et al.*, 1975; AFIP, 1994; Ilha & Barros, 2000), ocorrendo em ratazanas (*Rattus norvegicus*), rato-dos-telhados (*R. rattus*), camundongos (*Mus musculus*) e vários outros roedores silvestres (Ilha & Barros, 2000). Outras espécies afetadas incluem coiotes, gambás, cães, gatos, porcos, coelhos, lebres, ungulados, primatas não-humanos e humanos (Vianna, 1954; Ilha & Barros, 2000).

*Capillaria hepatica* (denominada atualmente como *Calodium hepaticum*) (Lloyd *et al.*, 2002) foi descrita pela primeira vez em 1850, no fígado de um rato (Ilha & Barros, 2000), e, no Brasil, o primeiro relato em cão ocorreu no Rio de Janeiro em 1954 (Vianna, 1954).

O ciclo de vida é direto. O parasita adulto é muito delgado, variando de 22 a 104 mm de comprimento (Vianna, 1954), e habita o parênquima hepático, local onde faz a ovopostura. Para que os ovos sejam liberados do fígado é necessário que o hospedeiro primário morra e haja decomposição do cadáver, promovendo a expulsão dos ovos para o meio ambiente. O hospedeiro contaminado também pode ser consumido por um predador, o qual liberará os ovos através das fezes. No meio ambiente, com altos índices de oxigênio e umidade, os ovos permanecem um período que varia de 28 a 30 dias até que se tornam larvados e infectantes. A infecção ocorre através da ingestão dos ovos larvados por um hospedeiro susceptível. Os ovos eclodem no ceco e as larvas migram até o sistema porta, atingem o fígado e desenvolvem-se até a forma adulta. No fígado, os parasitas adultos permanecem por menos de dois meses, e depositam os ovos na forma de aglomerados (Stokes, 1973; Kelly, 1993; AFIP, 1994; Ilha & Barros, 2000; Lloyd *et al.*, 2002).

Os parasitas adultos e os ovos incitam a formação de granulomas, assim, quase sempre são um achado incidental na necropsia, pois geralmente os cães não manifestam sinais clínicos associados à lesão hepática. Apenas alguns animais, eventualmente, apresentam sinais clínicos como anorexia, vômitos, diarreia, dor abdominal, e menos comumente encefalopatia hepática (Vianna, 1954; Silveira *et al.*, 1975; Ilha & Barros, 2000).

Macroscopicamente, o fígado difusamente acometido é firme, pálido, levemente aumentado de volume, com superfície capsular e de corte irregular, finamente granular e com um padrão reticulado, evidenciado por listras ou faixas amarelas que se entrecruzam no parênquima. Quando o fígado apresenta granulomas multifocais, esses são caracterizados por pontos amarelos (Vianna, 1954; Silveira *et al.*, 1975; Ilha & Barros, 2000) ou áreas pálidas que variam de alguns milímetros até um cm de diâmetro (AFIP, 1994), distribuídos aleatoriamente na superfície natural e de corte (Vianna, 1954; Silveira *et al.*, 1975; AFIP, 1994; Ilha & Barros, 2000).

Histologicamente, em casos onde há poucos agregados multifocais de ovos, apenas leve infiltrado inflamatório mononuclear, com raros eosinófilos e discreta proliferação de fibroblastos circundando os aglomerados de ovos pode ser visto (Vianna, 1954; Silveira *et al.*, 1975; Ilha & Barros, 2000). Quando vários agregados de ovos e também cortes transversais de parasitas adultos estão presentes no fígado, pode-se observar maior quantidade de infiltrado inflamatório mononuclear com eosinófilos, células gigantes e extensas faixas de tecido fibroso circundando os ovos e parasitas. Os hepatócitos circunjacentes podem mostrar degeneração gordurosa (Stokes, 1973; Silveira *et al.*, 1975; AFIP, 1994; Ilha & Barros, 2000; Lloyd *et al.*, 2002). Formas adultas degeneradas e calcificação de ovos são eventualmente relatadas (AFIP, 1994; Ilha & Barros, 2000).

O diagnóstico é feito através das características morfológicas dos ovos de *Capillaria hepatica* que são em forma de barril, com cutícula externa espessa e dupla, com tampões bipolares, e medem de 50-68 por 28-35 µm de diâmetro (Stokes, 1973; AFIP, 1994; Ilha & Barros, 2000; Lloyd *et al.*, 2002). Cães de rua, ou que tem acesso eventual às ruas, com hábitos de ingerirem carcaças de roedores são mais predispostos, contribuindo também como disseminadores de ovos, servindo de fonte de infecção para si próprios, para outros animais e para o homem (Ilha & Barros, 2000).

## **2.5. Hepatopatia em estágio terminal - cirrose**

A conseqüência final de muitos tipos de doença hepática crônica é a cirrose. O termo cirrose é derivado da palavra grega *kirrhos* que significa amarelo-tostado, ou fulvo, referindo-se à cor do fígado observada em pessoas que morriam de cirrose. Essa definição não reflete as alterações anatômicas ou clínicas da cirrose (Twedt, 1985).

A cirrose hepática se caracteriza pela fibrose e por nódulos regenerativos que resultam na desorganização da arquitetura hepática (Johnson, 1997). Em alguns casos pode haver proliferação de ductos biliares (Cullen & MacLachlan, 2001). Baseado nisso, alguns autores definiram a cirrose como um “processo difuso caracterizado por fibrose e conversão da arquitetura hepática normal por nódulos estruturalmente anormais” (Anthony *et al.*, 1977). Outros especialistas afirmam que para usar o termo cirrose, é necessário evidenciar microscopicamente a presença de fibrose, regeneração de hepatócitos, degeneração e necrose de hepatócitos e inflamação (Zawie & Gilbertson, 1985). A cirrose é considerada um estágio irreversível e a eliminação da causa subjacente nesta altura do processo poderia retardar a progressão da doença, mas mecanismos perpetuadores impedem a completa recuperação (Johnson, 1997).

Como o agente etiológico deflagrador nos casos de hepatopatia em estágio terminal raramente é determinado, alguns autores convencionaram denominar os casos de cirrose com etiologia desconhecida pela expressão “doença hepática idiopática crônica dos cães” (Kelly, 1993; Rozza, 2003). Além disso, embora haja condensação do estroma pré-existente (fibrose passiva), não ocorre fibrose ativa, não qualificando essa condição como cirrose. Além do mais, a importância da fibrogênese é mínima, e assim, a designação de cirrose, que algumas vezes é aplicada a esta condição, não é correta (Kelly, 1993). Mesmo sendo considerada uma entidade idiopática, há suspeitas de que a exposição repetida a uma toxina, como a aflatoxina, possa estar envolvida. Alguns autores também descreveram dois casos de cirrose idiopática em cães semelhante à condição descrita por Kelly (1993) e Rozza (2003) (Obwolo & French, 1988). Nesses cães, as lesões hepáticas consistiram de fígado com aspecto nodular difuso, observado macroscopicamente, e na microscopia evidenciaram-se nódulos de regeneração e mínima quantidade de fibrose. Esses pesquisadores aplicaram o termo cirrose a esta condição, apesar da mínima fibrose, pois sugeriram que a cirrose estava se desenvolvendo a um período de tempo relativamente curto (Obwolo & French, 1988).

Em humanos, a cirrose está entre as dez maiores causas de morte no mundo ocidental e, embora resulte principalmente de alcoolismo, outros fatores importantes incluem a hepatite crônica, a doença biliar e a sobrecarga de ferro (hemocromatose) (Crawford, 2004). A incidência da cirrose em cães é desconhecida, mas sabe-se que essa é uma das principais doenças que afetam cães idosos (Dimski, 1999).

A classificação morfológica da cirrose em cães é derivada da classificação usada para a cirrose em pessoas, e é baseada no tamanho dos nódulos vistos macroscopicamente, ou seja, cirrose micronodular e cirrose macronodular (Anthony *et al.*, 1977; Twedt, 1985; Zawie & Gilbertson, 1985; Wight, 1994; Johnson, 1997; Crawford, 2004).

O mesmo padrão morfológico pode ser produzido por uma variedade de agentes etiológicos e um único agente pode produzir uma variedade de padrões morfológicos no mesmo paciente. Contudo, a classificação pelo tamanho do nódulo pode ser de valor epidemiológico e refletir a etiologia, a evolução do estágio e prognóstico (Anthony *et al.*, 1977; Wight, 1994).

A cirrose macronodular (multilobular) é a forma mais comum de cirrose em cães e é caracterizada por nódulos irregulares grandes, geralmente maiores que 0,3 cm de diâmetro e freqüentemente atingem 5 cm ou mais. Macroscopicamente, o fígado macronodular pode ter tamanho normal, mas comumente está diminuído de tamanho. Os nódulos são separados por feixes espessos de tecido fibroso que geralmente contém dois ou mais tratos portais. No interior dos nódulos podem ser vistas estruturas vasculares residuais ou vasos eferentes neoformados, que histologicamente evidenciam inter-relações anormais entre tratos portais, que freqüentemente são pequenos, e vênulas, as quais aparecem em grande número. Este tipo de cirrose pode desenvolver-se em decorrência de necrose em saca-bocado e necrose individual de hepatócitos contínuas ou após necrose hepática submassiva em que áreas portais e centrolobulares são conectadas por pontes de tecido fibroso (Zawie & Gilbertson, 1985; Twedt, 1985; Wight, 1994; Crawford, 2004).

Em humanos, um tipo particular de cirrose macronodular é caracterizado por macronódulos divididos por septos delgados, algumas vezes incompletos, que tendem a conectar tratos portais. Esse tipo de cirrose macronodular é conhecido como cirrose septal incompleta e a nodularidade nem sempre é visível macroscopicamente, sendo considerado um tipo comum em regiões tropicais e subtropicais do mundo, especialmente quando associado com hepatite B (Wight, 1994).

A cirrose micronodular (monolobular) é definida como possuindo todos os nódulos com tamanho menor que 0,3 cm de diâmetro, que

corresponde grosseiramente ao tamanho do lóbulo hepático original, que mede aproximadamente 0,1 a 0,2 cm de diâmetro. Existe freqüentemente uma notável uniformidade do tamanho do nódulo. O fígado pode estar aumentado de tamanho ou diminuído e a superfície capsular tem aspecto finamente granular e muito firme. A cirrose micronodular pode ser uma seqüela de necrose zonal difusa, que é substituída por finos feixes de fibrose (Anthony *et al.*, 1977; Twedt, 1985; Wight, 1994; Crawford, 2004). Esse padrão não é comumente observado em cães (Twedt, 1985). Microscopicamente os nódulos são geralmente desprovidos de estruturas vasculares. Em pessoas, o padrão micronodular é comum, mas não invariável na cirrose alcoólica, hemocromatose e obstrução biliar. Há uma tendência para os fígados com cirrose micronodular tornarem-se macronodulares com o passar do tempo. Na cirrose micronodular, o balanço é em favor da destruição dos hepatócitos, enquanto na cirrose macronodular, a regeneração nodular é a alteração mais evidente (Wight, 1994).

Há uma terceira classificação do padrão da cirrose, chamada cirrose biliar, que compreende o estágio final de colângio-hepatite ou da obstrução biliar extra-hepática crônica (Twedt, 1985; Johnson, 1997). Esse padrão ocorre mais comumente em gatos (Ilha *et al.*, 2004), e está associado a hepatomegalia. A superfície capsular do fígado tem aspecto nodular e é muito firme. Histologicamente se evidenciam fibrose portal acentuada, hiperplasia de ductos biliares, hiperplasia nodular e graus variáveis de inflamação crônica (Twedt, 1985).

Na maioria dos casos naturais de cirrose no cão o agente etiológico não é determinado (Zawie & Gilbertson, 1985; Twedt, 1985; Cullen & MacLachlan, 2001) e os aspectos macroscópicos e microscópicos são semelhantes, independente da lesão deflagradora. Contudo, independentemente da etiologia, o denominador comum da patogênese é a morte dos hepatócitos. Maiores evidências sugerem que o agente que está causando a destruição hepatocelular necessita infligir

continuamente os hepatócitos para resultar em fibrose e regeneração nodular (Zawie & Gilbertson, 1985; Twedt, 1985). No entanto, como já mencionado anteriormente, um único episódio de necrose hepática massiva aguda também pode resultar em cirrose (cirrose pós-necrótica) (Twedt, 1985; Wight, 1994; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001).

Nos cães, a hepatopatia em estágio terminal está associada a uma ampla variedade de fatores que causam lesão hepatocelular crônica que evolui para cirrose. A maioria deles já foram descritos em tópicos anteriores, como a hepatite do Bedlington Terrier, hepatite do West Highland White Terrier, alguns casos de hepatite do Doberman Pinscher, hepatite do Skye Terrier, hepatite do Cocker Spaniel, hepatite das células acidófilas, episódios crônicos ou repetidos de exposição a toxinas ou medicamentos (aflatoxicose crônica, terapia com medicamentos anticonvulsivantes e outras drogas), lesão imunológica e hipóxia (“cirrose cardíaca”, que será descrita adiante) (Twedt *et al.*, 1979; Meyer *et al.*, 1980; Hardy, 1985; Thornburg *et al.*, 1986; Obwolo & French, 1988; Kelly, 1993; Rolfe & Twedt, 1995; Thornburg *et al.*, 1996; Johnson, 1997; Speeti *et al.*, 1998; Cullen & MacLachlan, 2001; Watson, 2004).

A morte dos hepatócitos é o ponto-chave da patogênese de todas as causas de cirrose, que promove o início de mecanismos de inflamação, regeneração, com formação de nódulos estruturalmente desorganizados, e fibrose. Outras alterações observadas na cirrose são resultado da circulação hepática alterada (Twedt, 1985; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001).

A inflamação incitada nos casos de cirrose pode ser resultado de lesão causada por um agente etiológico, por um processo imunológico ou ainda por uma reação aos produtos liberados pelos hepatócitos danificados. Os dois últimos processos são auto-perpetuantes. O grau de atividade de várias condições inflamatórias é avaliado pela intensidade do infiltrado mononuclear (Twedt, 1985). Assim, ainda há duas outras subclassificações para cirrose. Uma é a cirrose inativa, termo aplicado

quanto há quantidade moderada de inflamação e necrose, com nódulos de regeneração. A outra é a cirrose ativa, que define a cirrose com inflamação acentuada, regeneração de hepatócitos e degeneração e necrose de hepatócitos (Zawie & Gilbertson, 1985).

A fibrose é o método de reparação de qualquer tipo de inflamação e é o principal fenômeno na cirrose (Twedt, 1985; Friedman, 1993; Beyon & Iredale, 2000; Safadi & Friedman, 2002). A deposição de tecido fibroso excede a capacidade de reabsorção pelo fígado, causando aumento global no conteúdo de colágeno do fígado (Twedt, 1985; Johnson, 1997). O conteúdo de colágeno no fígado cirrótico pode estar aumentado de sete a dez vezes no homem (Twedt, 1985). A fibrose hepática é o aspecto-chave da cirrose, mas esses termos não são sinônimos. A fibrose ocorre como resposta à lesão hepática, mas, na ausência de nódulos regenerativos, este evento não pode ser chamado de cirrose (Johnson, 1997). Os processos envolvidos na formação da fibrose foram descritos anteriormente.

A proliferação e a regeneração de hepatócitos resultam da necrose celular e da função hepatocelular reduzida. Os hepatócitos proliferam em nódulos como uma tentativa de restaurar a função do parênquima (Twedt, 1985; Cullen & MacLachlan, 2001; Palmes & Spiegel, 2004). Se a morte celular excede a regeneração, ocorrerá rápida deterioração clínica do paciente (Twedt, 1985).

A compensação através dos nódulos de regeneração na cirrose geralmente torna-se auto-limitante, pois a expansão dos nódulos pelo parênquima causa compressão do estroma de tecido fibroso, assim como dos vasos e ductos biliares (Twedt, 1985; Bissel *et al.*, 1990; Cullen & MacLachlan, 2001). Além da compressão vascular e da estrutura desorganizada dos nódulos regenerativos, também ocorre aumento da resistência vascular hepática, caracterizando a tendência à isquemia dos nódulos de regeneração. Deste modo, quando a irrigação sangüínea aos nódulos regenerativos está comprometida, a isquemia fará com que tenha

continuidade o ciclo de morte celular, hiperplasia e fibrose. Assim, a cirrose termina atingindo um ponto a partir do qual ela é auto-perpetuante (Johnson, 1997).

Os sinais clínicos apresentados na cirrose são geralmente inespecíficos. Em alguns pacientes todos os sinais clínicos podem estar presentes, enquanto que em outros, muitos sinais podem estar ausentes, tornando mais difícil o diagnóstico clínico. Em alguns casos, o diagnóstico é realizado incidentalmente na necropsia (Twedt, 1985). Esses sinais clínicos incluem: anorexia, emagrecimento, fraqueza, intolerância ao exercício, vômito, diarreia, polidipsia, poliúria, petéquias e equimoses, atrofia testicular e anestro (em alguns pacientes), icterícia, distúrbios neurológicos e ascite. A presença de icterícia, manifestações neurológicas e ascite sugerem fortemente tratar-se de um caso de cirrose (Twedt, 1985; Johnson, 1997). As principais complicações da cirrose são: hipertensão portal, desvios portossistêmicos adquiridos, ascite, encefalopatia hepática, úlceras gastrintestinais, infecções bacterianas (comumente observada em pessoas, mas pouco relatada em animais), tendência a sangramentos e insuficiência renal (Twedt, 1985; Hess & Bunch, 1995; Johnson, 1997).

Testes bioquímicos de função hepática devem ser considerados apenas como auxiliares no diagnóstico, pois em alguns casos de cirrose os resultados desses testes podem ser vagos ou insidiosos (Johnson, 1997). O nível sérico da enzima hepática ALT, pode estar normal ou somente um pouco elevado, provavelmente devido à diminuição do parênquima hepático viável (Twedt, 1985; Meyer *et al.*, 1995;). A FA geralmente está elevada em casos de colestase intra-hepática, observada na cirrose em decorrência da fibrose e dos nódulos regenerativos que impedem o fluxo normal da bile. A maioria dos cães com cirrose tem níveis elevados de bilirrubina e amônia séricas, enquanto que a uréia e albumina aparecem diminuídas (Twedt, 1985; Johnson, 1997). Contrariamente ao que é observado em humanos, nos quais a icterícia é

incomum, em cães ela é um sinal clínico importante, sendo evidenciada em uma porcentagem significativa dos pacientes (Rozza, 2003).

O sistema porta, que se origina nos capilares dos órgãos esplâncnicos e termina nos sinusóides hepáticos, recebe sangue do pâncreas, baço, estômago e intestino (Hess & Bunch, 1995). O sistema porta é um sistema de baixa pressão que carrega uma quantidade substancial de sangue para o fígado. Essa baixa pressão é suficiente para levar o sangue através do sistema sinusoidal hepático, que geralmente oferece muito pouca resistência ao fluxo sanguíneo (Grauer & Nichols, 1985; Twedt, 1985).

Hipertensão portal é o aumento cronicamente sustentado da pressão da vasculatura portal hepática devido ao fluxo sanguíneo portal prejudicado. As principais manifestações patológicas da hipertensão portal são a ascite e formação de desvios portossistêmicos com subseqüentes alterações neurológicas (Hess & Bunch, 1995). O desenvolvimento de anastomoses extra-hepáticas ocorre entre a circulação sistêmica venosa e a veia portal e suas tributárias (Cullen & MacLachlan, 2001). Anatomicamente, esses vasos colaterais são classificados em porto-pré-cavais e porto-pós-cavais. Os vasos porto-pré-cavais estendem-se até a veia cava cranial através da veia ázigos e são raros em cães. Os vasos porto-pós-cavais conectam-se na veia cava caudal e são comuns em todas as espécies. Os desvios portossistêmicos em cães são vistos mais comumente na raiz do mesentério e próximo ao rim esquerdo, conectando as veias esplênicas e mesentéricas à veia renal ou gonadal esquerda (Grauer & Nichols, 1985; Hess & Bunch, 1995; Center, 1997). Em pessoas, a formação de varizes esofágicas é comum e a consequência mais grave da hipertensão portal é a hemorragia causada pela ruptura aguda dessas varizes (Hess & Bunch, 1995; Crawford, 2004). Varizes esofágicas raramente desenvolvem-se em cães (Twedt, 1985; Hess & Bunch, 1995; Center, 1997). Quando essa circulação colateral está estabelecida, cerca de 80% do sangue originário do sistema venoso

portal é desviado do fígado. Os desvios extra-hepáticos causam muitas conseqüências metabólicas, pois as toxinas e vários metabólitos entram na circulação sistêmica, sem passar pela “filtração” hepática (Vulgamott, 1985; Twedt, 1985; Hess & Bunch, 1995; Center, 1997).

Na cirrose, a hipertensão portal resulta de um aumento da resistência vascular intra-hepática, mais precisamente na vasculatura sinusoidal, devido a distorção e redução do leito capilar hepático pela fibrose, regeneração nodular e deposição de colágeno no espaço de Disse (Hess & Bunch, 1995). Adicionalmente, comunicações artério-portais intra-hepáticas contribuem para a elevação da pressão portal e assim para o desenvolvimento de desvios colaterais extra-hepáticos do fluxo sanguíneo na tentativa de aliviar a pressão. No entanto, esses mecanismos compensatórios nunca abrandam o aumento da pressão portal (Twedt, 1985; Vulgamott, 1985; Center, 1997).

A hipertensão portal intra-hepática associada à cirrose leva à produção de grande volume de linfa hepática com teor baixo de proteína e, assim, o evento primário na formação da ascite é a hipertensão portal. O aumento da formação de linfa hepática, que pode elevar-se em até 20 vezes em um fígado cirrótico, facilmente excede a capacidade de transporte dos linfáticos. Isso ocorre devido à redução na capacidade de produção de albumina pelo fígado lesado, que reduz diretamente a pressão oncótica plasmática. A capilarização dos sinusóides, fenômeno associado à fibrose hepática descrito anteriormente, torna o endotélio menos permeável às proteínas, fazendo com que, num primeiro momento, haja o impedimento da formação da ascite, mas esse mecanismo é freqüentemente anulado pela diminuição da albumina plasmática, o que acaba por diminuir a pressão oncótica plasmática (Grauer & Nichols, 1985; Center, 1997). O efeito final é a formação de grande quantidade de linfa, devido ao aumento da pressão hidrostática, com concentração relativamente baixa de proteína, que flui através da cápsula hepática para a cavidade abdominal. No início do processo

cirrótico, ocorre acúmulo de líquido ascítico contendo teor mais elevado de proteína, em comparação com o líquido que se acumula na cirrose avançada, que tipicamente é um transudato puro (com pouquíssima proteína) (Grauer & Nichols, 1985; Twedt, 1985; Center, 1997).

A diminuição da pressão oncótica plasmática associada a hipoalbuminemia freqüentemente aumenta a ascite, mas raramente é a causa primária. Hipoalbuminemia associada com doença hepática pode resultar de síntese hepática diminuída, perda de proteína para o líquido ascítico e aumento do volume no espaço vascular (efeito diluicional). A anorexia e o vômito que acompanham a doença hepática também podem contribuir para a hipoalbuminemia através da diminuição do influxo de proteína (Grauer & Nichols, 1985).

A encefalopatia hepática é uma síndrome que resulta da inadequada remoção hepática de componentes tóxicos que são formados no trato gastrintestinal, associado à insuficiência hepática combinada com desvios portossistêmicos adquiridos em decorrência da hipertensão portal (Tams, 1985; Summers *et al.*, 1995; Taboada & Dimski, 1995; Center, 1997). Os sinais clínicos associados à encefalopatia hepática são vistos em 95% dos pacientes e incluem anorexia, vômito, polidipsia, letargia, depressão, cegueira súbita (amaurose), andar cambaleante ou em círculos, ataxia, compressão da cabeça contra objetos, tremores musculares e/ou da cabeça, surdez, hiperexcitabilidade, debilidade, colapso, convulsões e coma (Taboada & Dimski, 1995; Center, 1997). Esses sinais clínicos variam em intensidade e freqüência. Convulsões e hiperexcitabilidade não são muito comuns na encefalopatia hepática e a lateralização neurológica é raramente observada. Hipersalivação é ocasionalmente vista em cães, mas é um achado importante em gatos (Tams, 1985; Summers *et al.*, 1995; Taboada & Dimski, 1995; Center, 1997). Uma manifestação importante da encefalopatia hepática em cães é a poliúria. Alterações em neurotransmissores prejudicam a inibição dopaminérgica da liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela

hipófise, resultando em regulação anormal do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e subsequente hipercortisolemia. Uma inibição parcial da resposta tubular renal à vasopressina induzida pelo cortisol é indicada como a causa da poliúria em alguns cães com encefalopatia hepática (Taboada & Dimski, 1995).

Várias substâncias são incriminadas no desencadeamento da encefalopatia hepática, no entanto, a amônia tem sido considerada a principal responsável pela patogênese da encefalopatia hepática. A amônia age diretamente sobre neurotransmissores excitatórios e inibitórios do cérebro. Quando o metabolismo hepático está comprometido pela cirrose, a amônia não é convertida em uréia, através do ciclo da uréia nos hepatócitos, e assim não pode ser excretada através dos rins. O acúmulo de amônia no sangue (hiperamonemia) também pode ocorrer quando o fluxo sangüíneo desvia o fígado através dos desvios portossistêmicos adquiridos (Kelly, 1993; Summers *et al.*, 1995; Taboada & Dimski, 1995). Outros fatores que podem influenciar no desenvolvimento da encefalopatia hepática incluem algumas toxinas, como mercaptanas, ácidos graxos de cadeia curta e aminoácidos aromáticos (Tams, 1985; Twedt, 1985; Summers *et al.*, 1995; Taboada & Dimski, 1995).

Vários mecanismos são propostos para explicar como a hiperamonemia causa neurotoxicidade. Entre eles estão o aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica, a formação de falsos neurotransmissores, a depleção de substâncias intermediárias vitais para o metabolismo energético, a acumulação de outros metabólitos tóxicos e os efeitos citotóxicos na agregação microtubular que causa rompimento da integridade citoplasmática. Entretanto, o mecanismo bioquímico pelo qual a amônia produz depressão no sistema nervoso central ainda é pouco elucidado. Sinais clínicos associados à toxicidade pela amônia incluem graus variáveis de anorexia e depressão, que podem ser alternados com quadros de irritabilidade e euforia. Casos graves de

toxicidade pela amônia resultam em vômito, diarreia, coma e ataques convulsivos (Tams, 1985; Taboada & Dimski, 1995).

Fisiologicamente, os aminoácidos circulantes competem uns com os outros pelas células do sistema nervoso central. A maioria dos estudos mostra que em casos de encefalopatia hepática ocorre elevação nos aminoácidos aromáticos (fenilalanina e tirosina) e diminuição nos aminoácidos de cadeia curta (valina, leucina, isoleucina), assim como elevação do aminoácido triptofano livre e diminuição do triptofano total. O triptofano tem efeitos tóxicos diretos sobre o sistema nervoso central, causando depressão. Esse desequilíbrio ocorre na insuficiência hepática como resultado da maior utilização dos aminoácidos de cadeia curta como fonte de energia e diminuição da “purificação” hepática dos aminoácidos aromáticos. Altas concentrações de aminoácidos aromáticos no sistema nervoso central promovem a síntese de neurotransmissores falsos que alteram a função cerebral, causando redução da excitação neural e aumento da inibição neural (Tams, 1985; Twedt, 1985; Taboada & Dimski, 1995).

Outro fator envolvido na encefalopatia hepática é o ácido gama-aminobutírico (GABA), que é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro dos mamíferos. O GABA é sintetizado e absorvido pelas bactérias intestinais, e posteriormente metabolizado no fígado. Estudos comprovaram que em pacientes com insuficiência hepática há aumento nos níveis plasmáticos do GABA, assim como um número maior de receptores para o GABA no cérebro. Normalmente, o GABA não ultrapassa a barreira hemato-encefálica, mas na insuficiência hepática há aumento na permeabilidade da barreira hemato-encefálica, e o GABA pode promover a indução do coma nesses pacientes (Tams, 1985; Kelly, 1993; Taboada & Dimski, 1995).

Mercaptanas são derivados do metabolismo bacteriano do aminoácido metionina no trato gastrointestinal. Quando age sinergicamente com a amônia e com ácidos graxos, pequenas concentrações de

mercaptanas podem induzir coma. Os níveis sangüíneos de mercaptana aumentam quando a lesão hepática ou o fluxo sangüíneo hepático impedem a remoção normal de metabólitos tóxicos através da circulação portal (Tams, 1985; Summers *et al.*, 1995). Em pessoas é descrito um odor corporal “bolorento” ou “agridoce”, conhecido como *fetor hepaticus*, que está relacionado à formação de mercaptanas, a partir da metionina, que contem enxofre (Crawford, 2004).

Ácidos graxos de cadeia curta (valérico, hexanóico e octanóico) têm sido observados em níveis aumentados no plasma e fluido cerebroespinal de pessoas com encefalopatia hepática e incriminados na produção de perda da consciência e indução do coma. Os ácidos graxos de cadeia curta também inibem o metabolismo da amônia (Twedt, 1985).

Vômito e diarréia são sinais clínicos freqüentes de doença hepática no cão e podem ou não estarem associados a gastrite e úlceras gástricas que ocorrem secundariamente à cirrose. Várias teorias foram propostas na tentativa de explicar a causa dessas alterações. Uma delas é o balanço negativo de uréia e baixos níveis de albumina nesses pacientes, resultando em alterações na barreira da mucosa gástrica. A ulceração é produzida pela redução do fluxo sangüíneo na mucosa gástrica, que freqüentemente ocorre com a hipertensão portal. Alguns cães com cirrose apresentam níveis séricos elevados de gastrina e aumento da produção de ácido gástrico (Twedt, 1985).

Sangramentos podem ser vistos em pacientes com cirrose, já que desordens na coagulação são a principal manifestação hematológica da cirrose. A maioria dos fatores de coagulação (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII) são sintetizados no fígado. Os fatores V, VII, IX e X possuem vida média curta (aproximadamente seis horas) e são os primeiros a diminuir na doença hepática, no entanto, o decréscimo de qualquer dos fatores causa diminuição da coagulação e sangramentos na forma de equimoses e hematomas. Outras formas de sangramento observadas em

pacientes cirróticos incluem melena (Twedt, 1985; Kelly, 1993; Center, 1997, Crawford, 2004).

Em pessoas, uma insuficiência renal progressiva é descrita em pacientes com cirrose. A síndrome hepatorenal refere-se ao aparecimento de insuficiência renal aguda em pacientes com hepatopatia grave, nos quais não há causas morfológicas ou funcionais intrínsecas para a insuficiência renal. A patogenia da insuficiência renal nesses casos envolve uma redução na perfusão renal (Twedt, 1985; Crawford, 2004). A desordem na função renal que resulta em oligúria e uremia é causada por uma doença hepática primária (Twedt, 1985). Embora não existam relatos de síndrome hepatorenal em medicina veterinária, tem sido observada uma condição semelhante em cães com insuficiência hepática aguda e crônica, onde todos morreram de complicações de insuficiência renal (Twedt, 1985).

## **2.6. Cirrose cardíaca**

A insuficiência cardíaca direita aumenta a pressão na veia cava caudal, e posteriormente na veia hepática e suas tributárias. A congestão passiva pode ser aguda ou crônica e o aspecto do fígado difere com a duração e a intensidade da congestão. Inicialmente a congestão passiva é evidenciada pela distensão das veias centrolobulares e dos sinusóides que circundam essas áreas. A congestão passiva crônica causa hipóxia persistente das áreas centrolobulares e a privação de oxigênio e nutrientes faz com que os hepatócitos do centro do lóbulo sofram atrofia, degeneração e necrose. Os sinusóides dessas áreas estão distendidos e congestos, aparecendo vermelhos macroscopicamente. Os hepatócitos periportais sofrem degeneração gordurosa, tendo aspecto amarelo na macroscopia. O resultado final é a acentuação do padrão lobular, evidenciada principalmente na superfície de corte do fígado, que é comparada a superfície de corte de uma noz-moscada, daí a

denominação fígado com aspecto semelhante à. Outras alterações macroscópicas observadas são o arredondamento dos bordos do fígado e a irregularidade da superfície capsular. A superfície capsular muitas vezes está recoberta por uma película de fibrina que pode aderir lobos adjacentes. Casos graves de congestão passiva crônica podem causar fibrose hepática difusa, particularmente ao redor das veias centrolobulares ou conectando duas veias centrolobulares. Eventualmente, pode haver progressão para cirrose, a chamada cirrose cardíaca. No entanto, geralmente a quantidade de fibrose é pequena. Essas alterações estão predominantemente relacionadas a conseqüências de distúrbios cardíacos e são comumente observadas em cães idosos com endocardiose da valva tricúspide. Menos freqüentemente, o aumento da pressão da veia cava caudal pode ser causado por abscessos e tumores que causam compressão extramural, e encarceramento de parte do fígado em casos de hérnia diafragmática, e em casos de torção crônica de um lobo hepático (Kelly, 1993; Jones *et al.*, 2000c; Cullen & MacLachlan, 2001).

## **2.7. Tumores hepáticos**

Os tumores hepáticos constituem uma importante porção das hepatopatias crônicas de cães e, dessa forma seu estudo tem importância fundamental dentro da oncologia veterinária (Thamm, 2001). Atualmente, com o avanço das técnicas de imagem, os tumores hepáticos têm sido diagnosticados com grande freqüência, pois no passado, esses diagnósticos eram possíveis apenas através de laparotomia exploratória ou necropsia (Gonzalez, 1997).

Atualmente, o termo tumor vem sendo utilizado como sinônimo para o aumento de volume não associado à inflamação, incluindo os distúrbios do crescimento como as hiperplasias, as displasias, as metaplasias e as neoplasias (Scott *et al.*, 2001). Em cães, os tumores

primários do fígado são divididos em: hiperplasia nodular, adenoma e carcinoma hepatocelular, adenoma e carcinoma colangiocelular, carcinóide hepático e hepatoblastoma. Alguns outros tumores, como o hemangiossarcoma e o linfoma, emergem do fígado com menos frequência e são vistos mais comumente de forma multicêntrica. Neoplasias metastáticas são aproximadamente três vezes mais comuns do que os tumores primários e se originam de uma gama muito grande de células (Thamm, 2001, Cullen & Popp, 2002).

### **2.7.1. Hiperplasia nodular**

A hiperplasia nodular do fígado, um fenômeno relacionado à idade, é achado pós-morte comum em cães idosos, não havendo predileção por sexo ou raça (Ponomarkov & Machev, 1974; Fabry *et al.*, 1982; Bergman, 1985; Kelly, 1993; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001; Cullen & Popp, 2002). A hiperplasia nodular pode ser encontrada em muitos cães com seis a oito anos de idade, e na maioria dos cães com 14 anos ou mais (Bergman, 1985; Cullen & Popp, 2002).

Em humanos, o uso de contraceptivos orais e outras drogas têm sido associados ao desenvolvimento de nódulos de hiperplasia focais no fígado (Bergman, 1985; Paradinas, 1994), no entanto, estudos realizados com cães não identificaram qualquer causa específica de hiperplasia nodular nessa espécie (Bergman, 1985; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001). Alguns autores sugerem que em cães essa lesão esteja associada à degradação da função hepática em decorrência da idade (Fabry *et al.*, 1982) ou ocorra pela desregulação local de fatores do crescimento (Cullen & Popp, 2002). Geralmente a hiperplasia nodular não está relacionada a sinais clínicos, embora possa causar leves a moderados aumentos na ALT e FA em virtude dos nódulos crescerem expansivamente e causar compressão e atrofia do parênquima adjacente (Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002). A hiperplasia nodular não

representa uma lesão pré-neoplásica e nem está associada com regeneração do parênquima hepático (Fabry *et al.*, 1982; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002).

Macroscopicamente, os nódulos de hiperplasia são vistos como massas esféricas ou ovóides, bem circunscritas, aleatórias, que variam de 0,2 a 5,0 cm de diâmetro. Os nódulos podem ter a mesma cor do fígado, mas freqüentemente são mais escuros ou mais claros que o parênquima circunjacente, dependendo da relativa quantidade de sangue e do aumento na quantidade de lipídios ou glicogênio presente nos hepatócitos que o constituem. Nódulos de aparências diferentes podem ser observados no mesmo órgão. Quando os nódulos estão próximos à cápsula hepática, eles provocam uma ligeira protuberância na superfície lobar (Fabry *et al.*, 1982; Bergman, 1985; Kelly, 1993; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001; Cullen & Popp, 2002).

Geralmente os nódulos de hiperplasia são mais macios que o parênquima hepático normal (Bergman, 1985; Kelly, 1993; Cullen & Popp, 2002) e ocasionalmente podem ter a mesma consistência. Em um estudo foi observado que quando há o desenvolvimento de muitos nódulos, todos os lobos estão igualmente envolvidos, mas quando apenas uns poucos nódulos hiperplásicos estão presentes, eles geralmente ocupam o lobo medial direito, o lobo lateral direito e o lobo lateral esquerdo (Fabry *et al.*, 1982).

A expressão hiperplasia nodular deve ser usada quando há constatação microscópica de aumento no número de hepatócitos com relativa preservação da arquitetura normal do fígado. Histologicamente, os nódulos nunca são encapsulados, pois, embora causem compressão no parênquima hepático adjacente não incitam a proliferação de tecido conjuntivo fibroso (Fabry *et al.*, 1982; Kelly, 1993; Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002). Algumas veias centrolobulares e espaços porta podem estar mais separados que o normal e os hepatócitos da região periportal estão arranjados em cordões espessos formados por uma ou duas

células. Os sinusóides geralmente estão dilatados e há perda da orientação radial dos cordões de hepatócitos ao redor das veias centrolobulares (Kelly, 1993; Cullen & Popp, 2002). Mitoses são incomuns, mas mais freqüentes que no fígado normal (Cullen & Popp, 2002).

Os nódulos de hiperplasia podem ter três tipos de apresentação baseado na vacuolização dos hepatócitos que o constituem: os nódulos de hepatócitos não vacuolizados, nódulos com hepatócitos vacuolizados e nódulos com focos de hepatócitos vacuolizados (mais comum). Os nódulos com hepatócitos não vacuolizados, que geralmente são menores e menos freqüentes, apresentam as margens mais irregulares que as dos nódulos com células vacuolizadas e algumas vezes não possuem a margem entre o nódulo e o tecido hepático adjacente distinguível. Os hepatócitos que formam esse tipo de nódulo são semelhantes aos hepatócitos do fígado normal, exceto pelo aumento da densidade na região nodular. Os cordões de hepatócitos e os sinusóides são irregulares e a compressão do parênquima adjacente é variável (Fabry *et al.*, 1982).

Os nódulos com hepatócitos vacuolizados possuem hepatócitos maiores que os hepatócitos do tecido hepático normal e apresentam o citoplasma preenchido por microvacúolos, o que lhes dá um aspecto rendilhado, com o núcleo localizado centralmente. O citoplasma não é corável, contendo apenas um grande vacúolo que desloca o núcleo para a periferia da célula (Fabry *et al.*, 1982). O conteúdo dos vacúolos vistos no interior dos hepatócitos corresponde principalmente ao acúmulo de lipídios e menos ao acúmulo de glicogênio (Fabry *et al.*, 1982; Bergman, 1985; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001). Alguns autores sugerem que os nódulos formados por hepatócitos não vacuolizados representam o estágio inicial do desenvolvimento do nódulo e a vacuolização posterior é provavelmente o resultado da isquemia causada pela expansão progressiva do nódulo (Fabry *et al.*, 1982).

Nódulos hiperplásicos isolados podem ocasionalmente tornarem-se bastante volumosos, mimetizando adenoma hepatocelular quando observados macroscopicamente, porém, histologicamente, é evidenciada uma desorganização da arquitetura lobular normal do fígado quando a neoplasia está presente. Como os nódulos de hiperplasia não estão associados à fibrose, a ausência de fibrose serve para diferenciá-los dos nódulos de regeneração que ocorrem em resposta à necrose de hepatócitos (Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002).

### **2.7.2. Neoplasias hepáticas primárias**

As neoplasias hepatobiliares constituem uma causa significativa de hepatopatia em cães (Johnson, 1997). Estudos americanos relatam que a frequência desses tumores em cães varia de 0,46% a 2,3% de todas as neoplasias observadas nessa espécie (Patnaik *et al.*, 1980; Magne & Withrow, 1985; Johnson, 1997; Ramos-Vara *et al.*, 2001; Tostes *et al.*, 2004).

As neoplasias hepatobiliares primárias são divididas de acordo com a sua origem em epitelial ou mesenquimal. Neoplasias epiteliais incluem o adenoma hepatocelular, o carcinoma hepatocelular, o colangioma, o colangiocarcinoma (Ponomarkov & Machev, 1974; Strombeck, 1978; Crow, 1985; Kelly, 1993; Johnson, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002; Chun, 2004; Tostes *et al.*, 2004), o carcinóide hepático e o hepatoblastoma (Crow, 1985; Magne & Withrow, 1985; Johnson, 1997; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002; Tostes *et al.*, 2004). Neoplasias mesenquimais são infreqüentes e entre os tipos já descritos em cães o hemangiossarcoma é relatado mais comumente (Strombeck, 1978; Brown *et al.*, 1985; Magne & Withrow, 1985; Kelly, 1993; Cullen & MacLachlan, 2001; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002; Tostes *et al.*, 2004). Os demais tumores de origem mesenquimal que podem acometer primariamente o fígado são raros e

incluem o osteossarcoma (Jeraj *et al.*, 1981; Magne & Withrow, 1985; Cullen & Popp, 2002; Chun, 2004), o fibrossarcoma (Strombeck, 1978; Patnaik *et al.*, 1980; Magne & Withrow, 1985; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002; Tostes *et al.*, 2004), o leiomiossarcoma (Patnaik *et al.*, 1980; Magne & Withrow, 1985; Thamm, 2001; Chun, 2004), o rabiomiossarcoma (Johnson, 1997; Thamm, 2001) e o plasmocitoma (Aoki *et al.*, 2004).

Nos humanos, os tumores hepáticos primários podem originar-se de hepatites virais crônicas (hepatites do tipo B e C em mais de 85% dos casos) que evoluem para cirrose e de exposição à aflatoxina, no entanto, a etiologia dos tumores hepáticos primários em cães é desconhecida (Tostes *et al.*, 2004). Não há associação entre vírus, carcinógenos químicos, micotoxinas e drogas (como os corticosteróides) e neoplasias hepáticas espontâneas (Kelly, 1993), embora neoplasias hepáticas fossem induzidas em cães pela exposição a várias formas de radiação e diferentes agentes químicos, incluindo dietilnitrosamina, diclorobenzidina e aramite (Hammer & Sikkema, 1995; Thamm, 2001).

Os sinais clínicos associados aos tumores hepáticos são vagos e inespecíficos, e incluem anorexia, letargia, vômito, diarreia, dor e distensão abdominal, polidipsia e poliúria (Crow, 1985; Hammer & Sikkema, 1995; Johnson, 1997; Thamm, 2001). Sinais de insuficiência hepática, como ascite (Patnaik *et al.*, 1980; Crow, 1985; Chun, 2004), icterícia e distúrbios neurológicos são observados somente em estágios avançados, quando a neoplasia já atingiu uma proporção considerável do parênquima hepático (Patnaik *et al.*, 1980; Crow, 1985). Em um estudo, icterícia e ascite foram relatadas em 18% a 30% dos cães com tumores hepáticos primários (Hammer & Sikkema, 1995). Distúrbios neurológicos podem estar associados à encefalopatia hepática ou a metástases para o sistema nervoso central (Patnaik *et al.*, 1980; Johnson, 1997).

### **2.7.2.1. Adenoma hepatocelular**

Adenoma hepatocelular, é uma neoplasia benigna que ocorre com pouca frequência em cães, afeta indivíduos com mais de 10 anos de idade e não tem predileção por raça ou sexo. Os adenomas hepatocelulares não causam alteração na função hepática e geralmente são considerados achados incidentais de necropsia (Magne & Withrow, 1985; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002). Em humanos, essa neoplasia é descrita em mulheres jovens que usam contraceptivos orais, regredindo após a interrupção (Paradinas, 1994; Crawford, 2004). A terminologia referida à neoplasia de origem hepatocelular na literatura médica frequentemente causa confusão. Hepatoma é um termo usado comumente referindo-se a qualquer neoplasia hepática. Em medicina veterinária, hepatoma é sinônimo de adenoma hepatocelular, enquanto que em medicina humana esse termo refere-se a carcinoma hepatocelular (Magne & Withrow, 1985).

Macroscopicamente, os adenomas hepatocelulares são vistos como massas esféricas, únicas ou múltiplas, que variam de 2 a 8 cm (Cullen & Popp, 2002), mas podem atingir 15 (Kelly, 1993) a 20 cm de diâmetro e serem pedunculados (Magne & Withrow, 1985). São massas bem circunscritas, não encapsuladas e de crescimento expansivo e simétrico, que comprimem o parênquima circunjacente e são indistinguíveis dos nódulos de hiperplasia descritos anteriormente (Cullen & Popp, 2002). Os adenomas hepatocelulares são friáveis, ocasionalmente podem romper-se e causar hemoperitônio (Magne & Withrow, 1985; Cullen & Popp, 2002).

Histologicamente, o aspecto dos hepatócitos que formam o tumor é semelhante aos hepatócitos vistos nos nódulos de hiperplasia, podendo ser idênticos aos hepatócitos normais ou maiores e contendo vacúolos de lipídios ou glicogênio. Embora possa existir leve quantidade de tecido conjuntivo fibroso na interface entre o adenoma hepatocelular e o

parênquima adjacente, a presença de fibrose não é uma característica desses tumores (Cullen & Popp, 2002).

Os adenomas hepatocelulares têm quatro padrões de apresentação: trabecular, acinar (Cullen & Popp, 2002), sólido (Ponomarkov & Machev, 1974) e uma mistura de trabecular e acinar (Cullen & Popp, 2002). Nos adenomas trabeculares, os hepatócitos estão arranjados em cordões formados por duas ou três células de espessura (Cullen & MacLachlan, 2001; Cullen & Popp, 2002), mas esses cordões são menos espessos que nos carcinomas hepatocelulares e apresentam uma orientação lobular diferente do normal. As características dos adenomas hepatocelulares que servem para distingui-los dos nódulos de hiperplasia são a ausência de veias centrolobulares e a perda de um ou mais tratos portais, que estão preservados nos nódulos de hiperplasia (Cullen & Popp, 2002).

#### **2.7.2.2. Carcinoma hepatocelular**

Os carcinomas hepatocelulares são raros e acometem cães idosos, com 10 ou 11 anos de idade, embora tenham sido relatados em cães com quatro anos de idade (Ivoghli & Straffuss, 1974; Patnaik *et al.*, 1980; Patnaik *et al.*, 1981a; Magne & Withrow, 1985; Hammer & Sikkema, 1995; Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002; Tostes *et al.*, 2004). Alguns autores afirmam que cães machos são mais susceptíveis ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Patnaik *et al.*, 1980; Patnaik *et al.*, 1981a; Magne & Withrow, 1985; Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002), mas em outro estudo, a ocorrência foi maior nas fêmeas (Tostes *et al.*, 2004). Nos humanos, os homens são mais susceptíveis que as mulheres (Crawford, 2004; Tostes *et al.*, 2004).

A etiologia do carcinoma hepatocelular espontâneo em cães é desconhecida, mas a administração experimental de dietilnitrosamina causou o desenvolvimento desse tumor em cães (Cullen & Popp, 2002).

Em pessoas há associação de carcinoma hepatocelular com cirrose causada por hepatites virais (Patnaik *et al.*, 1980; Patnaik *et al.*, 1981a; Paradinas, 1994; Hammer & Sikkema, 1995; Crawford, 2004), em que mais de 88% das pessoas com carcinoma hepatocelular tem cirrose (Patnaik *et al.*, 1980). Essa associação não é observada nos cães (Hammer & Sikkema, 1995).

Em um estudo com 55 cães com carcinoma hepatocelular, seis tinham cirrose, mas acredita-se que seja devido a uma patogênese diferente dos humanos. Isso pode ser entendido comparando a distribuição das lesões macroscópicas, onde em humanos a cirrose pode ser multifocal e em cães é sempre massiva. Dessa forma, em humanos, há uma correlação entre cirrose multifocal e carcinoma hepatocelular, o que não é visto em cães (Patnaik *et al.*, 1980). Já nos cães, os carcinomas hepatocelulares geralmente promovem lesões massivas (Patnaik *et al.*, 1980; Cullen & Popp, 2002).

Carcinomas hepatocelulares são mais comuns que os adenomas hepatocelulares e, para alguns autores (Ivoghli & Straffuss, 1974; Patnaik *et al.*, 1980; Hammer & Sikkema, 1995; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002), são considerados os tumores hepáticos malignos de maior ocorrência em cães. Entretanto, outros autores (Magne & Withrow, 1985) citam que os adenomas hepatocelulares são mais freqüentes que o seu correspondente maligno. Os sinais clínicos associados aos carcinomas hepatocelulares são inespecíficos e os sinais nervosos ocorrem devido à encefalopatia hepática ou hipoglicemia (Patnaik *et al.*, 1980; Cullen & Popp, 2002), pois metástases para o cérebro são raras (Cullen & Popp, 2002). Há relatos de mielopatia causada por metástases em 9% dos cães com carcinoma hepatocelular (Patnaik *et al.*, 1980). O mecanismo pelo qual os carcinomas hepatocelulares causam hipoglicemia deve-se à liberação de substâncias semelhantes à insulina pelo tumor (Hammer & Sikkema, 1995; Cullen & Popp, 2002) ou deficiência na glicogenólise ou gliconeogênese hepática (Hammer & Sikkema, 1995). Hipoglicemia

também tem sido relatada em cães com adenoma hepatocelular (Strombeck *et al.*, 1976; Hammer & Sikkema, 1995).

Macroscopicamente, os carcinomas hepatocelulares podem ser massivos, nodulares ou difusos. Na forma massiva, a mais comumente descrita no cão, uma única e grande massa tumoral envolve um ou mais lobos, principalmente o lobo esquerdo. A forma nodular é caracterizada por múltiplos nódulos de vários tamanhos distribuídos por todos os lobos e a forma difusa consiste em uma massa indistinta, não encapsulada, que infiltra grande parte do fígado (Patnaik *et al.*, 1980; Magne & Withrow, 1985; Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002).

O aspecto dos carcinomas hepatocelulares pode variar de pequenos nódulos esféricos ou ovais com superfície macia e com coloração semelhante ao parênquima hepático normal, semelhante aos adenomas hepatocelulares (Magne & Withrow, 1985; Kelly, 1993; Cullen & Popp, 2002), a grandes massas com até 10 cm de diâmetro e superfície multilobular, que podem protruir da cápsula hepática e ter coloração amarela ou vermelho escura, que corresponde a degeneração gordurosa das células tumorais ou focos de hemorragia e necrose do tumor, respectivamente. Tumores branco-acinzentados correspondem a áreas de necrose sem hemorragia. A consistência firme e a umbilicação observada nos colangiocarcinomas não são características dos carcinomas hepatocelulares (Cullen & Popp, 2004).

Histologicamente, três padrões podem ser descritos: trabecular, acinar e sólido. Carcinomas hepatocelulares com padrão trabecular são os mais comumente observados em cães e são constituídos por cordões de hepatócitos com cinco a 10 células de espessura, ocasionalmente podendo ser formados por até 20 células, com ausência ou discreto estroma de tecido conjuntivo. Pode ser difícil a diferenciação de carcinoma hepatocelular trabecular bem diferenciado de adenoma hepatocelular (Ponomarkov & Machey, 1974; Cullen & MacLachlan, 2001; Cullen & Popp, 2004).

O padrão acinar é caracterizado por estruturas glandulares formados por hepatócitos neoplásicos, com lumens de tamanhos variados, às vezes preenchidos por material proteináceo. Esse tipo de apresentação pode ser confundido com colangiocarcinoma e a diferenciação pode ser feita através da evidência desse material proteináceo na luz dos ácinos no carcinoma hepatocelular trabecular, que difere do material mucinoso presente nos colangiocarcinomas. Outra diferença pode ser feita através da grande quantidade de estroma de tecido conjuntivo fibroso nos colangiocarcinomas, achado praticamente ausente nos carcinomas hepatocelulares trabeculares (Kelly, 1993; Cullen & Popp, 2004). O padrão sólido é constituído por feixes de hepatócitos neoplásicos pleomórficos e pobremente diferenciados. Em todos os padrões podem-se observar espaços preenchidos por sangue que correspondem a áreas de necrose prévia (Ponomarkov & Machev, 1974; Cullen & Popp, 2004).

As células que constituem o carcinoma hepatocelular podem lembrar hepatócitos normais, apresentar o citoplasma claro com vacúolos preenchidos por lipídios ou glicogênio e ainda pleomorfismo acentuado. As células mais pleomórficas possuem os núcleos de vários tamanhos e formas, geralmente com perda do aspecto cubóide normal dos hepatócitos. Essas células podem ser redondas ou ovóides e raramente ter aspecto fusiforme. Mitoses são raras (Cullen & Popp, 2002).

Uma combinação de carcinoma hepatocelular com colangiocarcinoma pode ocorrer raramente no cão e é denominada hepatocolangiocarcinoma (Cullen & Popp; 2002) ou carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma combinado (Patnaik *et al.*, 1980; Cullen & Popp; 2002). Metástases são mais freqüentes no pulmão, mas metástases nos linfonodos hepáticos também podem ocorrer (Patnaik *et al.*, 1980; Cullen & Popp, 2002). Outros autores afirmam que as metástases para os linfonodos são mais comuns (Magne & Withrow, 1985). Devido à consistência friável dos carcinomas hepatocelulares, a

ruptura do tumor pode ocorrer, e algumas células tumorais podem implantar-se no omento e peritônio (Cullen & Popp, 2002). Outros órgãos onde podem ser vistas metástases incluem: rim, adrenal, pâncreas, trato gastrointestinal, osso, baço, coração e bexiga (Magne & Withrow, 1985).

### **2.7.2.3. Colangioma**

Colangiomas, também chamados adenoma colangiocelular ou adenoma de ductos biliares intra-hepático, são neoplasias benignas que se originam do epitélio dos ductos biliares intra-hepático e ocorrem incomumente em cães idosos (Kelly, 1993; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002). Sua etiologia é desconhecida, mas o uso de substâncias carcinogênicas químicas, como a nitrosamina, induziu o desenvolvimento desses tumores em cães (Cullen & Popp, 2002).

Macroscopicamente, os colangiomas são vistos como uma massa solitária e firme, mas também podem ocorrer na forma de massas múltiplas e bem circunscritas, que pode conter uma pequena área com cistos pequenos. Quando a área cística ocupa grande parte da massa tumoral, o tumor passa a ser designado como cistadenoma biliar ou adenoma cístico de ductos biliares intra-hepático (Cullen & MacLachlan, 2001; Cullen & Popp, 2002). Os cistadenomas são mais comuns que os colangiomas sólidos (Ponomarkov & Mackey, 1976). Ocasionalmente os cistos podem envolver todos os lobos hepáticos. Os colangiomas sólidos são brancos ou cinza-pálidos e ambos os tumores biliares crescem de modo expansivo e tendem a protruir na cápsula hepática (Cullen & Popp, 2002).

Histologicamente, os colangiomas formam estruturas semelhantes a glândulas, com túbulos delineados por epitélio cuboidal semelhante ao epitélio biliar e com moderada quantidade de estroma (Kelly, 1993; Cullen & Popp, 2002). Esses túbulos podem ter lumens estreitos ou os lumens podem estar distendidos pelo fluido produzido pelos cistos. O tumor pode

comprimir os hepatócitos circunjacentes e, em alguns casos, os hepatócitos podem escapar à compressão do tumor e formar pequenas ilhas com células de aparência normal (Cullen & Popp, 2002).

Os cistadenomas são delineados por células cúbicas achatadas, que lembram as do epitélio biliar normal. Ocasionalmente podem ser vistas várias camadas de células que se projetam para o lúmen em um padrão papilar. O epitélio cuboidal de revestimento tende a ser mais achatado nos cistadenomas presumivelmente devido à compressão pelo fluido. Os cistadenomas devem ser diferenciados dos cistos biliares, os quais geralmente são cistos únicos e com estroma escasso (Ponomarkov & Mackey, 1976; Cullen & MacLachlan, 2001; Cullen & Popp, 2002).

#### **2.7.2.4. Colangiocarcinoma**

Os colangiocarcinomas, também denominados carcinoma colangiocelular ou carcinoma de ductos biliares intra-hepático, são, segundo a literatura, infreqüentes em cães, representando menos de 1% de todos os tumores que ocorrem nessa espécie (Cullen & Popp, 2002). Em um estudo, essa neoplasia constituiu cerca de 22% a 41% dos tumores hepáticos malignos vistos nos cães (Patnaik *et al.*, 1981b; Thamm, 2001). A freqüência do colangiocarcinoma é incerta, pois estudos retrospectivos realizados nos Estados Unidos afirmam que os carcinomas hepatocelulares são mais freqüentes que os colangiocarcinomas, no entanto, em outros estudos realizados na Escandinávia, na África do Sul (Cullen & Popp, 2002), no Brasil (Frantz *et al.*, 2002) e em um estudo na Universidade do Estado do Kansas (Strafuss, 1976) os colangiocarcinomas foram mais comuns.

A maioria dos cães com colangiocarcinoma tem mais de 10 anos de idade e as fêmeas castradas tem maior risco que as fêmeas inteiras ou machos (Magne & Withrow, 1985; Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002). Outros autores relatam apenas uma freqüência maior em fêmeas, não

determinando se são castradas ou não (Strafuss, 1976; Patnaik *et al.*, 1981b; Hammer & Sikkema, 1995). Cães da raça Labrador Retriever estão desproporcionalmente representados em um estudo (Hammer & Sikkema, 1995; Johnson, 1997).

Em humanos, cães e gatos há uma associação entre o parasitismo por *Clonorchis sinensis* e o colangiocarcinoma, mas o mecanismo pelo qual esse parasita do trato biliar promove o desenvolvimento do tumor ainda é desconhecido (Strafuss, 1976; Crow, 1985; Kelly, 1993; Cullen & Popp, 2002). As alterações no trato biliar geralmente associadas a esse parasitismo são hiperplasia e proliferação adenomatosa do epitélio biliar com mínima reação inflamatória (Kelly, 1993). *Ancylostoma* spp. e *Trichuris vulpis* também têm sido associados ao risco aumentado de colangiocarcinoma, mas ainda não está claro se esses parasitas atuam como causa direta para o desenvolvimento do tumor ou se agem facilitando a exposição para outros agentes (Hammer & Sikkema, 1995; Cullen & Popp, 2002). Como na maioria dos tumores hepáticos, os sinais clínicos que ocorrem em cães com colangiocarcinoma são inespecíficos, porém icterícia é observada em 10% a 40% dos cães com essa neoplasia (Patnaik *et al.*, 1981b; Cullen & Popp, 2002).

Macroscopicamente, os colangiocarcinomas podem ter aspecto massivo ou ser formados por múltiplos nódulos. Na forma massiva, o tumor pode atingir um lobo inteiro e também estender-se para lobos adjacentes. Na forma multinodular, os nódulos variam de 0,5 a 4 cm e estão distribuídos aleatoriamente por todos os lobos hepáticos (Patnaik *et al.*, 1981b; Cullen & Popp, 2002; Tostes *et al.*, 2004). Colangiocarcinomas geralmente são firmes, umbilicados, brancos, branco-acinzentados ou marrom-amarelados, devido à grande quantidade de tecido conjuntivo que é característico desses tumores (Patnaik *et al.*, 1981b; Crow, 1985; Cullen & Popp, 2002). Estruturas císticas contendo líquido viscoso amarelo-marrom podem ser observadas distribuídas aleatoriamente por todo o tumor. Da mesma forma que para o seu correspondente benigno, quando

o tumor é composto por grande parte desses cistos é usada a denominação cistadenocarcinoma biliar (Ponomarkov & Machey, 1974; Patnaik *et al.*, 1981b; Hammer & Sikkema, 1995; Cullen & Popp, 2002).

Histologicamente, os colangiocarcinomas bem diferenciados formam estruturas acinares ou tubulares revestidas por epitélio que lembram o epitélio biliar e preenchidas por material mucinoso, que é eosinofílico ou fracamente basofílico quando corado com hematoxilina-eosina. Nos tumores menos diferenciados, algumas estruturas acinares podem ser observadas em meio a um manto sólido de células neoplásicas entremeado por abundante estroma de tecido conjuntivo fibroso, algumas vezes com proliferação desmoplásica (Ponomarkov & Machey, 1974; Patnaik *et al.*, 1981b; Cullen & Popp, 2002).

As características citológicas dos colangiocarcinomas dependem do grau de diferenciação celular, em que os tumores bem diferenciados são formados por células semelhantes as do epitélio biliar, com moderada quantidade de citoplasma eosinofílico pálido, núcleo vesicular, redondo ou oval. Nos tumores pobremente diferenciados as células são mais pleomórficas. Os plugues de bile que são comumente observados nos carcinomas hepatocelulares são raros nos colangiocarcinomas. Nas margens do tumor podem-se evidenciar vários locais de invasão das células tumorais para o parênquima hepático adjacente e muitas áreas de necrose. Na interface entre o tumor e o tecido normal há grande quantidade de tecido conjuntivo fibroso. Mitoses são numerosas (Patnaik *et al.*, 1981b; Cullen & Popp, 2002).

Similarmente aos cistadenomas biliares, os cistos que formam os cistadenocarcinomas biliares são revestidos por várias camadas de células do epitélio biliar neoplásico e preenchidos por grande quantidade de material mucinoso, com projeções papilares para o lúmen dos cistos (Patnaik *et al.*, 1981b; Cullen & Popp, 2002).

Metástases ocorrem em 60% a 88% dos casos e os locais mais freqüentes incluem os linfonodos, os pulmões e a cavidade peritoneal,

ocorrendo através da via linfática, sangüínea e por implantação, respectivamente (Crow, 1985; Cullen & Popp, 2002). Outros locais incluem rins, pâncreas, baço, coração (Crow, 1985) e osso (Marler *et al.*, 1977; Crow, 1985).

#### **2.7.2.5. Carcinóide hepático**

Os carcinóides hepáticos são originários das células neuroendócrinas ou das células de captação de precursores das aminas (células APUD) e são raros no cão (Patnaik *et al.*, 1981c; Magne & Withrow, 1985; Johnson, 1997; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002; Chun, 2004). A primeira descrição foi feita em 1981 (Patnaik *et al.*, 1981c), em um estudo no qual entre 110 cães com tumores hepáticos primários, 15 cães apresentaram carcinóide hepático (Patnaik *et al.*, 1981c; Magne & Withrow, 1985). Como a ocorrência desse tumor é rara, informações sobre predileção por idade, sexo e raça são escassas (Cullen & Popp, 2002), no entanto, nos estudos já realizados não foi constatada predisposição por sexo ou raça e a maioria dos cães afetados tinham entre quatro e nove anos de idade (Patnaik *et al.*, 1981c).

Macroscopicamente, os carcinóides hepáticos podem ter duas apresentações, difusa ou multinodular. Na forma multinodular, os nódulos estão distribuídos aleatoriamente por todos os lobos, são firmes e umbilicados, lembrando os colangiocarcinomas (Magne & Withrow, 1985; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002). Na forma difusa, que é descrita mais freqüentemente, a coloração varia entre o bronze e o marrom (Patnaik *et al.*, 1981c; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002).

Histologicamente, três padrões de arranjo celular podem ser observados: ninhos sólidos, cordões ou feixes de células e padrão alveolar com formação de rosetas. As células que constituem o tumor são ovais ou fusiformes, com núcleos redondos ou ovais e abundante citoplasma eosinofílico. Assim como em outros tumores de origem

endócrina, há formação de rosetas. Em alguns carcinóides hepáticos as rosetas podem ter um lúmen central, tendo aspecto parecido com os túbulos dos colangiocarcinomas. Nesses casos, coloração especial para demonstração da mucina (PAS positivo) encontrada no colangiocarcinoma (Cullen & Popp, 2002) ou colorações especiais à base de prata para a identificação dos característicos grânulos intracitoplasmáticos argirofílicos auxiliam no diagnóstico (Magne & Withrow, 1985; Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002). Em áreas onde há grande quantidade de estroma fibroso, podem ser observados focos esparsos de mineralização do colágeno (Magne & Withrow, 1985; Cullen & Popp, 2002). Mitoses geralmente são freqüentes (Cullen & Popp, 2002).

Carcinóides hepáticos são tumores altamente malignos e em 90% dos casos ocorrem metástases, principalmente para os linfonodos e peritônio. Os pulmões, o baço, o pâncreas, as adrenais, o coração e os rins são afetados com menor freqüência (Magne & Withrow, 1985).

#### **2.7.2.6. Hemangiossarcoma**

Hemangiossarcomas representam menos de 5% de todos os tumores hepáticos primários em cães e são considerados o terceiro tumor hepático primário mais comum nessa espécie. Os cães afetados geralmente têm mais de 10 anos de idade e as raças Pastor Alemão (Brown *et al.*, 1985; Hammer & Sikkema, 1995; Cullen & Popp, 2002), Golden Retriever, Boxer e Setter Inglês são mais predispostas (Hammer & Sikkema, 1995). A distinção entre hemangiossarcoma primário do fígado e lesões multicêntricas pode ser difícil, e não há parâmetros claros para determinar a origem do tumor em casos em que vários órgãos estão acometidos (Cullen & Popp, 2002).

Macroscopicamente, os hemangiossarcomas são formados por uma única massa ou por múltiplas massas distribuídas por todo o fígado, que variam de 0,1 a 10 cm de diâmetro e são vermelhas, amarelas,

brancas ou moteadas, dependendo da quantidade de sangue. Cavidades císticas preenchidas por sangue, que dão consistência flutuante ao tumor, são freqüentes (Hammer & Sikkema, 1995; Cullen & Popp, 2002).

Histologicamente, os hemangiossarcomas são pobremente circunscritos, não encapsulados (Brown *et al.*, 1985) e possuem dois padrões que podem estar presentes no mesmo tumor. Um dos padrões é representado por células neoplásicas que lembram as células endoteliais, formando numerosas estruturas vasculares preenchidas por sangue. O outro padrão é caracterizado por um manto de células pleomórficas, sem formação de canais vasculares, em que pode-se observar apenas pequenas fendas que mimetizam vasos. As mitoses são freqüentes. Metástases ocorrem comumente para o pulmão, rim, linfonodos abdominais (Ponomarkov & Machey, 1974; Brown *et al.*, 1985; Cullen & Popp, 2002), músculo esquelético (diafragma), omento, mesentério e adrenal (Brown *et al.*, 1985).

### **2.7.3. Tumores hepáticos metastáticos**

Os tumores hepáticos secundários em cães são até três vezes mais comuns que os tumores primários (Crow, 1985; Magne & Withrow, 1985; Hammer & Sikkema, 1995; Johnson, 1997; Tostes *et al.*, 2004). Tumores de vários órgãos podem metastatizar para o fígado, mas o carcinoma de pâncreas é o tumor epitelial metastático mais freqüente (Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002). As metástases para o fígado podem ocorrer através da veia porta, artéria hepática e linfáticos ou por extensão direta, mas a maioria das metástases resultam de disseminação por via hematogêna. Neoplasias de glândula mamária, baço, adrenal, pâncreas, osso e pulmão são mais freqüentemente relatadas como fazendo metástases para o fígado (Magne & Withrow, 1985). Tumores multicêntricos como o linfoma e o hemangiossarcoma geralmente apresentam envolvimento hepático (Chun, 2004). Mais raramente a

mastocitose sistêmica pode afetar o fígado (Magne & Withrow, 1985; Cullen & Popp, 2002).

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Os protocolos das necropsias realizadas em cães (exceto as realizadas em cães de experimento) no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) entre janeiro de 1964 e dezembro de 2003 foram pesquisados e desses protocolos foram retirados dados quanto à epidemiologia, sinais clínicos, resultados de exames laboratoriais e alterações macroscópicas e histológicas. A idade dos cães com lesões hepáticas crônicas foi agrupada em categorias da seguinte forma: cães com até um ano de idade (filhotes), cães com um a sete anos de idade (adultos) e cães com oito anos de idade ou mais (idosos). A raça dos cães não foi computada, pois em todos os protocolos da década de 60 e em muitos da década de 70 não se fazia menção a esse dado. Além disso, muitos protocolos das décadas de 80 e 90 também não traziam as raças dos cães.

Após essa primeira avaliação, as lesões hepáticas crônicas encontradas foram classificadas como lesões inflamatórias crônicas, que incluíram a tuberculose, a hepatite das células acidofílicas canina e a capilariose; distúrbios circulatórios que incluíram a lesão hepática secundária à insuficiência cardíaca congestiva (fígado com aspecto semelhante à) e a congestão passiva crônica localizada; lesões degenerativas que incluíram a cirrose hepática e a aflatoxicose crônica; e tumores, como a hiperplasia nodular, as neoplasias hepáticas primárias, secundárias e multicêntricas. Foram considerados como neoplasias multicêntricas com envolvimento hepático o linfoma e o hemangiossarcoma.

Todos os cães com cirrose hepática e aqueles que desenvolveram ascite secundariamente à insuficiência cardíaca congestiva que foram necropsiados pelo LPV-UFSM, e, anteriormente haviam sido atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Santa Maria tiveram suas

fichas clínicas revisadas e os resultados dos exames laboratoriais anotados.

Para a realização de cortes histológicos foram escolhidos aleatoriamente 14 casos de cirrose hepática. Os blocos de parafina foram processados conforme técnicas de rotina e corados com hematoxilina-eosina e Tricrômico de Masson (Culling *et al.*, 1985). As alterações histológicas foram reavaliadas e classificadas de acordo com a intensidade em leve (+), moderada (++) e acentuada (+++). Os parâmetros avaliados foram: fibrose, proliferação de ductos, bilestase, degeneração gordurosa, inflamação, necrose e hemossiderose. Três casos aleatórios de cirrose hepática (dois com fibrose acentuada e um com fibrose moderada) foram corados com ácido rubeânico (Culling *et al.*, 1985) para detectar acúmulo de cobre no fígado. Imunoistoquímica para desmina (Dabbs, 2002) foi realizada também em três casos de cirrose com intensidades de fibrose leve, moderada e acentuada, para evidenciar as células de Ito ativadas.

#### 4. RESULTADOS

Entre 1964 e 2003 foram realizadas 4.899 necropsias de cães, dos quais 2.638 (56,0%) eram machos e 2.076 (44,0%) eram fêmeas. Em 185 (3,8%) protocolos de necropsia não havia informação sobre o sexo dos cães. Dentre os 4.899 cães necropsiados, 4.388 tiveram suas idades anotadas nos protocolos, desses 1.612 (36,7%) eram filhotes, 1.988 (45,3%) eram adultos e 788 (18,0%) eram idosos. Em 511 (10,4%) protocolos de necropsia a idade dos animais não foi registrada. Do total de necropsias, 306 (6,2%) cães apresentaram alguma lesão hepática crônica (Figura 1). As lesões hepáticas crônicas foram agrupadas em categorias gerais que incluíram lesões inflamatórias, lesões degenerativas, distúrbios circulatórios e tumores (Tabela 1).

Entre as 306 lesões hepáticas crônicas diagnosticadas em cães, 13 (4,2%) eram de origem inflamatória. Dos cães afetados por lesões inflamatórias, 10 (76,9%) tinham capilariose, cinco eram machos e cinco eram fêmeas. A idade mínima dos cães acometidos foi de três anos, sendo sete adultos e um cão idoso. Em dois protocolos de necropsia a idade dos cães não foi determinada. Na maioria dos casos (70%) não foram descritos sinais clínicos relacionados à capilariose. Em três casos (30%) foram descritos sinais clínicos inespecíficos, que incluíram apatia, anorexia, vômito e distúrbios neurológicos (inconsciência e hiperestesia). Um cão apresentava histórico de hábito de ingestão de ratos. Nenhum desses cães morreu em consequência da doença hepática. Lesões macroscópicas foram descritas em oito casos (80%) e consistiam de áreas puntiformes ou nódulos firmes, brancacentos ou amarelados, distribuídos aleatoriamente pelo parênquima hepático, e estrias amarelas dispostas em várias direções observadas tanto na superfície capsular quanto ao corte (Figura 2). Histologicamente, as lesões variavam de leves a acentuadas. Em sete casos (70%) foi descrita a presença de

aglomerados de ovos de *Capillaria hepatica* distribuídos difusamente no parênquima hepático, algumas vezes circundando preferencialmente espaços porta. Em três desses sete casos (42,8%) também foram observadas formas adultas de *Capillaria hepatica*. Nos casos mais brandos, os ovos e parasitas adultos eram circundados por infiltrado inflamatório mononuclear, alguns eosinófilos e pouca proliferação de tecido conjuntivo fibroso. Nos casos mais graves, um maior número de ovos de *Capillaria hepatica* formando aglomerados era visto circundado por infiltrado inflamatório granulomatoso, constituído por macrófagos epitelióides e células gigantes (Figura 3). Em três casos (30%) foi descrita apenas a presença de ovos de *Capillaria hepatica* no fígado, sem reação inflamatória concomitante.

Hepatite das células acidófilicas canina ocorreu em dois dos 13 cães com lesão inflamatória crônica (15,4%). Os dois cães eram filhotes, com idades de seis meses e um ano. Os sinais clínicos observados foram anorexia, febre, vômito, diarreia, dor à palpação hepática e icterícia. Macroscopicamente, em apenas um caso foram descritos focos de hemorragia subcapsulares e congestão hepática. Histologicamente, em ambos os casos, foram observados desorganização da estrutura dos cordões de hepatócitos, com muitos hepatócitos com citoplasma arredondado, intensamente eosinofílico e com núcleo picnótico ou cariorréxico.

Tuberculose foi descrita em um dos 13 cães com distúrbio hepático inflamatório (7,7%). O cão era macho com 10 anos de idade. Macroscopicamente, o fígado apresentava numerosos nódulos claros com contornos irregulares e tamanhos variados, distribuídos na superfície capsular, algumas vezes invadindo o parênquima (Figura 4). Nódulos semelhantes foram vistos no pericárdio e miocárdio. Histologicamente, granulomas tuberculóides típicos, constituídos predominantemente por necrose caseosa, foram observados no fígado, com atrofia dos cordões de hepatócitos (Figura 5).

Dentre as 306 lesões hepáticas crônicas encontradas, 82 (26,8%) eram degenerativas, e dessas, dois (2,4%) casos corresponderam à aflatoxicose. Um cão era filhote macho e o outro adulto fêmea. Ambos os cães recebiam milho quebrado na dieta e apresentaram os mesmos sinais clínicos, com evolução que variou de três a quatro dias. Os sinais clínicos consistiram de apatia, icterícia (acentuada em um cão), ascite e hemorragia, descrita como hematoquezia em um caso. Macroscopicamente, o fígado era amarelo (Figura 6), e histologicamente evidenciou-se vacuolização e necrose dos hepatócitos centrolobulares, fibrose periportal e proliferação de ductos biliares (Figura 7). Megalocitose e infiltrado mononuclear periportal foi observado em um dos casos. Bilestase intraductular foi observada no cão que apresentava icterícia clínica acentuada. Nesses casos não foi realizado exame toxicológico para a determinação da aflatoxina e o diagnóstico foi baseado nos sinais clínicos associado à dieta dos cães e aos achados macroscópicos e histológicos.

Das 82 lesões degenerativas, 80 (97,6%) corresponderam a cirrose hepática. Dos 80 casos em 78 constava o sexo nos protocolos, sendo 42 (53,8%) cães machos e 36 (46,2%) fêmeas. Em dois protocolos (2,5%) não constava o sexo dos animais. Em seis (7,5%) protocolos de necropsia a idade dos cães não foi especificada. Nos 74 cães que tinham sua idade estabelecida, 37 (50%) cães eram idosos, 36 (48,6%) eram adultos e um (1,4%) cão era filhote (Figura 8). Os sinais clínicos relacionados à insuficiência hepática mais comumente descritos foram ascite (48,7% dos casos) (Figura 9), icterícia (23,7%) (Figura 10) e distúrbios neurológicos (15,0%). Edema subcutâneo foi descrito em 12,5% dos cães, sendo que 3,7% desses apresentaram anasarca. Hidrotórax foi observado em 15% dos cães e hemorragia em apenas 1,2% dos casos. Sinais clínicos inespecíficos como anorexia (16,3%), vômito (11,2%), perda de peso (8,7%), apatia (6,2%) e diarreia (6,2%) também foram observados (Figura

11). Os sinais clínicos relacionados a cada caso podem ser comparados na Tabela 2.

Em 13 cães com cirrose hepática foi possível avaliar o hemograma, que demonstrou anemia em 11 (84,6%) casos (Figura 12). Alanina aminotransferase (ALT) foi avaliada também em 13 cães, e todos eles apresentaram aumento nos valores dessa enzima, que variaram de duas até 25 vezes o máximo permitido para a espécie, mas na maioria dos casos os valores da ALT estavam aumentados entre quatro e oito vezes. Fosfatase alcalina (FA) foi determinada em oito cães e em seis (75,0%) demonstrou-se elevada, com valores que variaram entre 175 e 345 U/l. As proteínas plasmáticas totais foram avaliadas em sete cães, e em cinco (71,4%) desses os valores estavam diminuídos e em dois (28,6%) cães os valores eram normais, mas beiravam o limite mínimo. Albumina sérica foi medida em três cães e em todos havia hipoalbuminemia. A avaliação do líquido abdominal foi realizada em seis casos e em todos se constatou transudato puro. Os resultados laboratoriais relacionados a cada caso podem ser observados na Tabela 3.

Macroscopicamente, nos 80 casos de cirrose, 48 (76,2%) cães tinham cirrose macronodular (Figuras 13, 14 e 15) e 15 (23,8%) cães tinham cirrose micronodular (Figura 16). Em 17 (21,2%) descrições de necropsia não foi especificado o padrão macroscópico da cirrose. Em 26 casos o tamanho dos nódulos de regeneração foi medido e os valores variaram de 0,1 a 6 cm de diâmetro. As alterações macroscópicas extra-hepáticas que com maior frequência foram descritas nos protocolos incluíram desvios portossistêmicos (13,7%) (Figura 17) e úlceras gástricas (5,0%). Um cão (1,2%) apresentou também úlceras no esôfago e duodeno, morrendo em decorrência de peritonite. Quatro (5,0%) casos de nefrose colêmica foram relatados em associação à cirrose hepática. Em sete (8,7%) casos a cirrose foi considerada um achado incidental de necropsia e em três desses casos a causa morte foi cinomose, trauma e ruptura de estômago.

Dos 14 casos em que a reavaliação histológica foi realizada, 11 (78,6%) cães tinham cirrose macronodular e três (21,4%) tinham padrão micronodular. De acordo com a quantidade de fibrose, esses 14 casos foram divididos em três categorias. A primeira categoria (grupo 1) incluiu três (21,4%) casos que apresentaram fibrose acentuada (Figuras 18 e 19). A segunda categoria (grupo 2) incluiu também três (21,4%) casos, mas com fibrose moderada (Figuras 20 e 21). A terceira categoria (grupo 3) incluiu oito (57,2%) casos que apresentaram fibrose leve (Figuras 22 e 23). Proliferação de ductos biliares foi observada em sete (50,0%) casos (Figura 24). Bilestase foi observada em seis (42,8%) casos, localizada predominantemente no interior dos canalículos (Figura 25). Degeneração gordurosa foi vista em 10 (71,4%) casos e na maioria das vezes (57,2%) foi classificada como macrovacuolar, localizada principalmente no interior dos nódulos de regeneração (Figuras 26 e 27). Inflamação, constituída preferencialmente por células mononucleares, foi observada em 10 (71,4%) casos (Figura 24). Hemossiderose leve a moderada foi vista em nove (64,3%) casos (Figura 28). Necrose de coagulação aleatória foi vista em cinco (35,7%) casos (Figura 29). Os dados referentes a cada caso podem ser vistos nas Tabelas 4-7. Em dois casos do grupo 1 e um caso do grupo 2 foi realizada coloração especial (ácido rubeânico) para detectar acúmulo de cobre, e em nenhum desses casos foi constatada a presença do mineral. Células de Ito ativadas marcadas para desmina foram conspícuas nas áreas de fibrose, na proporção de aproximadamente 10 células de Ito por campo de grande aumento (Figura 30).

Dentre os 71 casos de distúrbios circulatórios hepáticos crônicos, em dois (2,80%) cães a congestão era passiva e localizada, decorrente de ruptura de diafragma e subsequente encarceramento de um lobo hepático no tórax (Figura 31). Em 69 (97,2%) casos havia lesões hepáticas secundárias à insuficiência cardíaca congestiva. Dos 68 cães em que no protocolo constava o sexo, 49 (72,1%) eram machos e 19

(27,9%) eram fêmeas. Em três casos não havia informações sobre a faixa etária, 33 (50,0%) eram idosos, 28 (42,4%) eram adultos e cinco (7,6%) eram filhotes. Dentre as alterações cardíacas associadas à hepatopatia, 23 (33,3%) cães apresentaram endocardiose bilateral que envolvia as valvas tricúspide e mitral, 21 (30,4%) cães tinham miocardiopatia dilatada primária, oito (11,6%) cães apresentaram endocardiose da valva tricúspide e em quatro (5,8%) cães havia endocardiose da valva mitral. Em dois filhotes (2,9%) a causa da morte foi estenose da valva pulmonar. Em cinco (7,2%) cães foram descritas lesões de endocardite que acometeram as valvas aórtica, mitral e tricúspide. Em um cão (1,4%) com quemodectoma maligno também foi observada alteração hepática congestiva. Em cinco (7,2%) casos a alteração cardíaca não foi especificada no protocolo de necropsia. Ascite foi a alteração mais frequentemente encontrada associada à insuficiência cardíaca congestiva, sendo relatada em 43 (62,3%) cães, seguida por edema pulmonar em 30 (45,4%) cães e hidrotórax em 23 (33,3%) cães. Hidropericárdio e edema subcutâneo, localizado mais comumente nos membros posteriores e abdômen, foram observados em 15 (21,7%) cães. Dos 10 cães em que o líquido abdominal foi avaliado, transudato modificado foi encontrado em 100% dos casos. Um cão (1,4%) apresentou icterícia e em outro (1,4%) evidenciaram-se desvios portossistêmicos na necropsia. Macroscopicamente, nos protocolos em que havia descrição, o fígado estava levemente aumentado de volume, com a consistência um pouco mais firme e com a superfície capsular irregular e recoberta por uma camada branca de fibrina, que na maioria das vezes aderiu aos lobos adjacentes (Figura 32). Ao corte podia evidenciar-se aspecto semelhante à noz-moscada (Figura 33). Histologicamente, as alterações variavam em intensidade de leve a acentuada e consistiam em dilatação dos sinusóides por eritrócitos, predominantemente da região centrolobular, com degeneração, atrofia e necrose dos hepatócitos

centrolobulares e proliferação de tecido conjuntivo fibroso circundando as veias centrolobulares.

Dos 140 casos de tumores hepáticos, 44 (31,4%) foram hiperplasia nodular (Figura 34) e 96 (68,6%) foram neoplasias. Das 96 neoplasias, 42 (43,8%) foram primárias, 24 (25%) multicêntricas e 30 (31,2%) foram secundárias. Das 42 neoplasias primárias, 21 (50,0%) foram colangiocarcinomas (Figuras 35-37), 11 (26,2%) foram colangiomas (Figura 38) e oito (19,0%) foram carcinomas hepatocelulares (Figuras 39). Havia ainda um (2,4%) adenoma hepatocelular e um (2,4%) hemangiossarcoma. Das 24 neoplasias multicêntricas que envolviam o fígado, 18 (75,0%) eram linfomas (Figuras 40-42) e seis (25%) eram hemangiossarcomas (Figuras 43 e 44). Nos 30 cães em que foram encontradas metástases de 16 tipos diferentes de tumores, as metástases de neoplasias de origem mesenquimal foram mais comuns (53,3%) e dessas, metástases hepáticas de leucemia (37,5%) (Figura 45) ocorreram com maior frequência. Dentre as metástases de neoplasias de origem epitelial, o carcinoma de glândula mamária (50,0%) (Figura 46) e o carcinoma de pâncreas (25,0%) foram mais comuns (Tabela 8).

Dos 44 casos de hiperplasia nodular, 40 (90,9%) cães eram idosos e quatro (9,1%) cães eram adultos. Em relação ao sexo, 25 (56,8%) eram fêmeas e 19 (43,2%) eram machos. Em todos os casos essa alteração foi considerada um achado de necropsia. O colangiocarcinoma foi a neoplasia primária mais comum, ocorrendo em 15 (71,4%) fêmeas e seis (28,6%) machos. Metástases foram observadas em 14 (66,7%) desses casos e foram mais frequentes para o pulmão (78,6%) e linfonodos (64,3%). Dos 11 cães com colangioma, seis (54,5%) eram machos e cinco (45,5%) eram fêmeas. Dos oito casos de carcinoma hepatocelular, seis (75,0%) eram fêmeas e dois (25,0%) eram machos. Metástases para o pulmão e linfonodo ocorreram em um (12,5%) caso. Em todas as neoplasias hepáticas primárias, cães idosos foram mais acometidos.

Tabela 1 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães.  
 Categoria das 306 lesões hepáticas crônicas encontradas na necropsia  
 de 4.899 cães.

Categoria	Número de casos
Lesões inflamatórias	13
Capilariose	10
Hepatite das células acidofílicas canina	2
Tuberculose	1
Lesões degenerativas	82
Aflatoxicose crônica	2
Cirrose	80
Distúrbios circulatórios	71
Fígado de noz-moscada	69
Congestão passiva crônica localizada	2
Tumores	140
Hiperplasia nodular	44
Neoplasias primárias	42
Neoplasias multicêntricas	24
Neoplasias secundárias	30
<b>Total</b>	<b>306</b>

Tabela 2 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Sinais clínicos observados em 80 cães com cirrose.

Identificação do cão	Evolução (dias)	Apatia	Anorexia	Perda de peso	Vômito	Diarréia	Icterícia	Edema	Ascite	Hidrotórax	Hemorragia	Dist. neur.	Polidipsia
1	7	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-	-	-
5	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
7	-	-	-	X	-	-	-	X	X	-	-	-	-
8	14	-	X	-	X	-	-	-	X	-	-	-	-
9	120	-	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-
10	5	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-
12	-	-	-	X	-	-	-	X	X	X	-	-	-
13	8	X	X	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-
14	-	-	X	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-
15	365	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
16	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	X	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
18 <sup>A</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19 <sup>B</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23 <sup>C</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	3	-	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
25	60	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
26 <sup>D</sup>	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
27	14	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
28	40	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-
29	60	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dist. neur. = distúrbios neurológicos; A = achado incidental (cinomose); B = achado incidental (trauma); C = achado incidental (inconclusivo) e D = achado incidental (ruptura de estômago).

Tabela 2 (continuação) - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Sinais clínicos observados em 80 cães com cirrose.

Identificação do cão	Evolução (dias)	Apatia	Anorexia	Perda de peso	Vômito	Diarréia	Icterícia	Edema	Ascite	Hidrotórax	Hemorragia	Dist. neur.	Polidipsia
31	120	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-
32	30	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
33	-	-	X	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-
34	19	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-
36	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	X
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
39	7	X	X	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	X	X	-	X	-	X	-	-	-	X
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
44	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
47	27	-	-	X	X	-	X	-	-	X	X	-	-
48	150	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-
49	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
51	210	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-
54	60	-	-	-	X	-	X	-	X	X	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
56 <sup>A</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57 <sup>A</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
59	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-
60	-	-	X	-	X	X	X	-	X	-	-	-	-

Dist. neur. = distúrbios neurológicos e A = achado incidental (inconclusivo)

Tabela 2 (continuação) - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Sinais clínicos observados em 80 cães com cirrose.

Identificação do cão	Evolução (dias)	Apatia	Anorexia	Perda de peso	Vômito	Diarréia	Icterícia	Edema	Ascite	Hidrotórax	Hemorragia	Dist. neur.	Polidipsia
61	150	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-
62	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
63	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-
64	90	-	-	X	-	-	X	-	X	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	3	-	X	-	-	-	X	-	X	-	-	X	-
68	5	X	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-
69	14	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-
72	60	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-
73	30	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
74 <sup>A</sup>	4	X	X	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-
75	5	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
76	1	-	-	-	X	-	-	-	X	-	-	-	-
77	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-
78	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	-	X	-
79	60	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
80	7	X	-	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-

Dist. neur. = distúrbios neurológicos e A = achado incidental (inconclusivo).

Tabela 3 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Achados laboratoriais observados em 18 cães com cirrose.

Identificação do cão	Ht (37%-55%) <sup>1</sup>	ALT (4-24 U/l) <sup>1</sup>	FA (20-156 U/l) <sup>1</sup>	PPT (6-8 g/dl) <sup>1</sup>	Albumina (2,6-3,3 g/dl) <sup>1</sup>	Transudato puro
27	33	-	-	-	-	x
34	36	130	310	-	-	x
35	40	66	-	5,5	-	x
36	54	-	-	-	-	-
38	32	-	-	-	-	-
41	-	191	-	-	-	-
43	24	-	-	-	-	-
49	-	65	-	-	-	-
51	20	109	200	5,1	-	x
52	-	47	278	5,2	-	-
63	35	170	-	4,5	-	-
67	34	150	286	6,2	-	-
69	32	101	345	6,0	1,5	-
70	35	150	175	-	2,0	-
71	20	48	119	4,4	0,8	x
72	-	42	51	-	-	x
77	20	-	-	-	-	-
80	-	600	-	-	-	-

Ht = hematócrito, ALT = alanina aminotransferase e PPT = proteína plasmática total.

<sup>1</sup> Kaneco, J. J. Clinical Biochemistry of domestic animal. 5. ed. Philadelphia : Academic, 1997, 782p.

Tabela 4 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Achados histológicos observados em 14 cães com cirrose.

Identificação do cão	Fibrose	Degeneração gordurosa	Proliferação de ductos biliares	Bilestase	Inflamação	Hemossiderose	Necrose
2	+	++	+++	+	+++	+	-
3	+	+++	-	+++	-	+	+++
7	+	-	+++	+	+++	+	-
9	+	+++	++	-	+	-	-
10	+	+++	-	+	++	-	-
25	++	+	+++	-	+	-	-
27	+	+++	-	-	+	+	-
31	+++	++	-	-	-	++	+
33	+	+++	-	+	+++	++	-
36	+++	-	+++	+++	+	+	+
37	+	+++	-	-	-	-	-
46	+++	-	++	-	-	+	-
73	++	+++	+	+	+	+	+
74	++	+++	-	-	+	-	+

- = nenhuma; + = leve; ++ = moderada; +++ = acentuada.

Tabela 5 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Distribuição da degeneração gordurosa em 14 cães com cirrose.

Identificação do cão	Macrovacuolar intranodular	Macrovacuolar extranodular	Microvacuolar intranodular	Microvacuolar extranodular
2	+++	-	+	-
3	+++	+++	++	++
7	-	-	-	-
9	+	-	+++	-
10	+++	++	+++	++
25	-	-	+++	-
27	+++	+	+	-
31	+++	-	-	-
33	+++	+	-	-
36	-	-	-	-
37	+++	-	++	-
46	-	-	-	-
73	-	+++	-	+
74	+++	-	+	-

- = nenhuma; + = leve; ++ = moderada; +++ = acentuada.

Tabela 6 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Prevalência das células inflamatórias em 10 cães com cirrose.

Identificação do cão	Linfócitos	Plasmócitos	Macrófagos	Neutrófilos	Eosinófilos
2	++	+++	+	+	-
4	+	+++	+	+	-
9	+++	+	+++	+	-
10	+++	++	+	-	-
25	+	+++	+	-	-
27	+	+++	++	++	-
33	+++	++	++	++	-
36	+	+++	+	+	-
73	+++	+++	+	+	++
74	+	+++	+	++	-

- = nenhuma; + = leve; ++ = moderada; +++ = acentuada.

Tabela 7 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Achados histológicos observados em 14 cães com cirrose divididos por grupos quanto à intensidade de fibrose.

Identificação do cão	Fibrose	Degeneração gordurosa	Proliferação de ductos biliares	Bilestase	Inflamação	Hemossiderose	Necrose
Grupo 1							
31	+++	++	-	-	-	++	+
36	+++	-	+++	-	+++	+	+
46	+++	-	++	-	-	+	-
Grupo 2							
25	++	+	+++	-	+	-	-
73	++	+++	+	+	+	+	+
74	++	+++	-	-	+	-	+
Grupo 3							
2	+	++	+++	+	+++	+	-
3	+	+++	-	+++	-	+	+++
7	+	-	+++	+	+++	+	-
9	+	+++	++	-	+	-	-
10	+	+++	-	+	++	-	-
27	+	+++	-	-	+	+	-
33	+	+++	-	+	+++	++	-
37	+	+++	-	-	-	-	-

- = nenhuma; + = leve; ++ = moderada; +++ = acentuada

Tabela 8 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Neoplasias hepáticas metastáticas encontradas na necropsia de 4.899 cães.

Tipo de neoplasia	Número de casos
Origem epitelial	12
Carcinoma mamário	6
Carcinoma perianal	1
Carcinoma pancreático	3
Carcinoma ovariano	1
Carcinoma renal	1
Origem mesenquimal	16
Feocromocitoma maligno de corpo aórtico	1
Fibrossarcoma	1
Hemangiossarcoma oral	1
Leiomiossarcoma intestinal	1
Leucemia	6
Mastocitoma cutâneo	1
Mesotelioma abdominal	1
Osteossarcoma esquelético	2
Rabdomiossarcoma esquelético	1
Tumor venéreo transmissível cutâneo	1
Origem mista	2
Tumor misto maligno mamário	2
<b>Total</b>	<b>30</b>

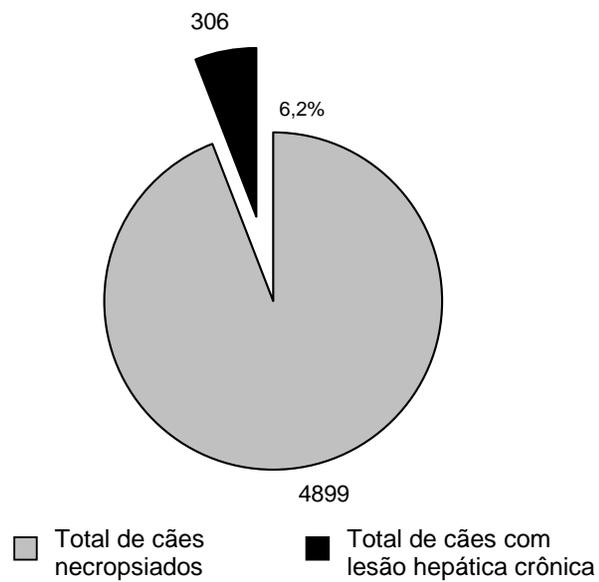


Figura 1 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. O gráfico mostra a relação entre o total de cães necropsiados no período de 1964 a 2003 e o número de cães com lesão hepática crônica.



Figura 2 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Capilariose. Superfície de corte demonstrando múltiplas listras brancas que se interdigitam.

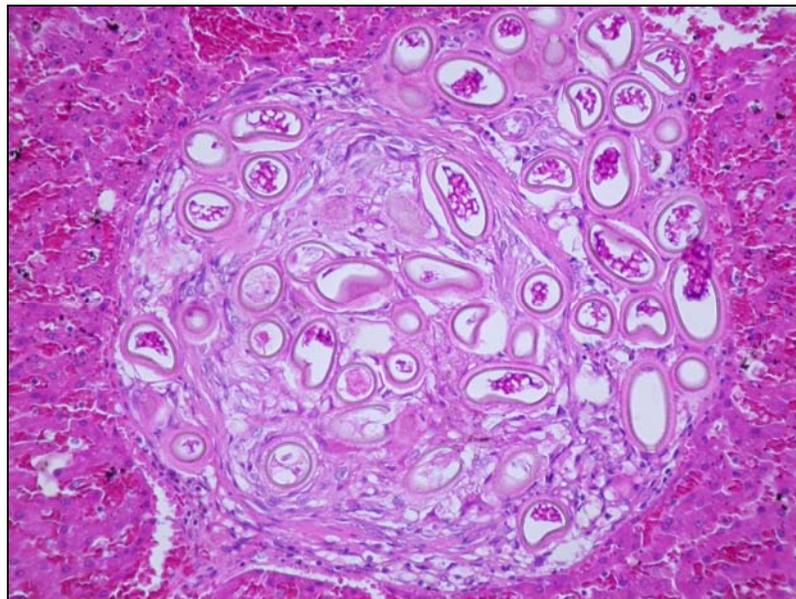


Figura 3 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Capilariose. Aspecto histológico de um granuloma contendo numerosos ovos biopericulados e alguns poucos macrófagos epitelióides. Hematoxilina-eosina, obj. 20.



Figura 4 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Tuberculose. Granulomas tuberculóides na superfície de corte do fígado.

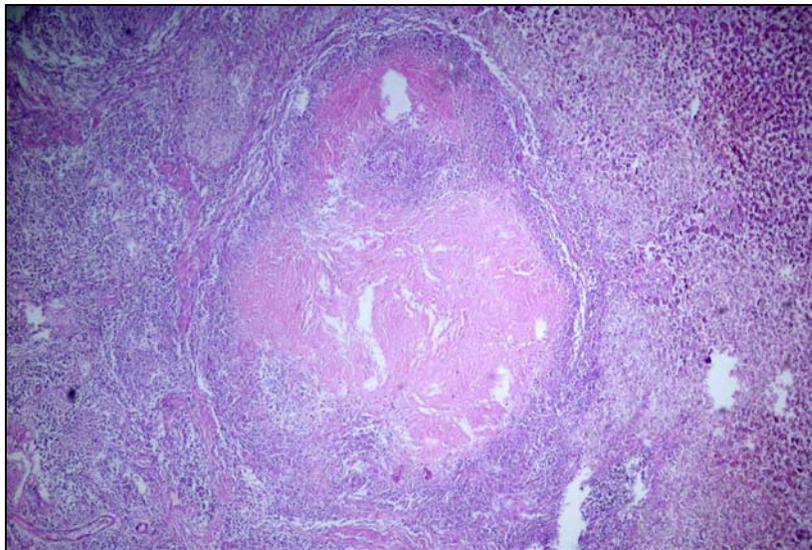


Figura 5 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Tuberculose. Observe o granuloma constituído predominantemente por necrose caseosa. Hematoxilina-eosina, obj. 10.

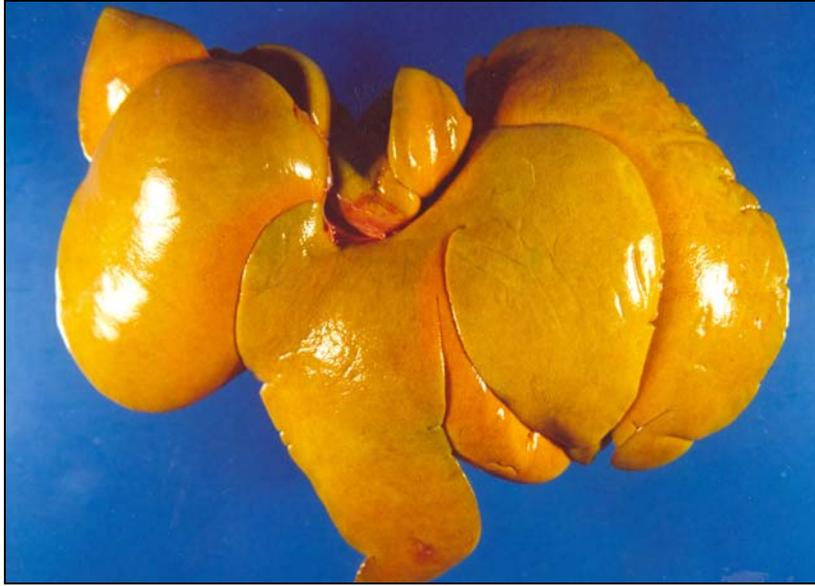


Figura 6 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Aflatoxicose crônica. Fígado difusamente amarelo e irregular.

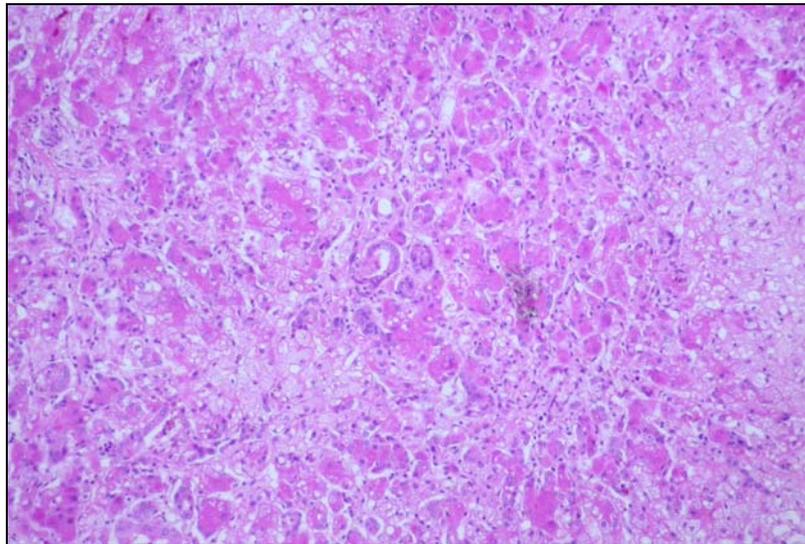


Figura 7 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Aflatoxicose crônica. Há intensa degeneração gordurosa microvacuolar, proliferação de ductos biliares e bilestase intracanalicular. Hematoxilina-eosina, obj. 10.

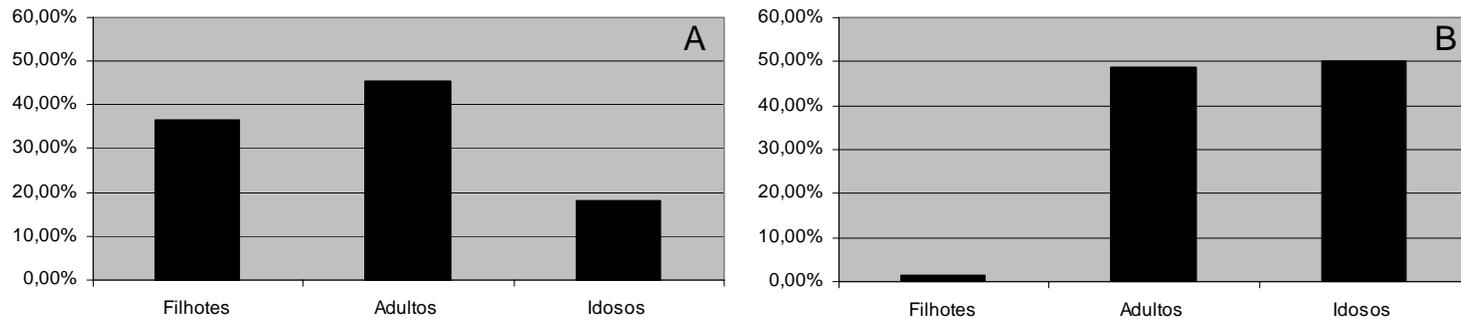


Figura 8 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Distribuição das idades em categorias dos 4.899 cães necropsiados (A) e dos 80 cães com cirrose (B).



Figura 9 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Punção do líquido abdominal demonstrando transudato puro.



Figura 10 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Mucosa oral ictérica.

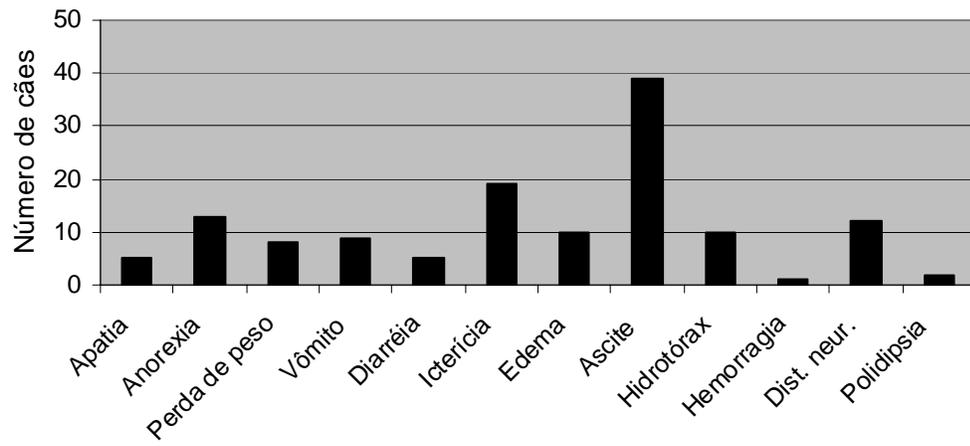


Figura 11 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Sinais clínicos encontrados em 80 cães com cirrose.



Figura 12 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Mucosa oral anêmica.

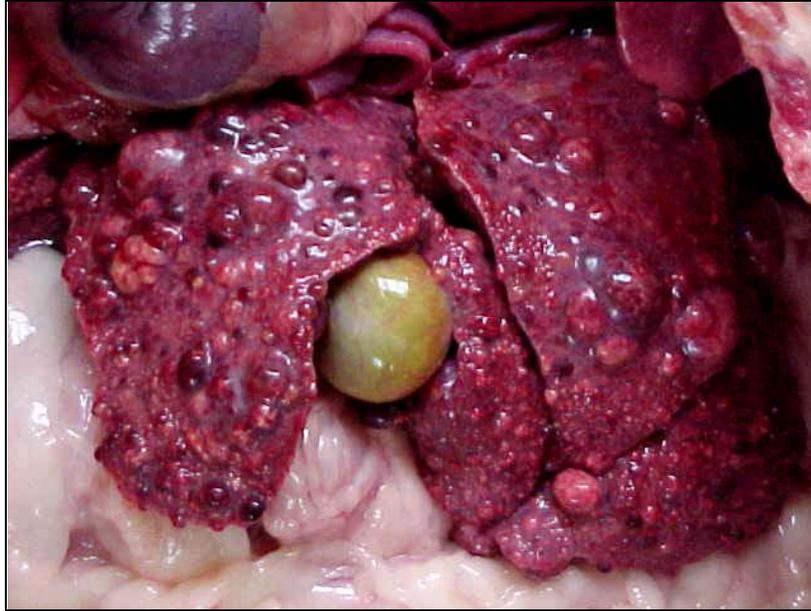


Figura 13 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose macronodular. Superfície capsular com múltiplos nódulos de regeneração que variam de 0,1 a 2,0 cm de diâmetro.



Figura 14 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose macronodular. Superfície de corte com múltiplos nódulos de regeneração, alguns deles separados por septos de tecido conjuntivo.



Figura 15 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose macronodular. Observe o aspecto macronodular evidenciado principalmente nos lobos hepáticos esquerdos em contraste com o padrão micronodular visto nos lobos hepáticos direitos.



Figura 16 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose micronodular. Superfície de corte irregular causada pelos múltiplos pequenos nódulos de regeneração.

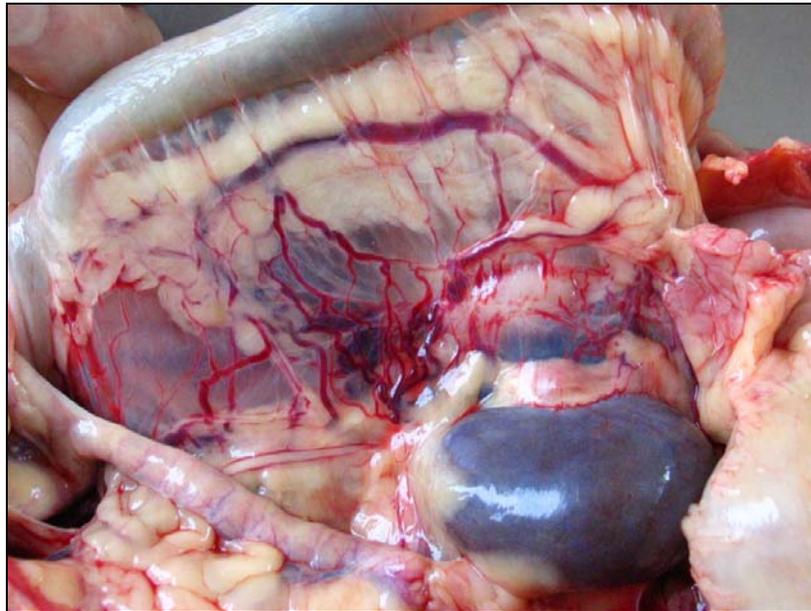


Figura 17 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Desvio portossistêmico. Comunicação entre a veia porta e as artérias mesentéricas.

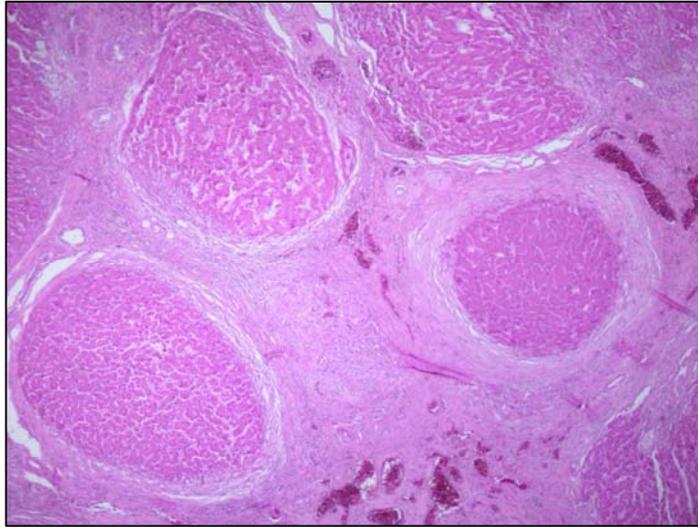


Figura 18 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico de um espécime com fibrose acentuada (grupo 1). Hematoxilina-eosina, obj. 4.

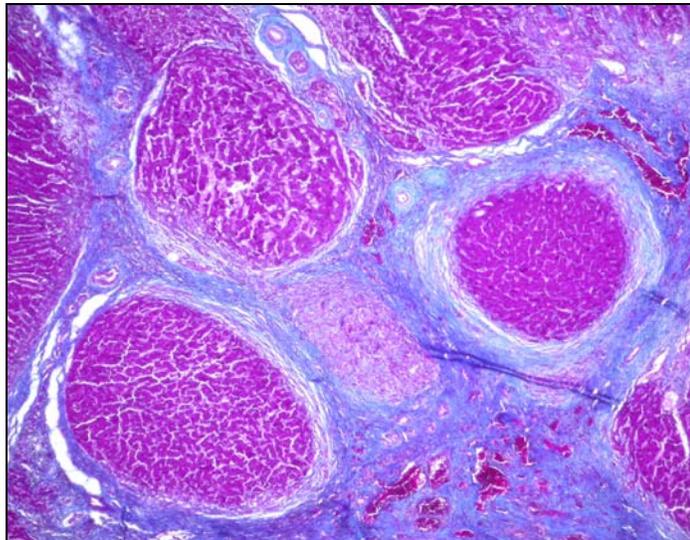


Figura 19 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico do espécime anterior evidenciando a fibrose. Tricrômico de Masson, obj. 4.

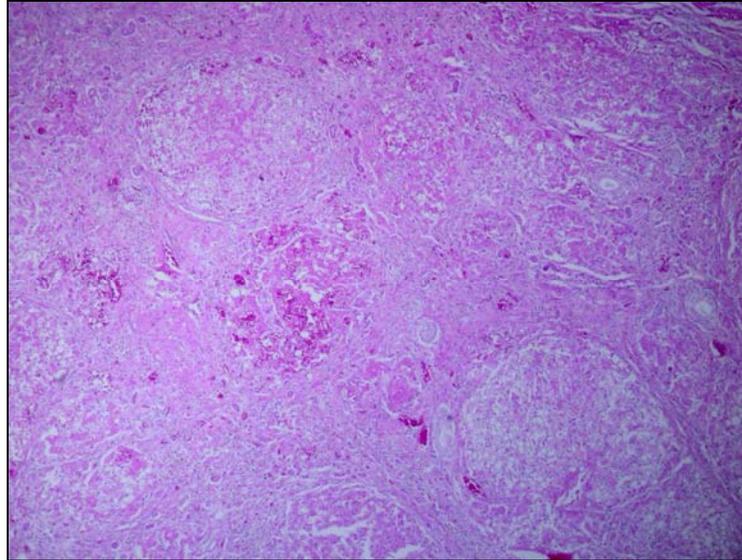


Figura 20 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico de um espécime com fibrose moderada (grupo 2). Hematoxilina-eosina, obj. 4.

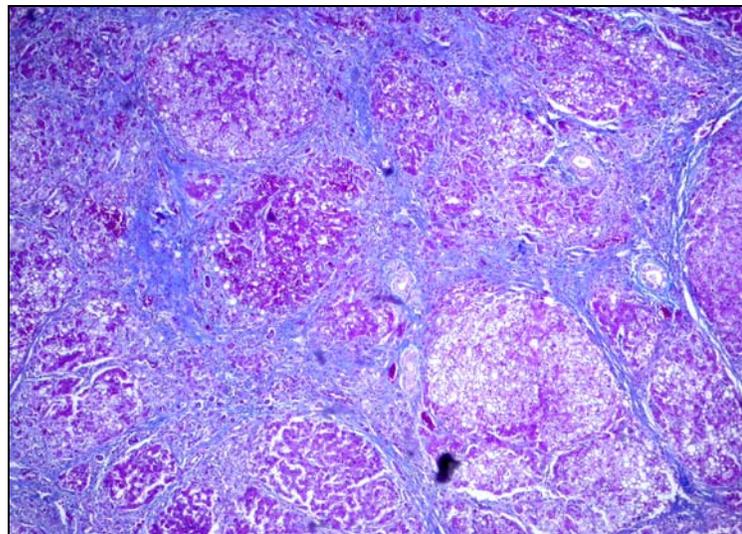


Figura 21 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico do espécime anterior evidenciando a fibrose. Tricrômico de Masson, obj. 4.

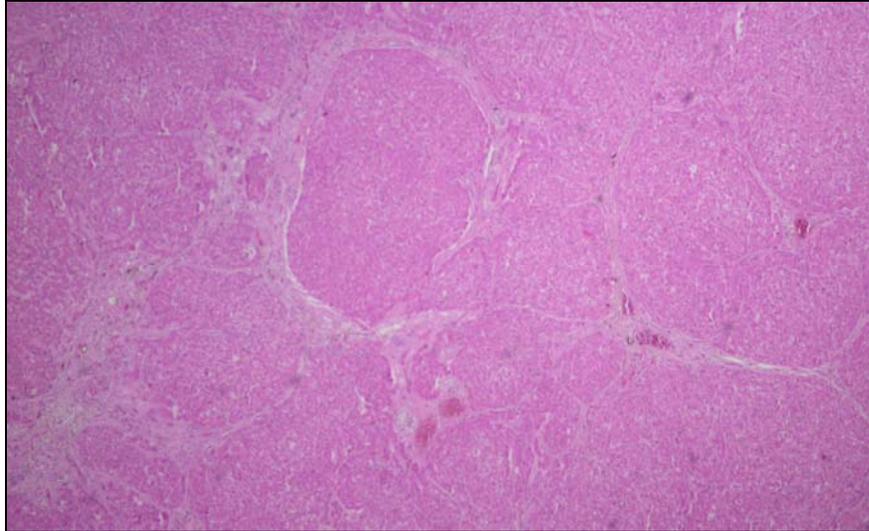


Figura 22 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico de um espécime com fibrose leve (grupo 3). Hematoxilina-eosina, obj. 4.

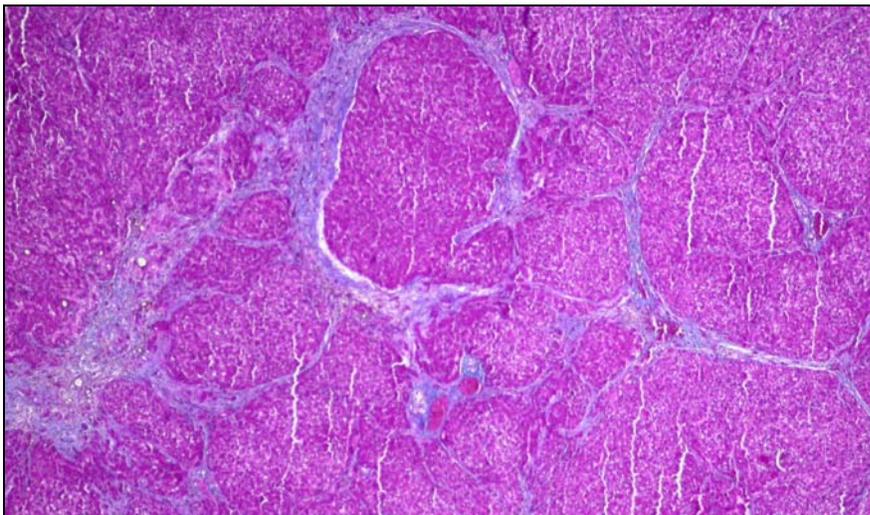


Figura 23 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto histológico do espécime anterior evidenciando a fibrose. Tricrômico de Masson, obj. 4.

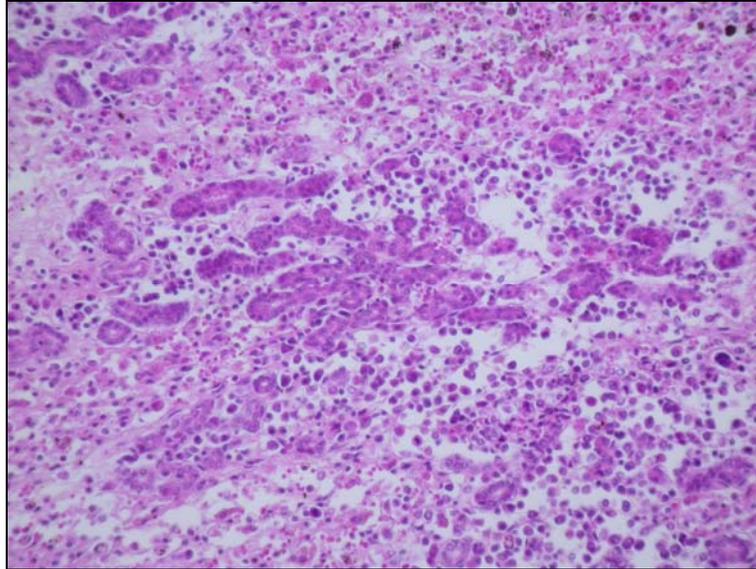


Figura 24 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Acentuada proliferação de ductos biliares e infiltração inflamatória predominantemente linfoplasmocitária. Hematoxilina-eosina, obj. 20.

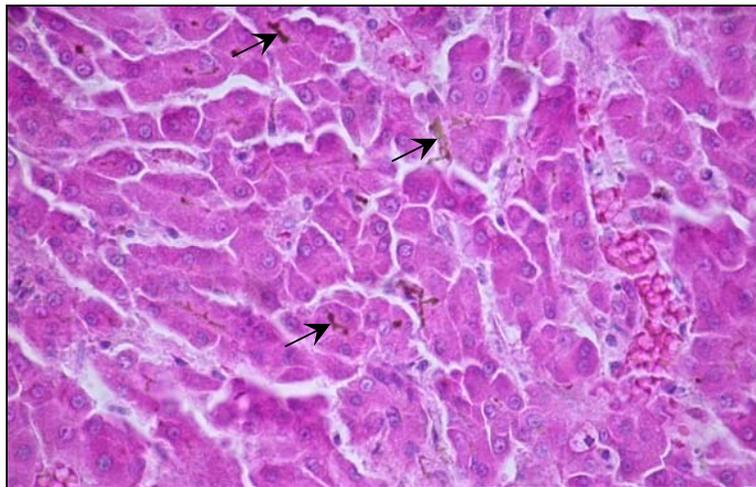


Figura 25 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Acentuada bilestase intracanalicular (setas). Hematoxilina-eosina, obj. 20.

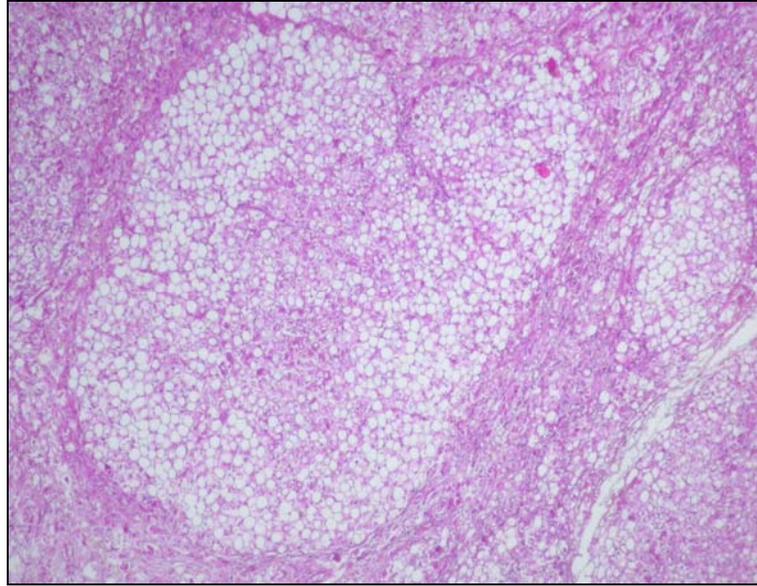


Figura 26 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Degeneração gordurosa intranodular predominantemente macrovacuolar. Hematoxilina-eosina, obj. 4.

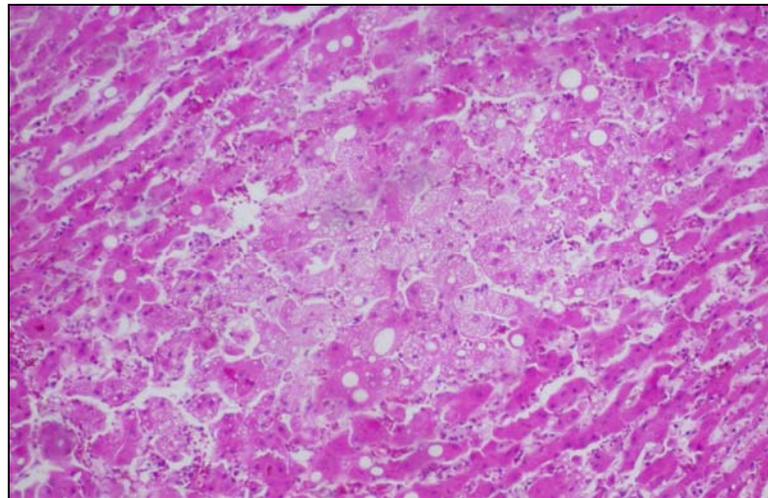


Figura 27 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Degeneração gordurosa intranodular predominantemente microvacuolar. Hematoxilina-eosina, obj. 4.

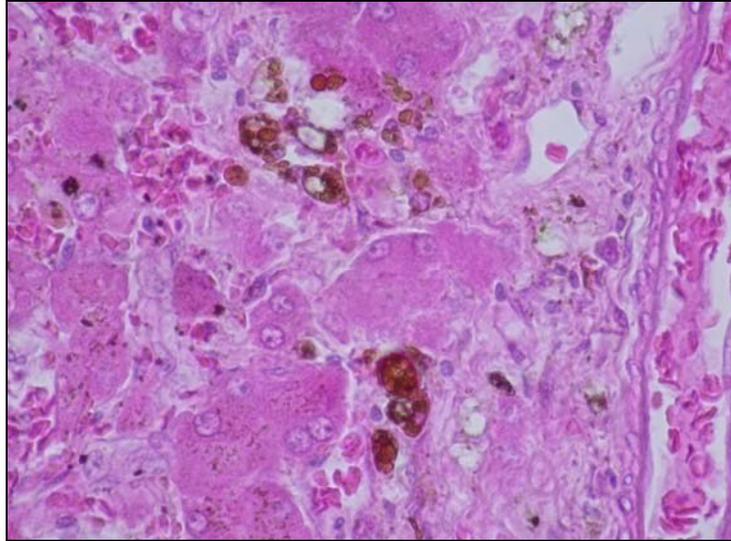


Figura 28 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Hemossiderose acentuada vista como múltiplos pequenos grânulos castanho-dourados no interior de macrófagos. Hematoxilina-eosina, obj. 40.

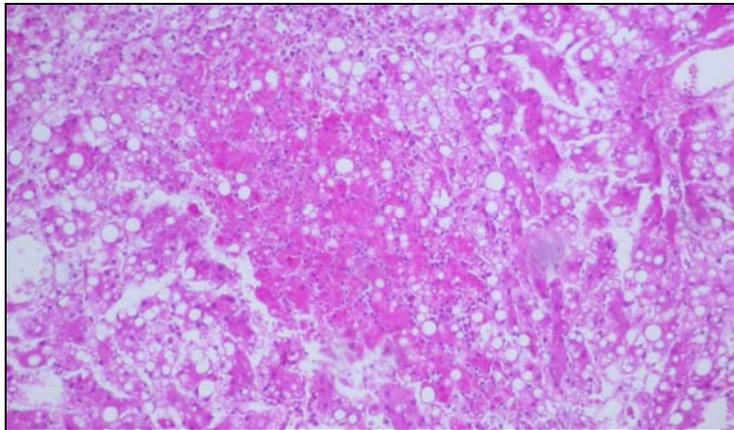


Figura 29 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Foco aleatório de necrose de coagulação circundando por degeneração gordurosa macrovacuolar e microvacuolar. Hematoxilina-eosina, obj. 20.

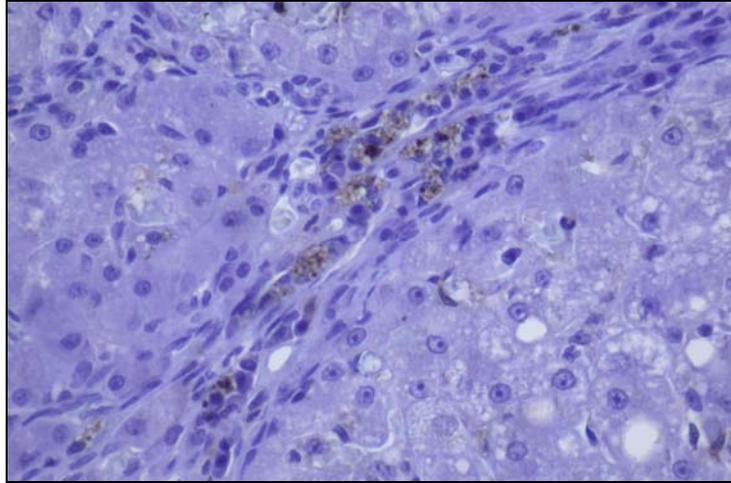


Figura 30 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Cirrose. Aspecto imunohistoquímico demonstrando múltiplas células de Ito ativadas circundando um nódulo de regeneração. Desmina, obj. 40.



Figura 31 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Congestão passiva crônica localizada. Observe o acentuado enegrecimento do lobo hepático lateral direito.



Figura 32 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Fígado com aspecto semelhante à noz-moscada. Há grande quantidade de fibrina na forma de películas depositadas por sobre a superfície capsular do fígado.

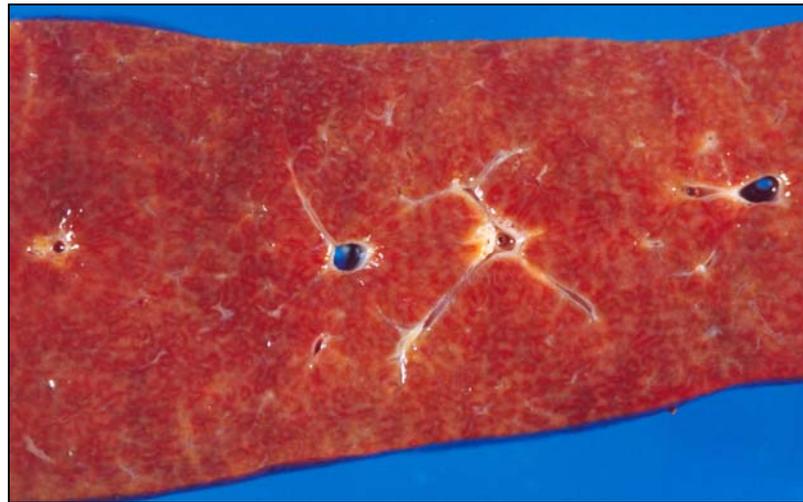


Figura 33 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Fígado com aspecto semelhante à noz-moscada. Aspecto típico da superfície de corte.



Figura 34 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Hiperplasia nodular. Superfície de corte de um nódulo de hiperplasia.

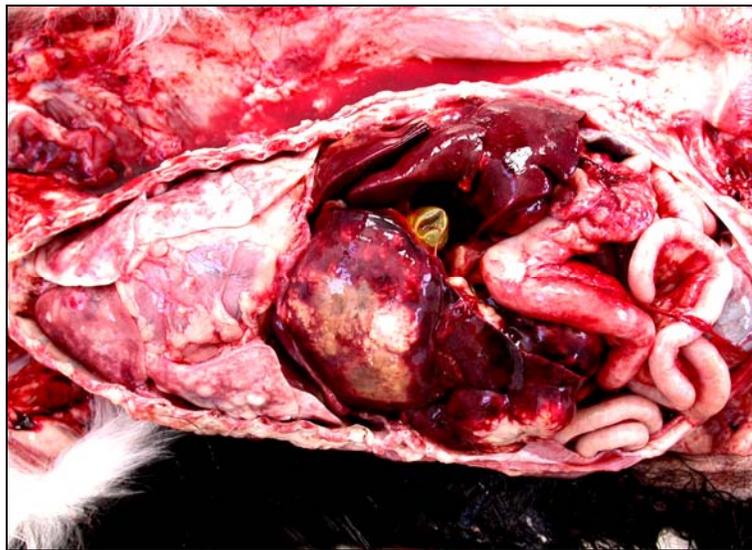


Figura 35 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Colangiocarcinoma. Massa hepática brancacenta ocupando a maior parte dos lobos do lado direito do fígado.

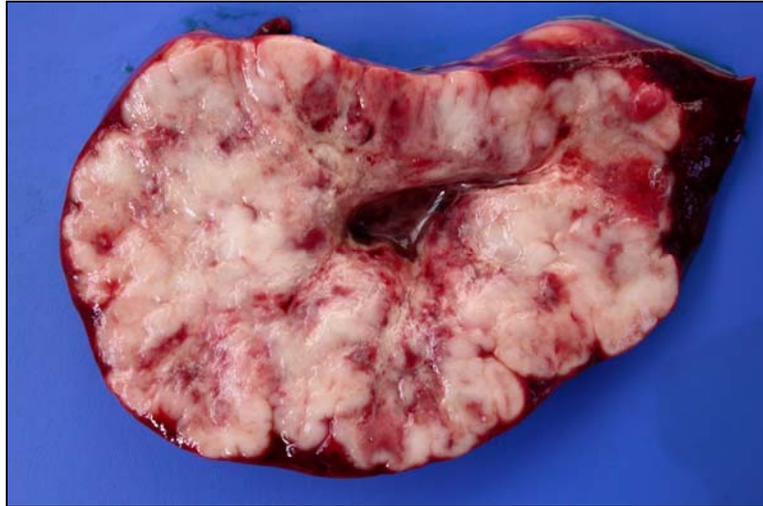


Figura 36 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Colangiocarcinoma. Superfície de corte do espécime anterior. Observe o aspecto lobulado e brancacento com múltiplas pequenas áreas vermelhas (necrose).

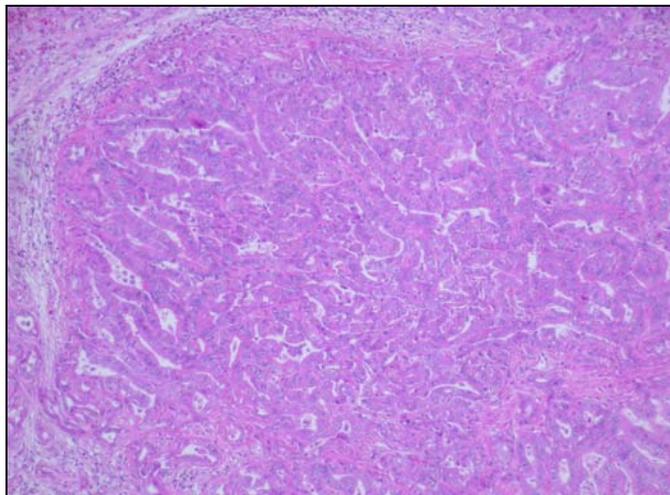


Figura 37 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Colangiocarcinoma. Aspecto histológico do padrão tubular. Hematoxilina-eosina, obj. 10.

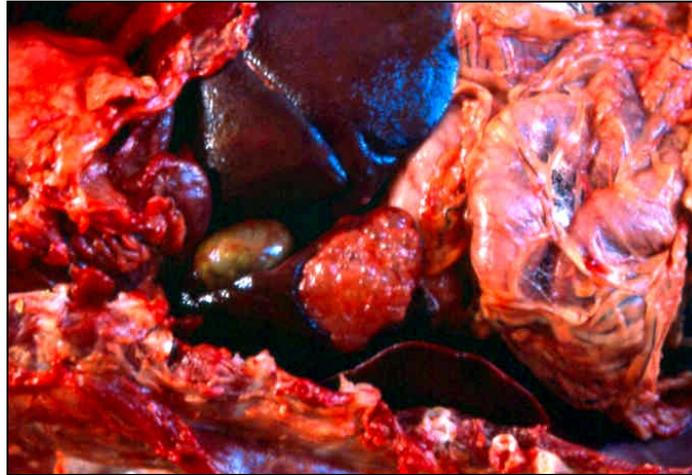


Figura 38 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Colangioma. Lesão cística focal no lobo hepático medial direito.



Figura 39 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Carcinoma hepatocelular. Massa lobulada, com aproximadamente 15 cm de diâmetro, obliterando o lobo hepático lateral direito.



Figura 40 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Linfoma. O fígado está acentuadamente aumentado e claro.



Figura 41 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Linfoma. Superfície de corte do espécime anterior. Observe a acentuação do padrão lobular ocasionada pelo contraste entre as faixas branco-amareladas e as áreas vermelhas normais.

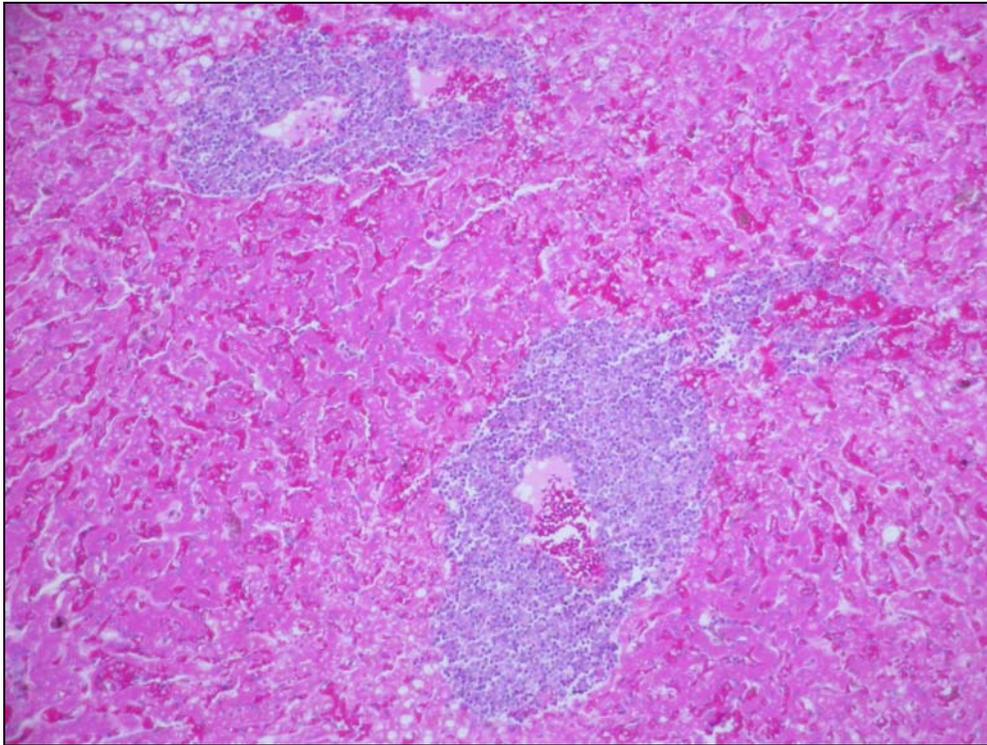


Figura 42 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Linfoma. Aspecto histológico do padrão difuso visto como múltiplas áreas periportais de infiltrado neoplásico. Hematoxilina-eosina, obj. 10.



Figura 43 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Hemangiossarcoma. Apresentação multicêntrica vista aqui como múltiplos nódulos no fígado, pulmão, baço e omento.



Figura 44 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Hemangiossarcoma. Superfície de corte evidenciando múltiplas áreas vermelho-escuras na forma de rosetas.

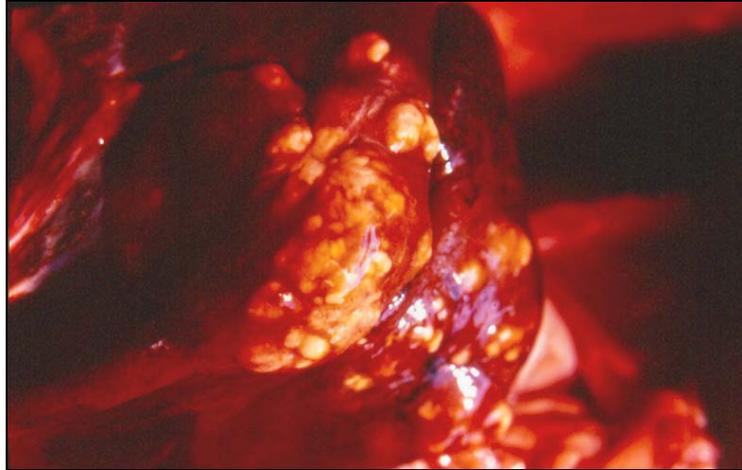


Figura 45 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Metástase de leucemia. Nódulos amarelos na superfície capsular do fígado.

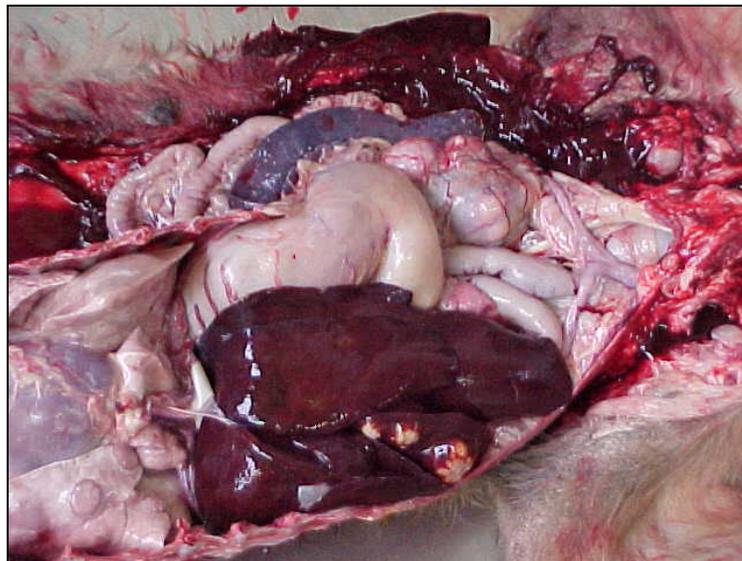


Figura 46 - Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães. Metástase de carcinoma mamário. Nódulos brancacentos e umbilicados no lobo hepático medial esquerdo.

## 5. DISCUSSÃO

Nos últimos anos, dado os recentes avanços da medicina veterinária, os cães têm sobrevivido mais tempo e com melhor qualidade de vida do que em décadas passadas. Com isso, as doenças crônicas têm constituído uma importante fração dos distúrbios que acometem essa espécie doméstica. Segundo dados do Arquivo do Laboratório de Patologia Veterinária (ALPV) (ALPV, 2004), as doenças crônicas do fígado, rins, coração e ossos são as principais causas de morte de cães idosos, ou seja, de cães com oito anos de idade ou mais. Dentre essas doenças destacam-se os tumores hepáticos e a cirrose. Esses dados, obtidos do ALPV, são muito semelhantes aos descritos na literatura recente, que aponta as hepatopatias crônicas como uma das síndromes clínico-patológicas mais comuns na geriatria canina (Dimski, 1999). Neste estudo, do total de 4.899 cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM), 306 apresentaram lesões hepáticas crônicas, o que corresponde a 6,2% de todas as alterações diagnosticadas. Excluindo-se as lesões hepáticas crônicas de achado incidental que não causaram a morte do animal, como a capilariose, a hiperplasia nodular, o adenoma hepatocelular e o colangioma, cerca de 5% dos cães morreram em decorrência de doença hepática crônica. Dentre essas doenças, as neoplasias foram a causa mais freqüente (31,4%), seguida das alterações degenerativas (26,7%) e dos distúrbios circulatórios (23,2%).

As neoplasias hepáticas foram as lesões mais freqüentemente diagnosticadas na necropsia de 4.899 cães, correspondendo a 1,9% das lesões hepáticas e 1,7% das causas de morte em cães, e as neoplasias de ductos biliares foram as mais freqüentes. Embora alguns autores (Ivoghli & Strafuss, 1974; Patnaik *et al.*, 1980; Hammer & Sikkema, 1995; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002) afirmem que os carcinomas hepatocelulares sejam mais comuns, nesse estudo os

colangiocarcinomas foram mais freqüentes e os carcinomas hepatocelulares constituíram a terceira neoplasia primária de maior ocorrência. Esses dados são semelhantes aos encontrados por alguns autores no Brasil e nos Estados Unidos (Strafuss, 1976; Frantz *et al.*, 2002). Mais de 70% dos cães com colangiocarcinoma eram fêmeas idosas, semelhantemente ao que é relatado por alguns autores (Strafuss, 1976; Patnaik *et al.*, 1981b; Hammer & Sikkema, 1995), mas o risco aumentado de desenvolver colangiocarcinoma em fêmeas castradas descrito por outros autores (Magne & Withrow, 1985; Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002) não pôde ser avaliado, pois nos protocolos de necropsia não havia informações se as fêmeas eram castradas ou não.

Icterícia é o sinal clínico mais freqüentemente observado associado ao colangiocarcinoma, podendo estar presente em 10% a 40% dos casos (Patnaik *et al.*, 1981b; Cullen & Popp, 2002), no entanto, no presente estudo, icterícia foi observada em apenas um cão com essa neoplasia. Há possibilidade de que, na maioria dos casos em que não havia icterícia, o tumor não tenha comprometido grande parte do parênquima hepático a ponto de tornar evidente esse sinal clínico ou em alguns casos esse dado pode não ter sido adicionado aos protocolos de necropsia.

Embora alguns autores (Kelly, 1993; Thamm, 2001; Cullen & Popp, 2002) cite que os colangiomas ocorram infreqüentemente em cães, neste estudo os colangiomas foram a segunda neoplasia primária mais freqüente e a terceira entre todas as neoplasias que acometeram o fígado. Nesse levantamento, além da maior prevalência dos colangiocarcinomas e dos colangiomas, as suas incidências aumentaram desde a última década. Baseado em informações da literatura de que ambas as neoplasias podem ser induzidas experimentalmente após exposição a substâncias químicas carcinogênicas (Cullen & Popp, 2002), talvez haja a possibilidade de alguns desses casos estarem associados à ingestão de carcinógenos (como a aflatoxina) juntamente com rações comerciais ou outros alimentos, mas isso não pôde ser comprovado por

se tratar de um estudo retrospectivo e porque o estudo toxicológico das rações não é rotina. No entanto, neste estudo, não foi observado um aumento concomitante das hepatites por intoxicação por aflatoxina, sendo assim, outros carcinógenos ainda não determinados podem estar envolvidos no desenvolvimento dos colangiocarcinomas e colangiomas nos cães da região de abrangência do LPV-UFSM.

As neoplasias secundárias do fígado foram menos freqüentes que as neoplasias primárias nesse estudo, ao contrário do que é descrito por alguns autores (Crow, 1985; Magne & Withrow, 1985; Hammer & Sikkema, 1995; Johnson, 1997; Tostes *et al.*, 2004) que relatam que as neoplasias secundárias podem ser até três vezes mais comuns que as primárias. Isso se deve ao aumento da prevalência dos colangiomas e colangiocarcinomas na rotina do LPV-UFSM, e também ao fato de que neste estudo o linfoma e o hemangiossarcoma foram considerados neoplasias multicêntricas e não neoplasias metastáticas.

Dentre as neoplasias secundárias descritas aqui, as leucemias foram as mais freqüentes, dado pouco mencionado em outros estudos (Patnaik, *et al.*, 1981a). Entretanto, se considerarmos que o fígado, juntamente com o baço constituem os órgãos mais afetados pelas leucemias (Figuera, 2000), esse fato era previsto.

Alguns autores (Johnson, 1997; Cullen & Popp, 2002) descrevem que o carcinoma de pâncreas é o tumor que mais freqüentemente metastatiza para o fígado, mas nesse levantamento, o carcinoma de glândula mamária foi a principal neoplasia de origem epitelial com maior freqüência de metástases hepáticas (50,0%) e o carcinoma de pâncreas ficou apenas em segundo lugar (25,0%). A maior ocorrência de metástase hepática de carcinoma mamário deve-se ao fato de que na região de abrangência do LPV-UFSM há uma maior prevalência de tumores de mama, em grande parte devido ao uso de contraceptivos à base de progestágenos nos cães. Os linfomas foram os tumores com origem multicêntrica que tiveram mais casos com envolvimento hepático

comparados com os hemangiossarcomas, considerando a ocorrência muito maior de linfomas nos cães que são necropsiados no LPV-UFSM (ALPV, 2004).

Excluindo-se as neoplasias, a cirrose foi a doença hepática mais importante diagnosticada nos 4.899 cães necropsiados pelo Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM), correspondendo a 1,6% das lesões e 1,5% das mortes de cães. A etiologia da cirrose nos casos estudados não pôde ser determinada. A relação com doenças prevalentes na área de atuação do LPV-UFSM, como a leptospirose e a hepatite infecciosa pelo adenovírus canino - 1 não pôde ser deduzida das lesões, embora essas entidades sejam diagnosticadas no LPV-UFSM somente na forma aguda. Não há nenhum caso em que a lesão hepática crônica possa ser associada à síndrome de Cushing como apresentado na literatura (Johnson, 1997). Em relação à hepatite crônica induzida por medicamentos, não há dados nas fichas clínicas sobre tempo de uso e tipo de medicamento que possam ter induzido a doença crônica.

Conforme a literatura, os sinais clínicos na cirrose geralmente são inespecíficos e, em alguns casos, a cirrose é considerada um achado incidental de necropsia (Twedt, 1985). Nesse estudo, sinais clínicos como apatia, anorexia e perda de peso foram sub-representados, possivelmente por tratar-se de sinais vagos, muitas vezes não percebidos pelos proprietários. Outra possibilidade para essa pequena prevalência dos sinais clínicos refere-se ao seu não apontamento nas fichas clínicas dos pacientes ou nos protocolos de necropsia. Vômito e diarreia são freqüentemente associados à doença hepática, mas poucos cães apresentaram esses sinais nesse estudo, devendo-se ao fato de que esses sinais são mais comumente observados em hepatopatias agudas do que crônicas (Center, 1997).

Edema subcutâneo também foi observado em alguns cães com cirrose, contudo, esperava-se um número maior de descrições, já que

praticamente metade dos cães apresentaram ascite secundária à hipertensão portal crônica e somente 11% dos cães apresentaram edema subcutâneo. Isso se deve a uma característica ligada à espécie, em que cães e gatos não são predispostos a desenvolver edema subcutâneo (Figuera, 2004\*).

Icterícia, ao contrário do que é visto em humanos, ocorre mais comumente em associação à cirrose em cães (Rozza, 2003; Crawford, 2004), e foi descrita em quase 25% dos casos, ocorrendo devido à deterioração da função hepática. Encefalopatia hepática foi descrita em 15% dos casos e supõe-se que na maioria deles em que esse sinal clínico não foi evidenciado o fígado não estivesse completamente comprometido a ponto de causar algum distúrbio neurológico. A percentagem de 15% não pôde ser comparada com dados da literatura (Tams, 1985; Taboada & Dimski, 1995), já que não há precisão sobre o índice de cães com cirrose que desenvolvem encefalopatia hepática.

Ao contrário do que é encontrado na maioria dos livros-textos de clínica de pequenos animais (Center, 1997; Green & Thomas, 1997; Ware, 2001), a hemorragia foi um achado raro que afetou apenas um dos 80 cães com cirrose estudados. A hemorragia descrita por muitos autores para a cirrose advém do fato que o fígado é o órgão responsável pela síntese de muitos dos fatores de coagulação (I, II, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII) e, teoricamente a insuficiência hepática levaria à hemorragia por déficit na coagulação. Entretanto, se levarmos em conta que boa parte dos hepatócitos dos cães afetados é poupado no interior dos nódulos de regeneração, provavelmente esse mecanismo não seja aplicável na prática. Em humanos, as hemorragias são comuns na cirrose, mas ocorrem por alteração na hemostasia primária, por ruptura de varizes esofágicas (Johnson, 1997; Crawford, 2004).

---

\* Rafael Almeida Figuera, 2004. Comunicação pessoal. Laboratório de Patologia Veterinária. Universidade Federal de Santa Maria. CEP: 97015-900. Santa Maria, Rio Grande do Sul.

Nefrose colêmica refere-se à tumefação celular e pigmentação das células do epitélio tubular renal causadas pelo acúmulo de pigmento biliar (Confer & Panciera, 2001) e essa lesão foi observada em quatro cães com cirrose hepática nesse estudo. No entanto, a necrose tubular aguda associada ao acúmulo excessivo de pigmento biliar, que em nefrologia humana é referida com a mesma expressão “nefrose colêmica” e que está incriminada no desenvolvimento da chamada síndrome hepatorenal, não é uma lesão descrita em cães, a não ser em estudos experimentais, nos quais alguns pesquisadores (Gönül *et al.*, 2003) induziram cirrose hepática em cães e posteriormente realizaram a ligação do ducto biliar com o objetivo de estudar as alterações causadas pela síndrome hepatorenal em humanos.

Nos 13 cães em que foi possível avaliar o hemograma, anemia foi evidenciada em quase todos os casos (84,6%). Nesses cães, a anemia pode ser atribuída à doença crônica ou à deficiência na síntese de eritropoetino. Deficiência na síntese de eritropoetino leva à diminuição da eritropoetina e conseguinte diminuição na maturação eritróide. A expressão anemia das doenças crônicas refere-se ao processo anêmico que se estabelece secundariamente a qualquer doença crônica. O mecanismo patogênico não é completamente compreendido, mas a base do fenômeno decorre do seqüestro de ferro pelos macrófagos e subseqüente indisponibilidade desse mineral causa supressão da eritropoese (Figuera, 2001b). Esses dois mecanismos juntos podem ser incriminados na patogenia da anemia desses cães.

Nos cães em que foi realizada a determinação da enzima alanina aminotransferase (ALT), essa se encontrou elevada, contradizendo a maioria dos autores (Twedt, 1985; Meyer *et al.*, 1995), que afirmam que os níveis séricos da ALT estão diminuídos ou normais. Nesse estudo pôde-se observar aumento de quatro até 25 vezes o limite máximo permitido, semelhante ao que é descrito por alguns autores (Johnson, 1997). Fosfatase alcalina (FA) comumente encontra-se elevada em

pacientes cirróticos (Twedt, 1985; Johnson, 1997) e isso pôde ser constatado em 75% dos cães em que a FA foi avaliada.

Hipoproteinemia por hipoalbuminemia e líquido ascítico constituído de transudato puro foram achados laboratoriais constantes. É importante frisarmos que, embora a patogenia da ascite cirrótica esteja ligada à hipertensão portal, e prova disso é a ocorrência freqüente de desvios portossistêmicos, o líquido abdominal acumulado é sempre transudato puro. O líquido abdominal formado por aumento da pressão hidrostática é do tipo transudato modificado (Center, 1997), entretanto, embora ocorra aumento da pressão hidrostática da circulação portal de cães, transudato modificado não foi encontrado em nenhum dos seis cães em que a análise do líquido abdominal foi realizada. Esse dado é importante, pois quando relacionado ao fato de que todos os cães com ascite por insuficiência cardíaca congestiva aqui descritos apresentavam transudato modificado, esse é um importante método de diferenciação das duas condições no animal vivo.

Nos 14 cães em que as lesões histológicas foram revistas, a coloração de Masson evidenciou a diferença entre fibrose e condensação do estroma, que ocorre pelo desaparecimento massivo de hepatócitos. Nesses casos, não foi possível estabelecer uma relação entre intensidade da fibrose e degeneração gordurosa, proliferação de ductos, bilestase, inflamação, hemossiderose e necrose, ou seja, esses dados não serviram de parâmetro para estabelecer se o grau de fibrose interfere com a gravidade das outras lesões.

Também não foi possível fazer uma comparação entre a evolução clínica desses pacientes com a gravidade das alterações observadas histologicamente, pois em todos os casos em que a fibrose era acentuada ou moderada não havia dados sobre a duração dos sinais clínicos nos protocolos de necropsia. Quanto à gravidade dos sinais clínicos e o grau de fibrose, também não foi possível estabelecer uma relação, pois havia casos tanto com presença de sinais clínicos graves e evidência

histológica de fibrose leve, como cães com sinais clínicos inespecíficos ou leves e fibrose acentuada.

Nos três cortes histológicos, dois com fibrose acentuada e um com fibrose moderada, em que foi realizada a coloração especial com ácido rubeânico para evidenciar o acúmulo de cobre, não foi detectada a presença do mineral, assim, acredita-se que ao menos nesses casos as doenças hepáticas relacionadas ao acúmulo de cobre não foram a causa do desenvolvimento da cirrose. Além disso, o possível acúmulo desse mineral em decorrência da deterioração da função hepática causada pela cirrose (Rolfe & Twedt, 1995) também não pôde ser comprovado.

Baseado nesses achados nota-se que o grau de fibrose independe da gravidade das outras lesões vistas nos casos de cirrose. Se considerarmos que os achados macroscópicos da maioria dos fígados cirróticos é diagnóstico e que os achados histológicos são de pouca valia para o prognóstico do paciente, deve-se repensar a finalidade da biópsia hepática de cães com cirrose.

Nas áreas de fibrose e ao redor dos nódulos de regeneração, através de imunistoquímica para desmina, foram detectadas células de Ito ativadas que são consideradas as indutoras da fibrose (Safadi & Friedman, 2002; Pinzani & Rombouts, 2004; Watson, 2004) através da secreção de componentes da matriz extracelular (Beyon & Iredale, 2000; Cullen & MacLachlan, 2001). Nas lesões estudadas não foi possível estabelecer a relação entre o número de células de Ito (aproximadamente 10 por campo de grande aumento) e o grau de fibrose. Entretanto, neste estudo, a contagem dessas células foi realizada através de uma análise subjetiva, e assim, podem haver diferenças sutis entre o número de células de Ito e as diferentes intensidades de fibrose. A utilização de métodos como a morfometria poderiam determinar precisamente a relação entre a quantidade de células de Ito e o grau de fibrose, no entanto, isso não foi realizado.

O diagnóstico de hepatite crônico-ativa não foi estabelecido em nenhum dos 306 casos de doença hepática crônica estudados. Na literatura menciona-se a dificuldade da realização de tal diagnóstico, que é associado com infiltrado inflamatório misto (Dill-Macky, 1995; Watson, 2004). Nas lesões diagnosticadas neste estudo, a inflamação não foi um componente histopatológico importante, e sempre foi predominantemente mononuclear, o que justificaria, em parte, a ausência desse diagnóstico.

Insuficiência cardíaca congestiva foi a causa de 69 entre 71 lesões hepáticas secundárias a distúrbios circulatórios. Endocardiose bilateral e miocardiopatia dilatada primária foram as causas mais freqüentemente observadas e ascite foi encontrada em mais de 60% dos casos, semelhantemente ao que é descrito por muitos autores (Jones *et al.*, 2000b; Vleet & Ferrans, 2001). Em aproximadamente 6% dos casos a lesão hepática ocorreu devido à endocardiose apenas da valva mitral, uma situação aparentemente rara quando comparada à lesão hepática causada por endocardiose de tricúspide. Isso pode ser explicado nos casos graves pelo acúmulo de sangue no interior do coração com concomitante retenção de sangue na veia cava caudal. Além disso, alguns autores atribuem essa alteração a uma possível desregulação elétrica que acaba por afetar o ritmo cardíaco e, conseqüentemente, causar insuficiência cardíaca congestiva direita de origem funcional (Bunch, 2001).

## 6. CONCLUSÕES

1 - Os tumores foram a condição que mais afetou os cães, com predominância de tumores primários.

2 - Dos tumores hepáticos primários, os colangiocarcinomas foram os mais comuns.

3 - Dos tumores metastáticos, as leucemias e os carcinomas de mama são os mais comuns.

4 - Dos tumores multicêntricos, linfoma é o mais comum.

3 - Hiperplasia nodular hepática é muito freqüente e sempre um achado incidental.

4 - Excluindo-se os tumores, a doença hepática mais comum que afeta cães é a cirrose, na qual, a gravidade das lesões não está associada à gravidade da fibrose.

5 - Os sinais clínicos mais comuns na cirrose hepática são ascite, icterícia e anemia.

6 - A alanina aminotransferase está aumentada em cães com cirrose hepática. A fosfatase alcalina está freqüentemente aumentada em cães com cirrose hepática.

7 - As proteínas plasmáticas totais estão diminuídas em quase todos os casos de cirrose hepática.

8 - Cães que desenvolvem ascite por cirrose sempre apresentam transudato puro.

9 - Cães que desenvolvem ascite por insuficiência cardíaca congestiva sempre apresentam transudato modificado.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMUS, C.; BUGGIN-DAUBIÉ, M.; IZEMBART, A. *et al.* Chronic hepatitis associated with leptospiral infection in vaccinated Beagles. **Journal Comparative Pathology**, v. 117, p. 311-328, 1997.

**AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)**. Washington : AFIP, 1990. 25th Wednesday Slide Conference, Case I, 11/04/90. Disponível em : <<http://www.afip.org/vetpath/WSC>>. Acesso em: 5 dez. 2004.

**AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)**. Washington : AFIP, 1994. 6th Wednesday Slide Conference, Case II, 19/10/94. Disponível em : <<http://www.afip.org/vetpath/WSC>>. Acesso em: 5 dez. 2004.

**AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)**. Washington : AFIP, 1997. 17th Wednesday Slide Conference, Case III, 25/02/97. Disponível em : <<http://www.afip.org/vetpath/WSC>>. Acesso em: 5 dez. 2004.

**AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)**. Washington : AFIP, 1998a. 3th Wednesday Slide Conference, Case IV, 16/12/98. Disponível em : <<http://www.afip.org/vetpath/WSC>>. Acesso em: 5 dez. 2004.

**AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)**. Washington : AFIP, 1998b. 14th Wednesday Slide Conference, Case III, 14/12/98. Disponível em : <<http://www.afip.org/vetpath/WSC>>. Acesso em: 5 dez. 2004.

ANTHONY, P. P.; ISHAK, K. G.; NAYAK, N. C. *et al.* The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. **Bulletin of the World Health Organization**, n. 55, v. 4, p. 521-540, 1977.

AOKI, M.; KIM, T.; SHIMADA, T. *et al.* A primary hepatic plasma cell tumor in a dog. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v. 66, n. 4, p. 445-447, 2004.

BENNETT, A. M.; DAVIES, J. D.; GASKELL, C. J. *et al.* Lobular dissecting hepatitis in the dog. **Veterinary Pathology**, n.12, p. 179-188, 1983.

BERGMAN, J. R. Nodular hyperplasia in the liver of the dog: An association with changes in the Ito Cell Population. **Veterinary Pathology**, n. 22, p. 427-438, 1985.

BEYON, R. C.; IREDALE, J. P. Is liver fibrosis reversible? **Gut**, n. 46, p. 443-446, 2000.

BISHOP, L.; STRANDBERG, J. D.; ADAMS, R. J. *et al.* Chronic active hepatitis in dogs associated with leptospire. **American Journal Veterinary Research**, v. 40, n. 6, p. 839-844, 1979.

BISSEL, D. M.; FRIEDMAN, S. L.; MAHER, J. J. *et al.* Connective tissue biology and hepatic fibrosis: report of a conference. **Hepatology**, v. 11, n. 3, p. 488-492, 1990.

BOISCLAIR, J.; DORÉ, M.; BEAUCHAMP, L. *et al.* Characterization of the inflammatory infiltrate in canine chronic hepatitis. **Veterinary Pathology**, n. 38, p. 628-635, 2001.

BROWN, N. O.; PATNAIK, A. K.; MacEWEN, E. G. Canine hemangiosarcoma: Retrospective analysis of 104 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 186, n. 1, p. 56-58, 1985.

BUNCH, S. E. Distúrbios hepatobiliares e pancreáticos exócrinos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2001. p. 377-451.

BUNCH, S. E. Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. In: LEIB, M. S. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Gastroenterology: The 1990's**. Philadelphia : Saunders, 1993, v. 23, n. 3, p. 659-670.

BUNCH, S. E.; BALDWIN, B. H.; HORNBUCKLE, W. E. *et al.* Compromised hepatic function in dogs treated with anticonvulsant drugs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 184, n. 4, p. 444-448, 1984.

BUNCH, S. E.; CASTLEMAN, W. L.; HORNBUCKLE, W. E. *et al.* Hepatic cirrhosis associated with long-term anticonvulsant drug therapy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 181, n. 4, p. 357-362, 1982.

CAMPBELL, C. L. Primidone intoxication associated with concurrent use of chloramphenicol. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 182, n. 9, p. 992-993, 1983.

CARPENTER, J. L.; MYERS, A. M.; CONNER, M. W. *et al.* Tuberculosis in five Basset Hounds. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 192, n. 11, p. 1563-1568, 1988.

CENACCHI, G.; BALLARDINI, G.; De GIORGI, L. B. *et al.* Relationship between connective tissue cells and fibronectin in a sequential model of experimental hepatic fibrosis. **Virchows Arch (Cell Pathol)**, n. 43, p. 75-84, 1983.

CENTER, S. A. Fisiopatologia, diagnóstico laboratorial, e afecções do fígado. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. ed. São Paulo : Manole, 1997. v. 2, p. 1745-1816.

CHUN, R. Tumores gastrintestinais. In: ROSENTHAL, R. C. **Segredos em oncologia veterinária**. Porto Alegre : Artmed, 2004. p. 163-167.

CLERCX, C.; COIGNOUL, F.; JAKOVLJEVIC, S. *et al.* Tuberculosis in dogs: a case report and review of the literature. **Journal the American Animal Hospital Association**, v. 28, p. 207-211, 1992.

CONFER, A. W.; PANCIERA, R. J. Urinary System. In: McGAVIN, M. D., CARLTON, W. W., ZACHARY, J. F. **Special Veterinary Pathology**. St. Louis : Mosby, 2001. p. 235-277.

CRAWFORD, J. M. Liver and biliary tract. In: KUMAN, V.; ABBAS, A. D.; FAUSTO, N. **Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease**. 7. ed. Philadelphia : Saunders, 2004. p. 877-937.

CRAWFORD, M. A.; SCHALL, W. D.; JENSEN, R. K. *et al.* Chronic active hepatitis in 26 Doberman Pinscher. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 187, n. 12, p. 1343-1350, 1985.

CROW, S. E. Tumors of the alimentary tract. In: BROWN, N. O. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Saunders, 1985, v. 15, n. 3, p. 577-596.

CULLEN, J. M., MacLACHLAN, N. J. Liver, biliary system, and exocrine pancreas. In: McGAVIN, M. D., CARLTON, W. W., ZACHARY, J. F. **Special Veterinary Pathology**. 3. ed. Missouri : Mosby, 2001. p. 81-124.

CULLEN, J. M.; POPP, J. A. Tumors of the liver and gall bladder. In: Meuten, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4 ed. Ames : Iowa State, 2002. p. 483-508.

CULLING, C. F. A.; ALLISON, R. T.; BARR, W. T. **Cellular pathology technique**. 4. ed. London : Butterworth, 1985, 642p.

DABBS, D. J. **Diagnostic immunohistochemistry**. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2002, 673p.

DAVIES, S. E.; PORTMANN, B. C. Drugs and toxins. In: WIGHT, D. G. D. **Liver, biliary tract and exocrine pancreas**. Oxford : Bath, 1994. v. 11, p. 201-236.

DAYRELL-HART, B.; STEINBERG, S. A.; VanWINKLE, T. J. *et al.* Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, n. 8, p. 1060-1066, 1991.

DILL-MACKY, E. Chronic hepatitis in dogs. In: DIMSKI, D. S. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Saunders, 1995, v. 25, n. 2, p. 387-398.

DIMSKI, D. S. Fígado e pâncreas exócrino. In: GOLDSTON, R. T.; HOSKINS, J. D. **Geriatrics e gerontologia - Cão e gato**. São Paulo : Roca, 1999. p. 227-250.

FABRY, A.; BENJAMIN, S. A.; ANGLETON, G. M. Nodular hyperplasia of the liver in the Beagle dog. **Veterinary Pathology**, n. 19, p. 109-119, 1982.

FIGHERA, R. A. **Leucemia em medicina veterinária**. Santa Maria : O autor, 2000, p. 32-34.

FIGHERA, R. A. Anemias hemolíticas. In: FIGHERA, R.A. **Anemia em medicina veterinária**. Santa Maria : O autor, 2001a. p.63-125.

FIGHERA, R. A. Anemias por má síntese de hemoglobina. In: FIGHERA, R.A. **Anemia em medicina veterinária**. Santa Maria : O autor, 2001b. p.127-136.

FRANTZ, F. J.; ZLOTOWSKI, P.; WALD, V. *et al.* Prevalência de tumores hepáticos primários malignos em cães: um estudo retrospectivo. In: **XXIX Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária**, 2002, Gramado, RS. Resumos.

FRIEDMAN, S. L. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. **The New England Journal of Medicine**. v. 328, n. 25, p. 1828-1835, 1993.

FRIEND, S. C. E.; RUSSEL, E. G.; HARTLEY, W. J. *et al.* Infection of a dog with *Mycobacterium avium* serotype II. **Veterinary Pathology**, n. 16, p. 381-384, 1979.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. Sistema digestivo III: glândulas. In: GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia em cores**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan S.A., 1999, p. 318-336.

GAUNT, P. S.; MEUTEN, D. J.; PECQUET-GOAD, M. E. Hepatic necrosis associated with use of halothane in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 184, n. 4, p. 478-480, 1984.

GOCKE, D. J.; MORRIS, T. Q.; BRADLEY, S. R. Chronic hepatitis in the dog: the role of immune factors. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 156, n. 12, p. 1700-1705, 1970.

GÖNÜL, R.; BAKIREL, U.; KAYAR, A. *et al.* Hepatorenal syndrome and efficiency of aldosterona receptor blockade on hepatorenal system and systemic hemodynamics in dogs with experimentally hepatic cirrhosis. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v. 27, p. 1423-1431, 2003.

GONZALEZ, J. R. Contribuição da ultra-sonografia e radiologia na avaliação diagnóstica da cavidade abdominal em pequenos animais. **Clínica Veterinária**, v. 2, n. 10, p. 36-37, 1997.

GRAUER, F. G.; NICHOLS, C. E. R. Ascites, renal abnormalities, and electrolyte and acid-base disorders associated with liver disease. In: TWEDT, D. C. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Maple-Vail, 1985, v. 15, n. 1, p. 197-214.

GREEN, R. A.; THOMAS, J. S. Distúrbios hemostáticos: coagulopatia e trombose. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 2. ed. São Paulo : Manole, 1997. v. 2, p. 2690-2714.

GREENE, C. E. Moléstias bacterianas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. ed. São Paulo : Editora Manole, 1997. v. 1, p. 530-542.

GREENE, C. E.; GUNN-MOORE, D. A. Mycobacterial infections - Tuberculous Mycobacterial infections. In: GREENE, C. E. **Infections diseases of the dog and cat**. 2. ed. Philadelphia : Saunders, 1998, p. 313-325.

GREENE, C. E.; MILLER, M. A.; BROWN, C. A. Leptospirosis. In: GREENE, C. E. **Infections diseases of the dog and cat**. 2. ed. Philadelphia : Saunders, 1998, p. 273-281.

GROMPE, M. The role of bone marrow stem cells in liver regeneration. **Seminar on Liver Diseases**, v. 23, n. 4, p. 363-371, 2004.

HAMMER, A. S.; SIKKEMA, D. A. Hepatic neoplasia in the dog and cat. In: DIMSKI, D. S. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Saunders, 1995, v. 25, n. 2, p. 419-435.

HARDY, R. M. Chronic Hepatitis - an emerging syndrome in dogs. In: TWEDT, D. C. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Maple-Vail, 1985, v. 15, n. 1, p. 135-150.

HAYWOOD, S.; RUTGERS, H. C.; CHRISTIAN, M. K. Hepatitis and copper accumulation in Skye Terriers. **Veterinary Pathology**, n. 25, p. 408-414, 1988.

HESS, P. R.; BUNCH, S. E. Management of portal hypertension and its consequences. In: DIMSKI, D. S. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Saunders, 1995, v. 25, n. 2, p. 419-435.

HJELLE, J. J.; GRAUER, G. F. Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 188, n. 7, p. 742-746, 1986.

ILHA, M. R. S.; BARROS, C. S. L. Capilariose hepática em cães e gatos: 15 casos. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, p. 665-669, 2000.

ILHA, M. R. S.; LORETTI, A. P.; BARROS, C. S. L. *et al.* Cirrose biliar em felinos associada à ectasia do ducto cístico e desvios portossistêmicos extra-hepáticos. **Ciência Rural**, v. 34, n. 4, p. 1147-1153, 2004.

IREDALE, J. P. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. **Seminar on Liver Diseases**, v. 21, n. 3, p. 427-436, 2001.

IREDALE, J. P.; BEYON, R. C. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis: hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. **Journal of Clinical Investigation**, v. 102, n. 3, p. 538-549, 1998.

IVOGHLI, B.; STRAFUSS, A. C. Hepatic cell carcinoma in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 164, n. 5, p. 488-489, 1974.

JARRETT, W. F. H.; O'NEIL, B. W. A new transmissible agent causing acute hepatitis, chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. **The Veterinary Record**, v. 15, p. 629-635, 1985.

JERAJ, K.; YANO, B.; OSBORNE, C. A. *et al.* Primary hepatic osteosarcoma in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 179, p. 1000-1003, 1981.

JOHNSON, G. F.; ZAWIE, D. A.; GILBERTSON, S. R. *et al.* Chronic active hepatitis in Doberman Pinschers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.180, n. 12, p. 1438-1442, 1982.

JOHNSON, S. E. Afecções do fígado. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. ed. São Paulo : Editora Manole, 1997. v. 2, p. 1817-1879.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Moléstias causadas por bactérias. In: JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6. ed. São Paulo : Manole, 2000a. p. 423-514.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema cardiovascular. In: JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6. ed. São Paulo : Manole, 2000b. p. 991-1025.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema digestivo. In: JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6. ed. São Paulo : Manole, 2000c. p. 1063-1130.

KELLY, W. R. The liver and biliary system. In: JUBB, K. F. V.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 4. ed. San Diego : Academic, 1993. v. 2, p. 319-406.

KIM, D. Y.; CHO, D. Y.; NEWTON, J. C. *et al.* Granulomatous myelitis due to *Mycobacterium avium* in a dog. **Veterinary Pathology**, n. 31, p. 491-493, 1994.

LLOYD, S.; ELWOOD, C. M.; SMITH, K. C. *Capillaria hepatica* (*Calodium hepaticum*) infection in a British dog. **The Veterinay Record**, v. 151, p. 419-420, 2002.

LOWES, K. N.; CROAGER, E. J.; OLYNYK, J. K.; *et al.* Oval cell-mediated liver regeneration: role of cytokines and growth factors. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, n. 18, p. 4-12, 2003.

MAGNE, M. L.; WITHROW, S. J. Hepatic neoplasia. In: TWEDT, D. C. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Maple-Vail, 1985, v. 15, n. 1, p. 243-256.

MARLER, R. J.; COOK, J. E.; SAMUELSON, M. L. *et al.* Intrahepatic bile duct carcinoma with metastasis to bone in a dog. **Veterinary Pathology**, n. 14, p. 516-518, 1977.

McGEE, J. O'D. The liver and biliary system. In: McGEE, J. O'D.; ISAACSON, P. G.; WRIGHT, N. A. **Oxford Text Book of Pathology - Pathology of Systems**. Oxford : Oxford, 1992. p.1287-1426.

MEYER, D. J.; IVERSON, W. O.; TERRELL, T. G. Obstructive jaundice associated with chronic active hepatitis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.176, n. 1, p. 41-44, 1980.

MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. Anormalidades em testes hepáticos. In: **Medicina de laboratório veterinária - Interpretação e diagnóstico**. São Paulo : Roca, 1995. p. 47-61.

MILLER, M. A.; GREENE, C. E.; BRIX, A. E. Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare complex infection in a Miniature Schnauzer. **Journal the American Animal Hospital Association**, v. 31, p. 213-216, 1995.

NASH, A. S.; THOMPSON, H.; BOGAN, J. A. Phenytoin toxicity: a fatal case in a dog with hepatitis and jaundice. **Veterinary Record**, v. 100, p. 280-281, 1977.

OBWOLO, M. J.; FRENCH, A. Hepatic cirrhosis in two young dogs. **Veterinary Record**, n. 123, p. 231-232, 1988.

PALMES, D.; SPIEGEL, H. U. Animal models of liver regeneration. **Biomaterials**, n. 25, p. 1601-1611, 2004.

PAPICH, M. G.; DAVIS, L. E. Drugs and the liver. In: TWEDT, D. C. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Maple-Vail, 1985, v. 15, n. 1, p. 77-95.

PARADINAS, F. J. Liver tumors and tumour-like conditions. In: WIGHT, D. G. D. **Liver, biliary tract and exocrine pancreas**. Oxford : Bath, 1994, v. 11, p. 469-541.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAN, P. H. Canine hepatic neoplasms: A clinicopathologic study. **Veterinary Pathology**, n. 17, p. 553-564, 1980.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAN, P. H. *et al.* Canine hepatocellular carcinoma. **Veterinary Pathology**, n. 18, p. 427-438, 1981a.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAN, P. H. *et al.* Canine bile duct carcinoma. **Veterinary Pathology**, n. 18, p. 439-444, 1981b.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAN, P. H. *et al.* Canine hepatic carcinoids. **Veterinary Pathology**, n. 18, p. 445-443, 1981c.

PINZANI, M.; ROMBOUTS, K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. **Digestive and Liver Disease**, v. 36, p. 231-242, 2004.

POFFENBARGER, E. M.; HARDY, R. M. Hepatic cirrhosis associated with long-term primidone therapy in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 186, p. 978-980, 1985.

PONOMARKOV, V.; MACKEY, L. J. Tumors of the liver and biliary system. In: **Bulletin of the World Health Organization**, Switzerland, 1074, v. 50, n 1-2, p. 187-194.

PORTMANN, B. C. Development and paediatric liver diseases. In: WIGHT, D. G. D. **Liver, biliary tract and exocrine pancreas**. Oxford : Bath, 1994, v. 11, p. 165-200.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C. Immunohistochemical characterization of canine hyperplastic hepatic lesions and hepatocellular and biliary neoplasms with monoclonal antibody hepatocyte paraffin 1 and a monoclonal antibody to citokeratin 7. **Veterinary Pathology**, n. 38, p. 636-643, 2001.

ROGERS, W. A.; RUEBNER, B. H. A retrospective study of probable glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 170, p. 603-606, 1977.

ROLFE, D. S; TWEDT, D. C. Cooper-associated hepatopathies in dogs. In: DIMSKI, D. S. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Saunders, 1995, v. 25, n. 2, p. 399-417.

ROTH, L. Interpretation of liver biopsies. In: DIMSKI, D. S. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Saunders, 1995, v. 25, n. 2, p. 293-303.

ROZZA, D. B. **Lesões hepáticas em cães**. 2003. 104f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2003.

RUTGERS, H. C.; HAYWOOD, S.; KELLY, D. F. Idiopathic hepatic fibrosis in 15 dogs. **The Veterinary Record**, n. 133, p. 115-118, 1993.

SAFADI, R.; FRIEDMAN, S. L. Hepatic fibrosis: role of hepatic stellate cell activation. **Medscape General Medicine**, v. 15, n. 4, p. 27-38, 2002.

SCHEUER, P. J. Chronic hepatitis. In: WIGHT, D. G. D. **Liver, biliary tract and exocrine pancreas**. Oxford : Bath, 1994. v. 11, p. 143-164.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFEN, C. E. **Dermatology of small animals**. 6. ed. Philadelphia : Saunders Company, 2001. 1528 p.

SILVEIRA, D.; SILVA, J. M. L.; NOGUEIRA, R. H. G. *et al.* Sobre um caso de capilariose hepática em cão. **Arquivos da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais**, v. 27, n. 2, p. 231-234, 1975.

SPEETI, M.; ERIKSSON, J.; SAARI, S. *et al.* Lesions of subclinical Doberman Hepatitis. **Veterinary Pathology**, n. 35, p. 361-369, 1998.

STOKES, R. *Capillaria hepatica* in a dog. **Australian Veterinary Journal**. v. 49, p. 109, 1973.

STRAFUSS, A. C. Bile duct carcinoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 169, n. 4, p. 429, 1976.

STROMBECK, D. R. Clinicopathologic features of primary and metastatic neoplastic disease of the liver in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 173, n. 3, p. 267-269, 1978.

STROMBECK, D. R.; GRIBBLE, D. Chronic active hepatitis in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 173, n. 4, p. 380-386, 1978.

STROMBECK, D. R.; KRUM, S.; MEYER, D. *et al.* Hypoglycemia and hypoinsulinemia associated with hepatoma in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 169, n. 8, p. 811-812, 1976.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; LAHUNTA, A. Degenerative diseases of the central nervous system. Metabolic and circulatory disorders. In: SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; LAHUNTA, A. **Veterinary neuropathology**. St. Louis : Mosby, 1995. p. 208-350.

TABOADA, J.; DIMSKI, D. S. Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment. In: DIMSKI, D. S. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Saunders, 1995, v. 25, n. 2, p. 337-355.

TAMS, T. R. Hepatic encephalopathy. In: TWEDT, D. C. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Maple-Vail, 1985, v. 15, n. 1, p. 177-195.

THAMM, D. H. Hepatobiliary tumors. In: Small animal clinical oncology. 3 ed. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2001. p. 327-334.

THORNBURG, L. P.; ROTTINGHAUS, G.; DENIS, G. *et al.* The relationship between hepatic copper content and morphologic changes in the liver of West Highland White Terrier. **Veterinary Pathology**, n. 33, p. 656-661, 1996.

THORNBURG, L. P.; SHAW, D.; DOLAN, M. *et al.* Hereditary copper toxicosis in West Highland White Terrier. **Veterinary Pathology**, n. 23, p. 148-154, 1986.

THORNBURG, L. P. Histomorphological and immunohistochemical studies of chronic active hepatitis in Doberman Pinschers. **Veterinary Pathology**, n. 35, p. 380-385, 1998.

TOSTES, R. A.; BANDARRA, E. P. Aspectos etiológicos, epidemiológicos e patológicos das hepatites crônicas em cães. **Medvep**, v. 2, n. 5, p. 67-72, 2004.

TOSTES, R. A.; MARIN, B. L.; SANCHES, O. C. Neoplasias hepatobiliares em cães: estudo retrospectivo (1998-2003). **Medvep**, v. 2, n. 7, p. 178-184, 2004.

TWEDT, D. C. Cirrhosis: a consequence of chronic liver disease. In: TWEDT, D. C. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Maple-Vail, 1985, v. 15, n. 1, p. 151-176.

TWEDT, D. C.; STERNLIEB, I.; GILBERTSON, S. R. Clinical, morphologic, and chemical studies on copper toxicosis of Bedlington

Terriers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 175, n. 1, p. 269-275, 1979.

VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; ROTHUIZEN, J. Hepatoportal fibrosis in three young dogs. **The Veterinary Record**, n. 110, p. 575-577, 1982.

VIANNA, Y. L. Sobre um caso de capilariose hepática em canino no Rio de Janeiro. **Veterinária**, v. 8, n. 2, p. 8-20, 1954.

VLEET, J. F. V; FERRANS, V. J. Patologia do sistema cardiovascular. In: McGAVIN, M. D., CARLTON, W. W., ZACHARY, J. F. **Special Veterinary Pathology**. 3. ed. St. Louis : Mosby, 2001, p. 197-233..

VULGAMOTT, J. C. Portosystemic shunts. In: TWEDT, D. C. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Maple-Vail, 1985, v. 15, n. 1, p. 229-242.

ZAWIE, D. A.; GILBERTSON, S. R. Interpretation of canine liver biopsy. A clinician's perspective. In: TWEDT, D. C. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia : Maple-Vail, 1985, v. 15, n. 1, p. 67-76.

ZEISS, C. J.; JARDINE, J.; HUCHZERMEYER, H. A case of disseminated tuberculosis in a dog caused by *Mycobacterium avium-intracellulare*. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 30, p. 419-424, 1994.

WARE, W. A. Distúrbios do sistema cardiovascular. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2001. p. 1-159.

WATSON, P. J. Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression, and treatment. **The Veterinary Journal**, v. 167, p. 228-241, 2004.

WEBB, C. B.; TWEDT, D. C.; MEYER, D. J. Copper-associated liver disease in Dalmatians: a review of 10 dogs 1998-2001. **Journal of Small Animal Practice** v. 16, p. 665-668, 2002.

WIGHT, D.G.D. Development, anatomy, physiology, patterns of injury. In: WIGHT, D. G. D. **Liver, biliary tract and exocrine pancreas**. Oxford : Bath, 1994, v. 11, p. 1-52.

YOSHIOKA, K.; ENAGA, E.; TANIGUCHI, K. *et al.* Morphological characterization of ductular reactions in canine liver diseases. **Journal of Comparative Pathology**, v. 130, p. 92-98, 2004.