

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**Faculdade de Veterinária**  
**Programa de Pós-Graduação em Veterinária**



Dissertação

**Casuística de alterações anatomopatológicas hepáticas em cães do**  
**SOVET/PATOLOGIA/UFPEL**

**Vitória Baierle Maggi**

Pelotas, 2023

**Vitória Baierle Maggi**

**Casuística de alterações anatomopatológicas hepáticas em cães do  
SOVET/PATOLOGIA/UFPEL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Patologia Animal).

Orientadora: Fabiane Borelli Grecco

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

M193c Maggi, Vitória Baierle

Casuística de alterações anatomopatológicas  
hepáticas em cães do SOVET/Patologia/UFPel / Vitória  
Baierle Maggi ; Fabiane Borelli Grecco, orientadora. —  
Pelotas, 2023.

51 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Veterinária, Faculdade de  
Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Fígado. 2. Desvio portossistêmico. 3. Intoxicação por  
cobre. 4. Histopatológico. 5. Hepatite. I. Grecco, Fabiane  
Borelli, orient. II. Título.

CDD : 636.708961089

Vitória Baierle Maggi

Casuística de alterações anatomopatológicas hepáticas em cães do  
SOVET/PATOLOGIA/UFPEL

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 27/02/2023

Banca examinadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiane Borelli Grecco (Orientadora)  
Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia de Oliveira Nobre  
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Rafael Almeida Figuera  
Doutor em Patologia Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristina Gevehr Fernandes  
Doutora em Patologia Veterinária pela Universidade Estadual Paulista

## **Agradecimentos**

“Gratidão é saber que todas as pessoas que cruzam o nosso caminho são necessárias para nossa evolução”. Autor desconhecido

A Deus, pelo dom da vida, por me conceder saúde e sabedoria para seguir sempre em frente. Obrigada por ser a minha força, o meu guia em todos os momentos, por não deixar faltar nada e por me permitir conviver com pessoas maravilhosas e com elas crescer espiritualmente.

Aos meus pais, Luis Carlos e Valéria, pelo apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida. Por acreditarem em mim e não medirem esforços para que eu pudesse chegar até aqui. Sem vocês, nada seria possível.

Aos meus avós, por serem inspiração. Obrigada por ensinar à nossa família os valores mais preciosos de um ser humano: o amor, a humildade, a honestidade e o respeito ao próximo. As minhas irmãs, aos meus familiares e amigos, por sempre me apoiarem e por tornarem os momentos difíceis mais leves e felizes. Sem vocês nada teria graça.

Ao meu companheiro, por ser meu equilíbrio e meu porto seguro. Pela paciência, pelo convívio diário, pelo amor, pelo incentivo, pelas boas risadas e por tornar meus dias melhores.

A minha orientadora e Professora Dra. Fabiane Borelli Grecco, pela dedicação, paciência e incentivo. Agradeço por todos os ensinamentos compartilhados de forma admirável.

Aos professores do programa de pós-graduação em veterinária, por todo conhecimento transmitido durante o curso e por estarem sempre prontos a ajudar. A Universidade Federal de Pelotas, à CAPES, em especial ao laboratório SOVET, pelos serviços prestados a comunidade, por oferecer estrutura para minha pesquisa e por me proporcionar momentos de aprendizado. Aos meus colegas “sovetianos”, por tornarem os dias de trabalho divertidos e alegres. Pela amizade, carinho e acima de tudo pelos ensinamentos que transcendem os limites da Universidade.

***“Como sou pouco e sei pouco, faço o pouco que me cabe me dando por inteiro.”***  
***Ariano Suassuna***

## Resumo

MAGGI, Vitória Baierle. **Casuística das alterações anatomopatológicas hepáticas em cães do SOVET-PATOLOGIA/UFPEL**. 2023. 51f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

As doenças hepáticas, ou hepatopatias, podem ser primárias do fígado, ou secundárias devido a dupla circulação do órgão favorecendo o contato com substâncias e agentes carreados pela corrente sanguínea. As hepatopatias geralmente são acompanhadas por evidências de necrose, apoptose de hepatócitos, infiltrado mononuclear variável ou células inflamatórias mistas além de graus variados de proliferação ductular e fibrose. O presente estudo teve como objetivo apresentar as alterações anatomopatológicas do tecido hepático de cães através de amostras analisadas no Serviço de Oncologia Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (SOVET-UFPEL) no período entre 2019 e 2022. Foram revisados de forma retrospectiva e prospectiva os protocolos de encaminhamento de materiais provenientes de necropsias e biopsias de cães enviados para diagnóstico, dos quais foram extraídos os diagnósticos de alterações hepáticas e os dados referentes a sexo, raça e idade. Essa dissertação consiste em três artigos; o primeiro sobre casuística das alterações anatomopatológicas hepáticas em cães encontradas no período, onde as alterações foram classificadas em primárias e secundárias e quanto a etiologia/distúrbio foram subdivididas em congênitas, degenerativas ou necróticas, circulatórias, inflamatórias, fibróticas e neoplásicas. De um total de 1395 casos diagnosticados no período, 61 foram de alterações hepáticas, dos quais 41 foram diagnosticados por necropsias e 20 por biópsias e as alterações necróticas e degenerativas foram as mais prevalentes em ambas. O segundo artigo relata um desvio portossistêmico extra-hepático com displasia microvascular hepática, em um cão da raça Boxer, fêmea de aproximadamente um ano de idade, confirmado por meio de necropsia, onde foi possível visualizar as lesões macroscópicas compatíveis com shunt. O terceiro artigo discute a anatomia patológica da hepatite associada ao cobre com padrão de distribuição acinar difusa, em três cães. As alterações microscópicas dos hepatócitos e em alguns canalículos biliares consistiam de pigmento castanho amarelado ou avermelhado refringente dispostos de forma difusa evidenciando a presença do cobre intracitoplasmático. Estudos anatomopatológicos geram muitas informações úteis e auxiliam para compreensão da patogenia de inúmeras doenças. Estar ciente da casuística local é uma forma de estar atento aos diagnósticos diferenciais mais prevalentes.

**Palavras-chave:** fígado; desvio portossistêmico; intoxicação por cobre; histopatológico; hepatite

## Abstract

MAGGI, Vitória Baierle. **Casuistry of hepatic anatomopathological alterations in dogs from the SOVET-PATOLOGIA/UFPEL**. 2023. 51f. Dissertation (Master degree in Sciences) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Liver diseases can be primary from the liver or secondary caused by its double circulation and due to contact with substances or pathogen agents carried by the bloodstream. The evidence for hepatic diseases is usually followed by necrosis, hepatocyte apoptosis, atypical mononuclear infiltrate, or a mix of inflammatory cells, as well as different degrees of advanced ductular and fibrosis. The current study aimed to show anatomopathological changes related to the dog's hepatic system from samples evaluated by the Veterinary Oncology Service of the Federal University of Pelotas between 2019 and 2022. The protocols for forwarding materials from necropsies and biopsies of dogs sent for diagnosis were reviewed retrospectively and prospectively, from which the diagnoses of liver alterations and data regarding sex, breed and age were extracted. This dissertation consists of three articles; the first on casuistry of considering their origins, the liver disorders were classified as primary or secondary while considering their etiology the disorder has been classified as congenital, degenerative/necrotic, circulatory, inflammatory, fibrotic, or neoplastic. The study also aimed to report four relative cases. Amongst these, one was a portosystemic shunt, and three others regarding copper-associated hepatitis. From a total of 1395 cases diagnosed during the target period, we identified 63 caused by liver disorders, from which 41 were identified in necropsies and 20 in biopsies, and necrotic and degenerative alterations were the most prevalent in both. The second article reports an extrahepatic portosystemic shunt with hepatic microvascular dysplasia, in a female Boxer dog, approximately one year old, confirmed by means of necropsy, where it was possible to visualize the macroscopic lesions compatible with shunt. The third article discusses the pathological anatomy of copper-associated hepatitis with a diffuse acinar distribution pattern in three dogs. Microscopic changes in hepatocytes and in some bile canaliculi consisted of yellowish brown or reddish refractive pigment arranged in a diffuse manner, evidencing the presence of intracytoplasmic copper. Anatomopathological studies generate a lot of useful information and help to understand the pathogenesis of many diseases. Being aware of the local casuistry is a way of being attentive to the most prevalent differential diagnoses.

**Keywords:** liver ; portosystemic shunt; copper poisoning; histopathological; hepatitis



## **Lista de Figuras**

### **Artigo 2**

- Figura 1 Desvio porta-sistêmico extra-hepático, shunt, (área em destaque) em cão boxer fêmea de 8 meses..... 28
- Figura 2 Anastomoses intra-hepáticas (displasia), hiperplasia dos ductos biliares com espessamento do tecido estromal..... 29

### **Artigo 3**

- Figura 1 Fígado de cão, SRD fêmea de 1 ano de idade. No citoplasma dos hepatócitos e em alguns canalículos pigmento castanho-amarelado ou avermelhado refringente dispostos de forma difusa no ácino hepático. Coloração de ácido rubeânico..... 46

## **Lista de Tabelas**

### **Artigo 1**

Tabela 1	Casuística das patologias hepáticas de cães enviados para necropsia e dados relacionados a sexo, raça e faixa etária, entre os anos de 2019 e 2022, no Serviço de Oncologia Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (SOVET-UFPe).....	17
Tabela 2	Casuística das patologias hepáticas de biopsias de cães enviadas ao Serviço de Oncologia Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (SOVET-UFPe) e dados relacionados a raça, sexo e faixa etária, entre os anos de 2019 e 2022.....	18

## Sumário

<b>1 Introdução.....</b>	<b>10</b>
<b>2 Artigos.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Artigo 1.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Artigo 2.....</b>	<b>24</b>
<b>2.3 Artigo 3.....</b>	<b>35</b>
<b>3 Considerações Finais.....</b>	<b>47</b>
<b>Referências.....</b>	<b>48</b>

## 1 Introdução

Estudos sobre causa mortis de animais geram informações úteis em vários aspectos tendo assim ampla aplicação (BONNETT et al., 2005). Para o médico veterinário é importante conhecer as principais causas de morte e estar ciente da prevalência das doenças em relação às raças, sexo, porte e idade para assim proceder e estabelecer diagnósticos diferenciais frente à manifestação clínica, laboratorial ou anatomopatológica, determinando assim pensamento crítico mais preciso acerca do problema.

O fígado é um órgão único que desempenha papel homeostático fundamental no equilíbrio de numerosos processos biológicos. Tem papel importante no metabolismo proteico, lipídico e glicídico. Bem como um dos principais órgãos responsáveis pela metabolização de fármacos, tóxicos e um órgão fundamental no sistema imunitário inato (CULLEN & STALKER, 2016). Possui capacidade regenerativa considerável, e está apto a armazenar suas reservas funcionais o que mascara e em sua grande maioria dificulta a identificação de lesões hepáticas mais graves. Os sinais de insuficiência hepática geralmente tendem a aparecer somente após a maior parte do parênquima hepático estar afetado (CULLEN & MACLACHLAN, 2001).

As doenças hepáticas podem ser primárias do órgão, ou secundárias devido a sua dupla circulação e maior contato com substâncias ou agentes carregados pela corrente sanguínea (CULLEN & STALKER, 2016). As hepatopatias primárias são um processo patológico específico do fígado e incluem a hepatite crônica ou aguda que pode evoluir para cirrose, hepatite lobular dissecante hepatite granulomatosa e hepatite eosinofílica (VAN DEN INGH et al., 2021). As hepatopatias primárias geralmente são acompanhadas por evidências de necrose, apoptose de hepatócitos, variável infiltrado mononuclear ou células inflamatórias mistas, bem como graus variados de proliferação ductular e fibrose (WATSON, 2017). Contudo as secundárias ocorrem devido a um processo primário fora do parênquima hepático, muitas vezes envolvendo a circulação esplâncnica, que danifica o fígado (WEBSTER et al., 2019).

Podendo ser de origem variada, a maioria dos casos de hepatite crônica são classificadas como idiopáticas, apesar disso tem como causa recorrente o desvio portossistêmico congênito e intoxicação por cobre (WEBSTER et al., 2019). O prognóstico varia conforme a origem da doença hepática, no entanto a insuficiência hepática crônica geralmente é irreversível (CULLEN & STALKER, 2016).

O estágio final da lesão hepática crônica é a cirrose, morte dos hepatócitos caracterizada pela desorganização da arquitetura hepática por fibrose difusa e substituição de tecido hepático por nódulos regenerativos de estrutura anormal, circunscritos por extensas faixa de tecido conjuntivo, acompanhadas de anormalidades na vascularização com consequentes desvios portossistêmicos e hipertensão portal (COGLIATI et al., 2015; VAN DEN INGH et al., 2021), podendo ocasionar encefalopatia hepática e ascite. A cirrose hepática ocorre como uma consequência as várias injúrias as quais o fígado esta suscetível, sendo caracterizada por um processo progressivo, crônico, irreversível e incomum em animais domésticos (YAMAMOTO et al., 2014).

Torna-se assim relevante estudar as possíveis lesões hepáticas e seus aspectos morfológicos e histológicos, assim como as formas de resposta à agressão que são geradas neste órgão. De etiologia variada as doenças do fígado em cães induzem alterações estruturais e funcionais do órgão, sendo geralmente diagnosticadas por meio do quadro clínico e através de exames histopatológicos. No entanto as lesões identificadas em sua grande maioria são consideradas achados incidentais de necropsia, mas as mesmas podem ser a causa da morte ou razão para eutanásia em pequenos animais, estando ligadas à insuficiência hepática aguda ou crônica (FIGHERA et al., 2008; CULLEN & STALKER, 2016). Desta forma, esta dissertação tem como objetivo apresentar as alterações anatomopatológicas hepáticas em cães de amostras enviadas para diagnóstico no Serviço de Oncologia Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (SOVET-UFPel) no período de 2019 a 2022 dispostas em três artigos científicos a ser submetidos.

## **2 Artigos**

### **2.1 Artigo 1**

#### **Casuística das alterações anatomopatológicas hepáticas em cães do SOVET-PATOLOGIA/UFPEL**

Vitória Baierle Maggi; Luisa Grecco Correa; Júlia Vargas Miranda; Felipe Machado Lemos; Clarissa Caetano De Castro; Isadora Losekann Marcon; Gustavo Antônio Boff; Vandressa Masetto; Cristina Gevehr Fernandes; Fabiane Borelli Grecco

Será submetido à revista Science And Animal Health

## **Casuística das alterações anatomopatológicas hepáticas em cães do SOVET- PATOLOGIA/UFPEL**

### **RESUMO**

Estudos sobre alterações anatomopatológicas geram muitas informações úteis e auxiliam para a compreensão da patogenia de inúmeras doenças e para estabelecimento da prevalência destas. O exame anatomopatológico post-mortem é fundamental para a confirmação ou correção do diagnóstico. A investigação de alterações e doenças hepáticas é ainda pouco explorada e por vezes, as lesões identificadas em sua grande maioria são consideradas achados incidentais de necropsia, embora, possam ser a causa da morte ou razão para eutanásia em pequenos animais, estando ligadas à insuficiência hepática aguda ou crônica. Este estudo apresenta a casuística das alterações anatomopatológicas hepáticas encontrados em cães através de biópsia e/ou necropsia no Serviço de Oncologia Veterinária (SOVET) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), no período de 2019 a 2022. As alterações hepáticas foram classificadas de acordo com a etiologia presumida ou o distúrbio envolvido em: neoplasma, hiperplasia, inflamatório, degenerativo/necrótico, fibrose/ cirrose, alteração congênita, distúrbio circulatório e cisto. De um total de 1395 casos diagnosticados no período, 61 eram de alterações hepáticas, sendo 41 provenientes de necropsias e 20 de biópsias. Em relação as raças acometidas, 33 eram com raça definida (CRD) e 28 sem raça definida (SRD), quanto ao sexo 38 eram fêmeas, 22 machos e 1 não informado (NI) e em relação a idade 5 eram filhotes, 20 adultos, 35 idosos e 1 não informado. As patologias classificadas como degenerativas e necróticas foram as que apresentaram maior prevalência. Entre elas a esteatose hepatocelular foi a que apresentou maior casuística com 28%. Com isso conclui-se que os distúrbios de origem degenerativas e necróticas foram as que apresentaram maior casuística, seguido das alterações neoplásicas. E que fêmeas e idosos tiveram alta representatividade.

**Palavras-chave:** Fígado. Esteatose hepatocelular. Patologias. Prevalência. Necropsia. Biópsia.

### **INTRODUÇÃO**

Estudos sobre alterações anatomopatológicas geram muitas informações úteis e auxiliam para a compreensão da patogenia de inúmeras doenças e para estabelecimento da prevalência destas (BONNETT et al., 2005). Para o médico veterinário é importante conhecer as principais causas de morte e estar ciente da prevalência das doenças em relação às raças, sexo, porte e idade para assim proceder e estabelecer diagnósticos diferenciais frente à manifestação clínica, laboratorial ou anatomopatológica, determinando assim pensamento crítico mais preciso acerca do problema.

Através da necropsia é possível confirmar, refutar, esclarecer, modificar ou estabelecer o diagnóstico, sendo assim, o exame anatomopatológico post-mortem é fundamental para a confirmação ou correção do diagnóstico. Institui meio próprio para comparação dos sinais clínicos dos animais com as lesões aparentes ou não durante a vida, além de facilitar e permitir a coleta de material para exames virológicos, bacteriológicos, parasitológicos e toxicológicos (PEIXOTO; BARROS, 1998). Para Peixoto e Barros (1998), os médicos veterinários clínicos que acompanham as necropsias de seus casos, desenvolvem um pensamento crítico em relação a compreensão dos processos patológicos, pois essa prática permite a identificação de eventuais erros, ou a confirmação do diagnóstico.

As biopsias envolvem uma pequena amostragem do órgão que na maioria dos casos demonstram relação direta entre o volume da biópsia e a concordância do diagnóstico. Em estudos realizados, os autores notaram uma predominância de diagnósticos conclusivos nos grupos em que o espécime da biópsia maior que 0,5 cm, enquanto diagnósticos sugestivos e inconclusivos foram obtidos principalmente para grupos com exemplares menores. Sugere-se que o tamanho ideal de uma biópsia hepática varie de 1,0 a 4,0 cm, com possibilidade de concordância diagnóstica aumentar com o tamanho do volume (TOSTES; BANDARRA, 2002).

A investigação de alterações e doenças hepáticas é ainda pouco explorada e por vezes, as lesões identificadas em sua grande maioria são consideradas achados incidentais de necropsia (CULLEN; STALKER, 2016), embora, possam ser a causa da morte ou razão para eutanásia em pequenos animais, estando ligadas à insuficiência hepática aguda ou crônica (FIGHERA et al., 2008).

Com cerca de 4% do peso corpóreo o fígado tem superfície capsular lisa e parênquima consistente, é dividido em sete lobos em cães e gatos (CULLEN; STALKER, 2016). A unidade funcional é formada por uma veia central, ductos biliares, artéria hepática e vasos linfáticos esses são sustentados por tecido colagenoso. Os hepatócitos delimitam a parte funcional, chamada de lóbulo hepático, deles partem microvilosidades que por ter maior área de contato beneficiam a captação de substâncias (CULLEN; STALKER, 2016).

O fígado desempenha papel homeostático fundamental no equilíbrio de numerosos processos biológicos. Possui capacidade regenerativa considerável, e está apto a armazenar suas reservas funcionais o que mascara e em sua grande maioria dificulta a identificação de lesões



hepáticas mais graves. As doenças hepáticas podem ser primárias do órgão, ou secundárias devido a sua dupla circulação e maior contato com substâncias ou agentes carreados pela corrente sanguínea (CULLEN; STALKER, 2016). As hepatopatias primárias são um processo patológico específico do fígado e incluem a hepatite crônica ou aguda que pode evoluir para cirrose, hepatite lobular dissecante, hepatite granulomatosa e hepatite eosinofílica (VAN DEN INGH et al., 2021). Contudo as secundárias ocorrem devido a um processo primário fora do parênquima hepático, muitas vezes envolvendo a circulação esplâncnica, que danifica o fígado (WEBSTER et al., 2019).

Os sinais de insuficiência hepática geralmente tendem a aparecer somente após a maior parte do parênquima hepático estar afetado (WEBSTER, 2004). Com a destruição do parênquima hepático pode haver fibrose, regeneração ou proliferação ductular. Lesões persistentes podem levar a cirrose (VAN DEN INGH et al., 2021). De modo geral para que as funções hepáticas sejam mantidas, não é suficiente que haja proliferação de hepatócitos. É de suma importância manter a arquitetura normal do fígado, preservando as relações entre os vários componentes hepáticos para o seu bom funcionamento (CULLEN; STALKER, 2016; VAN DEN INGH et al., 2021).

Este estudo apresenta a casuística das alterações anatomopatológicas hepáticas encontrados em cães através de biópsia e/ou necropsia no Serviço de Oncologia Veterinária (SOVET) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), no período de 2019 a 2022.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foram revisados de forma retrospectiva e prospectiva os protocolos de encaminhamento de materiais provenientes de necropsias e biópsias de cães enviados para diagnóstico no Serviço de Oncologia Veterinária no período de 2019 a 2022, dos quais foram extraídos os diagnósticos de alterações hepáticas e os dados referentes a sexo e idade (filhotes até um ano, adultos de dois a sete anos e idosos). Em relação à raça, os animais foram classificados como com raça definida (CRD) ou sem raça definida (SRD). As alterações hepáticas foram classificadas de acordo com a etiologia presumida ou o distúrbio envolvido em: neoplasma, hiperplasia, inflamatório, degenerativo/necrótico, fibrose/ cirrose, alteração congênita, distúrbio circulatório e cisto.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

De um total de 1395 casos diagnosticados no período, 61 eram de alterações hepáticas, sendo 41 provenientes de necropsias e 20 de biópsias. Em relação as raças acometidas, 33 eram com raça definida (CRD) e 28 sem raça definida (SRD), quanto ao sexo 38 eram fêmeas, 22 machos e 1 não informado (NI) e em relação a idade 5 eram filhotes, 20 adultos, 35 idosos e 1 não informado. As alterações foram classificadas quanto a etiologia/distúrbio. Como é possível identificar nas tabelas divididas entre necropsias (Tabela 1) e biopsias (Tabela 2).

**Tabela 1** - Casuística das patologias hepáticas de cães enviados para necropsia e dados relacionados a sexo, raça e faixa etária, entre os anos de 2019 e 2022, no Serviço de Oncologia Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (SOVET-UFPeI).

<b>Classificação/Diagnóstico</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>F. Etária</b>
<b>Neoplasmas primários</b>				
Carcinoma hepatocelular	2	2F	2 CRD	2 ID
Carcinoma colangiocelular	1	1M	1 SRD	1 ID
Adenoma hepatocelular	2	2M	1 CRD; 1 SRD	2 ID
Carcinoma misto hepatocelular colangiocelular	1	1M	1 CRD	1 ID
<b>Neoplasma metastático</b>				
Carcinoma prostático metastático	1	1M	1 CRD	1 ID
<b>Inflamatórios</b>				
Colangiohepatite	1	1F	1 CRD	1 ID
Hepatite	3	1F; 1M; 1NI	2 CRD; 1 SRD	1 FI; 2 AD
Vasculite	1	1F	1 CRD	1AD
Hepatite associada ao Cu	2	2M	2CRD	1 AD; 1 ID
<b>Degenerativos/Necrótico</b>				
Esteatose hepatocelular	10	7F; 3M	5 CRD; 5 SRD	1 FI; 4 AD; 5 ID
Necrose hepática	9	6F; 3M	4 CRD; 5 SRD	1 FI; 4 AD; 4 ID
<b>Fibrose/Cirrose</b>				
Fibrose portal hepática	2	2M	1 CRD; 1 SRD	1 AD; 1 ID
Fibrose	1	1F	1 CRD	1 AD
Cirrose hepática	1	1M	1 SRD	1 ID
<b>Alteração congênita</b>				
Desvio portossistêmico	1	1F;	1 CRD;	1 FI;
<b>Distúrbios circulatórios</b>				
Congestão	2	1F; 1M;	2 CRD;	2 AD;
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>22F; 18M;</b> <b>1NI</b>	<b>26 CRD; 15 SRD</b>	<b>4 FI; 16 AD; 21 ID</b>

\*F: fêmeas; \*M: machos; \*SRD: sem raça definida; \*CRD: com raça definida; \*FI: filhotes; \*AD: adultos; \*ID: idosos; \*NI: não informado

**Tabela 2** - Casuística das patologias hepáticas de biopsias de cães enviadas ao Serviço de Oncologia Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (SOVET-UFPe) e dados relacionados a raça, sexo e faixa etária, entre os anos de 2019 e 2022.

<b>Classificação/diagnóstico</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>F. Etária</b>
<b>Neoplasmas primários</b>				
Carcinoma hepatocelular	2	1F; 1M	1 CRD; 1 SRD	2 ID
Carcinoma colangiocelular	1	1F	1 SRD	1 AD
Adenoma colangiocelular	1	1F	1 CRD	1 ID
Hemangiossarcoma	1	1F	1 SRD	1 NI
<b>Neoplasma metastático</b>				
Fibrossarcoma metastático	1	1M	1 SRD	1 AD
Mastocitoma grau II (alto grau) metastático	1	1F	1 SRD	1 ID
<b>Hiperplasia</b>				
Hiperplasia nodular hepática	1	1F	1 SRD	1 AD
<b>Inflamatórios</b>				
Hepatite associada ao Cu	2	1F; 1M	1CRD; 1 SRD	1 FI; 1 AD
<b>Degenerativos/Necróticos</b>				
Esteatose hepatocelular	7	6F; 1M	4 CRD; 3 SRD	7 ID
Necrose hepática	1	1F	1 SRD	1 ID
<b>Distúrbios circulatórios</b>				
Congestão	1	1F	1 SRD	1 ID
<b>Cistos</b>				
Cistos do complexo Von Meyenburg	1	1F	1 SRD	1 ID
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>16F; 4M</b>	<b>7 CRD; 13 SRD</b>	<b>1 FI; 4 AD; 14 ID; 1 NI</b>

\*F: fêmeas; \*M: machos; \*SRD: sem raça definida; \*CRD: com raça definida; \*FI: filhotes; \*AD: adultos; \*ID: idosos; \*NI: não informado

Dentre as raças encontradas no estudo havia Dachshund, Labrador Retriever, Beagle, Yorkshire Terrier e American Pit Bull Terrier. Doenças hepáticas, congênicas e adquiridas, agudas e crônicas, são comumente relatadas em uma ampla variedade de raças. Com predisposições raciais bem documentadas para muitas doenças hepáticas, demonstrando uma possível tendência hereditária. Com o avanço dos estudos essas doenças vêm apresentando uma interação complexa entre genética e meio ambiente (WATSON, 2017).

Quanto ao sexo 38 eram fêmeas, 22 machos e 1 animal não foi informado (NI), o que condiz com estudos anteriores que comentam uma possível diferença na etiologia da hepatite entre os sexos, uma vez que se sabe que fêmeas tem predisposição para hepatites crônicas de origem autoimune (DIRKSEN; FIETEN, 2017). Assim como na hepatite associada ao cobre onde a predisposição para idade e sexo foi relatada em raças predispostas a esse acúmulo. Em especial, fêmeas de Labrador Retiever e Doberman Pinscher parecem demonstrarem estar mais suscetíveis (HOFFMANN et al., 2006; HOFFMANN, 2009).

Em relação a faixa etária dos animais acometidos no estudo, cães idosos representaram 57% enquanto adultos 33%. As doenças classificadas como degenerativas e necróticas foram as que apresentaram maior número de idosos seguidas dos neoplasmas. Para Fighera et al. (2008) os neoplasmas contribuem em 32% na causa morte ou razão da eutanásia em cães idosos.

As patologias classificadas como degenerativas e necróticas foram as que apresentaram maior prevalência. Entre elas a esteatose hepatocelular foi a que apresentou maior casuística com 28%, tanto nos exames anatomopatológicos de necropsia quanto os de biopsia, com alta prevalência em fêmeas idosas. O que pode estar relacionado com o auto índice de mortalidade, podendo levar até 90% dos animais acometidos à morte. O presente estudo contradiz em partes com a literatura, que cita a esteatose como uma doença que não apresenta predileção por raça e sexo sendo que a maioria dos animais afetados está na meia idade. Geralmente correlacionada com acúmulo hepático discreto a moderado de lipídeos, diabetes mellitus, hipertireoidismo, desvio porto sistêmico congênito, restrição dietética grave de proteína, hipóxia crônica decorrente de anemia ou congestão passiva e hiperlipidemia em cães Schnauzer. Acarretando em uma mobilização exagerada de lipídeos e deficiência na produção de lipoproteínas, causando o acúmulo de gordura no fígado (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

As neoplasias hepáticas foram a segunda alterações mais observadas neste estudo, sendo 7% correspondente a carcinoma hepatocelular e 3% correspondente a carcinoma colangiocelular. O que corrobora com estudos posteriores que citam carcinoma hapatocelular o tumor de fígado mais comum seguido do colangiocarcinoma (FURIAN et al., 2011). Entretanto para Fighera et al. (2008) na região central do Rio Grande do Sul o colangiocarcinoma foi

considerado o mais prevalente. Estudos evidenciam que cães diagnosticados com carcinoma hepatocelular e com carcinoma colangiocelular apresentam clara reação ductular periportal, indicando processo ativo em resposta à lesão hepática (COGLIATI et al., 2010).

Durante o estudo notou-se uma disparidade em relação a origem dos exames anatomopatológicos. Estes números podem estar relacionados a duas suposições. A primeira é que amostras pequenas de biopsia para exames anatomopatológicos podem dificultar a análise, assim como, resultar em diagnósticos inconclusivos. É importante salientar que em exames anatomopatológicos através de biopsia temos uma pequena amostragem do fígado enquanto por meio de anatomopatológico oriundo de necropsia o acesso ao órgão é amplo, permitindo uma amostragem mais fiel. A segunda hipótese pode estar relacionada ao fato de que o fígado só apresenta sinais de insuficiência hepática quando a maior parte do parênquima hepático já está afetado. Além de que os sinais em sua maioria são inespecíficos (CULLEN; STALKER, 2016). O que pode retardar o diagnóstico e minimizar o tempo para exames ante-mortem como biopsias, sendo assim esses animais já são encaminhados para anatomopatológicos através de necropsia.

## **CONCLUSÃO**

Com isso conclui-se que os distúrbios de origem degenerativas e necróticas foram as que apresentaram maior casuística, seguido das alterações neoplásicas. E que fêmeas e idosos tiveram alta representatividade.

## **Casuistry of hepatic anatomopathological alterations in dogs from the SOVET-PATOLOGIA/UFPEL**

### **ABSTRACT**

Studies on anatomopathological changes generate a lot of useful information and help to understand the pathogenesis of numerous diseases and to establish their prevalence. Post-mortem anatomopathological examination is essential for confirming or correcting the diagnosis. The investigation of liver alterations and diseases is still little explored and sometimes, the lesions identified are mostly considered incidental necropsy findings, although

they may be the cause of death or reason for euthanasia in small animals, being linked to liver failure acute or chronic. This study presents a series of anatomopathological liver changes found in dogs through biopsy and/or necropsy at the Veterinary Oncology Service (SOVET) of the Federal University of Pelotas (UFPeI), from 2019 to 2022. Liver changes were classified according to with presumed etiology or disorder involved in: neoplasm, hyperplasia, inflammatory, degenerative/necrotic, fibrosis/cirrhosis, congenital alteration, circulatory disorder, and cyst. Of a total of 1395 cases diagnosed in the period, 61 were of liver alterations, 41 from necropsies and 20 from biopsies. Regarding the affected breeds, 33 were of defined breed (CRD) and 28 of mixed breed (SRD), regarding gender 38 were females, 22 males and 1 unknown (NI) and regarding age 5 were puppies, 20 adults, 35 elderly and 1 not informed. Pathologies classified as degenerative and necrotic were those with the highest prevalence. Among them, hepatocellular steatosis was the one with the highest number of cases, with 28%. With this, it is concluded that disorders of degenerative and necrotic origin were the ones that presented the highest number of cases, followed by neoplastic alterations. And that females and elderly had high representation.

**Keywords:** Liver. Hepatocellular steatosis. Pathologies. Prevalence. Necropsy. Biopsy.

## **Casuística de alteraciones anatomopatológicas hepáticas en perros de SOVET- PATOLOGIA/UFPEL**

### **RESUMEN**

Los estudios sobre cambios anatomopatológicos generan mucha información útil y ayudan a comprender la patogenia de numerosas enfermedades y establecer su prevalencia. El examen anatomopatológico post-mortem es fundamental para confirmar o corregir el diagnóstico. La investigación de las alteraciones y enfermedades hepáticas es aún poco explorada y, en ocasiones, las lesiones identificadas se consideran en su mayoría hallazgos incidentales de necropsia, aunque pueden ser causa de muerte o motivo de eutanasia en pequeños animales, relacionándose con insuficiencia hepática aguda o crónica. Este estudio presenta una serie de alteraciones anatomopatológicas del hígado encontradas en perros mediante biopsia y/o necropsia en el Servicio de Oncología Veterinaria (SOVET) de la Universidad Federal de Pelotas (UFPeI), de 2019 a 2022. Las alteraciones del hígado se clasificaron según con presunta etiología o trastorno implicado en: neoplasia, hiperplasia, inflamatoria, degenerativa/necrótica, fibrosis/cirrosis, alteración congénita, trastorno circulatorio y quiste. De un total de 1395 casos diagnosticados en el período, 61 fueron de alteraciones hepáticas, 41 de necropsias y 20 de biopsias. En cuanto a las razas afectadas, 33 fueron de raza definida (CRD) y 28 de raza mestiza (SRD), en cuanto al género 38 fueron hembras, 22 machos y 1 desconocido (NI) y en cuanto a la edad 5 fueron cachorros, 20 adultos, 35 ancianos y 1 no informado. Las patologías clasificadas como degenerativas y necróticas fueron las de mayor prevalencia. Entre ellos, la esteatosis hepatocelular fue la que presentó mayor número de

casos, con un 28%. Con esto se concluye que los trastornos de origen degenerativo y necrótico fueron los que presentaron mayor número de casos, seguidos de las alteraciones neoplásicas. Y que el sexo femenino y los ancianos tenían una alta representación.

**Palabras clave:** Hígado. Esteatosis hepatocelular. Patologías. Predominio. Necropsia. Biopsia.

## REFERÊNCIAS

BONNETT, B. N.; EGENVALL, A.; HEDHAMMAR, A.; et al. Mortality in over 350000 insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 46, n. 3, p. 105-120, 2005.

COGLIATI, B.; ALOIA, T. P. A.; BOSCH, R. V.; et al. Identification of hepatic stem/progenitor cells in canine hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 8, p. 121, 2010.

CULLEN, J. M.; STALKER, M. J. Liver and Biliary System. In: JUBB, KENNEDY & PALMER'S. **Pathology of Domestic Animals**. 6.ed. St Louis: Elsevier, 2016, vol.2. Cap. 2, p. 258-352.  
DIRKSEN, K.; FIETEN, H. Canine Copper-Associated Hepatitis. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 47, n. 3, p. 631-644, 2017.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. **Medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. vol. 2. 2236p.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; SILVA, M. C.; et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008.

FURIAN, M.; MENEGHETTI, M.M.; MONTANHA, F. P. Carcinoma hepatocelular relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 16, 2011.

HOFFMANN, G. Copper-Associated Liver Diseases. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 489-51, 2009.

HOFFMANN, G.; VAN DEN INGH, T. S.; BODE, P.; et al. Copper-associated chronic hepatitis in labrador retrievers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 4, p. 856-861, 2006.

PEIXOTO, P. V.; BARROS, C. S. L. A importância da necropsia em medicina veterinária. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 18, n. 3-4, p. 132-134, 1998.

TOSTES, R.; BANDARRA, E.P. Biopsia hepática em cães: relação entre qualidade da amostra e grau de conclusão do diagnóstico. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 5, p. 468-472, 2002.



VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; WINKLE, T. V.; CULLEN, J. M.; et al. Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver: 2. Hepatocellular death, hepatitis and cirrhosis. **WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases Society of Comparative Hepathology**, p. 85-101, 2021.

WATSON, P. Canine Breed-Specific Hepatopathies. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 47, n. 3, p. 665–682, 2017.

WEBSTER, C. R. L.; CENTER, S. A.; CULLEN, J. M.; et al. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1173–1200, 2019.

WEBSTER, C. R. L.; Diagnóstico laboratorial de doenças hepatobiliares. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, vol. 2. Cap. 141, p. 1348-1363.

## 2.2 Artigo 2

### **Desvio portossistêmico extra-hepático com displasia microvascular hepática em um cão da raça Boxer**

Vitória Baierle Maggi; Luisa Grecco Correa; Júlia Vargas Miranda; Isadora Losekann Marcon; Vitória Tavares; Cristina Gevehr Fernandes; Fabiane Borelli Grecco

Será submetido à revista Acta Scientiae Veterinariae

## **Desvio portossistêmico extra-hepático com displasia microvascular hepática em um cão da raça Boxer**

### **ABSTRACT**

**Background:** O desvio portossistêmico dá-se por meio de vasos anormais entre a circulação sistêmica e a portal. Podendo ser classificados quando a sua etiologia como, congênita ou adquirida e quanto a anatomia em extra-hepáticos ou intra-hepáticos. A formação do desvio portossistêmico decorre da permanência do ducto venoso patente após o nascimento, ou em função da existência de outra comunicação congênita anormal, e em decorrência de casos crônicos de hipertensão portal. Com isso pode-se ter uma série de alterações vasculares intra-hepáticas. O objetivo foi relatar um caso de Shunt extra-hepático com displasia microvascular em um cão da raça boxer encaminhado ao Serviço de Oncologia Veterinária - UFPEL.

**Case:** Um cadáver de um cão da raça boxer, fêmea, não castrada, de aproximadamente 8 meses foi encaminhado ao SOVET- UFPEL. O animal apresentava-se subdesenvolvido. Sinais gastrointestinais eram evidentes, como: vômito, diarreia com presença de alimento mal digerido, inapetência e emagrecimento progressivo. O animal apresentava-se demasiadamente apático. Os parâmetros concentração sérica de ureia permaneciam dentro do padrão com 23,6 mg/dl (IR 7-37 mg/dl), AST 29,8 U/L (IR 9-63 U/L). Tendo em vista os achados dos exames foi estabelecido tratamento clínico de suporte. O quadro clínico agravou-se e o animal morreu após poucos dias da internação, sendo encaminhado para necropsia. O histórico e os dados foram compilados, considerando: idade, sexo, raça, principais queixas de apresentação, achados de ultrassonografia abdominal (US) e padrão histológico. As alterações macroscópicas hepáticas descritas eram caracterizadas por (caquético), fígado com presença de desvio portossistêmico extra-hepático(shunt) e acentuação do padrão lobular. Microscopicamente: o fígado apresentava anastomoses intra-hepáticas, colestase moderada, hiperplasia dos ductos biliares com espessamento do tecido estromal, degeneração vacuolar multifocal dos hepatócitos e necrose individual e aleatória.

**Discussion:** O diagnóstico de shunt portossistêmico extra-hepáticos com displasia microvascular foi confirmado por meio de necropsia, onde foi possível visualizar as lesões macroscópicas compatíveis com shunt, e através das lesões histológicas. Como consequência dessa alteração o fluxo sanguíneo do fígado estava desviado. O sangue que deveria ser drenado à veia porta em direção ao fígado sofria desvio e fluía parcialmente para outras veias de grande importância sistêmica. O shunt portossistêmico extra-hepático é considerado congênito quando há presença de uma ou duas veias anormais sem sinal de hipertensão portal prévio ou concomitante. Na grande maioria os shunts são congênitos e os animais começam a apresentar sinais com menos de um ano de idade. O animal ainda era jovem quando foi a óbito, condizendo com o agravamento dos sinais antes do primeiro ano de vida. Os desvios portossistêmicos extra-hepáticos são relatados em sua grande maioria em cães de raça de pequeno porte, enquanto os intra-hepáticos são mais comuns em raças de cães de grande porte. Há fatores que sugerem que o shunt está relacionado a várias anormalidades no desenvolvimento vascular do fígado. A literatura relata que 58% dos cães com displasia hepática microvascular possuem shunt congênito. O shunt portossistêmico com displasia hepática microvascular é incomum em cães de grande porte podendo apresentar sinais inespecíficos. O diagnóstico definitivo é possível através de exames anatomopatológicos, da visualização do vaso anômalo ou através de exames de imagem.

**Keywords:** anatomopatológico, cães de grande porte, vaso anômalo, shunt, congênito.

## INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão que se destaca pelo seu imponente tamanho, representando cerca de 4% do peso corpóreo em cães. Em condições normais o sangue que flui ao fígado é oriundo de duas fontes; Da veia porta a qual fornece o sangue proveniente do trato digestório, correspondendo cerca de 60 a 70% do fluxo sanguíneo que o fígado recebe, e a artéria hepática, através dela o sangue segue para a veia cava caudal [3]. O desvio portossistêmico dá-se por meio de vasos anormais entre a circulação sistêmica e a portal. Podendo ser classificados quando a sua etiologia como, congênita ou adquirida [17]. E quanto a anatomia em extra-hepáticos ou intra-hepáticos [4]. A formação do desvio portossistêmico decorre da permanência do ducto venoso patente após o nascimento, ou em função da existência de outra comunicação congênita anormal, e ainda em decorrência de casos crônicos de hipertensão portal [9]. Desprovido da metabolização hepática necessária, a circulação é desviada para vasos importantes como a veia ázigos e veia cava caudal [12]. Assim tem-se o acúmulo de toxinas provenientes do metabolismo pancreático e intestinal na circulação sistêmica e o desvio de substâncias hepatotróficas [4].

Concomitante com o shunt podemos ter a presença de displasia microvascular hepática, alteração microscópica descrita por uma série de alterações vasculares intra-hepáticas, como aumento do número de ductos biliares e arteríolas [14].

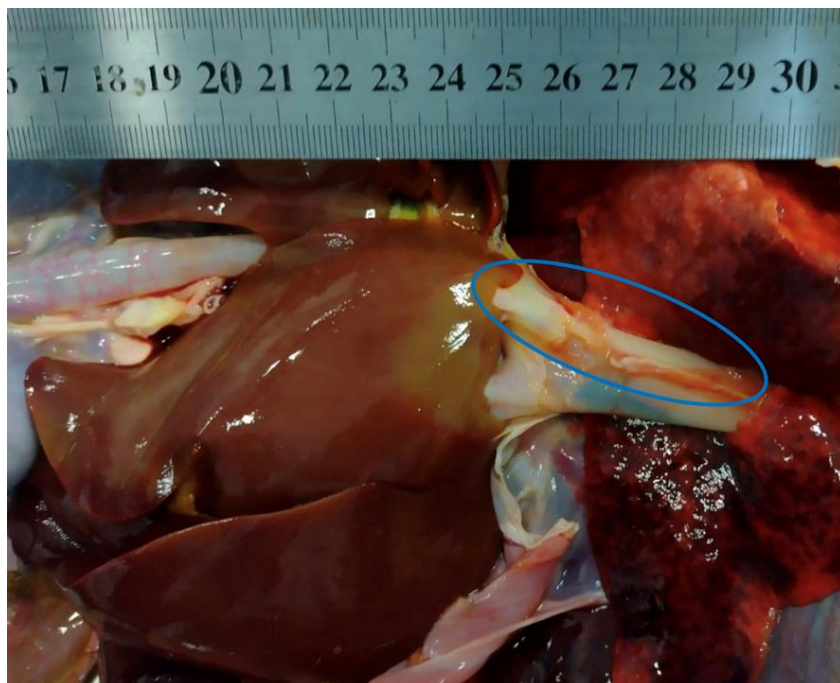
O objetivo deste estudo foi relatar um caso de Shunt extra-hepático com displasia microvascular em um cão da raça boxer encaminhado ao Serviço de Oncologia Veterinária (SOVET-UFPel).

## CASO

Um cão da raça boxer, fêmea, não castrada, de aproximadamente 8 meses foi encaminhado ao SOVET- UFPEL. O animal apresentava-se subdesenvolvido comparado aos padrões raciais. Sinais gastrointestinais eram evidentes, como: vômito, diarreia com presença de alimento mal digerido, inapetência e emagrecimento progressivo. O animal apresentava-se demasiadamente apático. Havia suspeita de insuficiência pancreática exócrina (IPE), no entanto foi descartado ao teste de Imunorreatividade Sérica Semelhante à Tripsina (TLI). Exames ultrassonográficos anteriores demonstravam alteração em veia porta indicando um possível desvio portossistêmico. Os parâmetros concentração sérica de ureia permaneciam dentro do padrão com 23,6 mg/dl (IR 7-37 mg/dl), AST 29,8 U/L (IR 9-63 U/L). Os demais exames, hemograma e bioquímico não apresentavam alterações significativas para o caso. O quadro clínico agravou-se e o animal morreu após poucos dias da internação, sendo encaminhado para necropsia.

Durante o exame de necropsia as lesões macroscópicas foram descritas. Coletou-se amostra de órgãos da cavidade torácica, abdominal e o sistema nervoso central. Estes órgãos foram fixados em formalina tamponada a 10% por 24h, processados rotineiramente para estudo histopatológico e corados com hematoxilina (Pro Cito)<sup>1</sup> e eosina (Vetec)<sup>2</sup>. As lâminas foram avaliadas em microscopia ótica por um patologista.

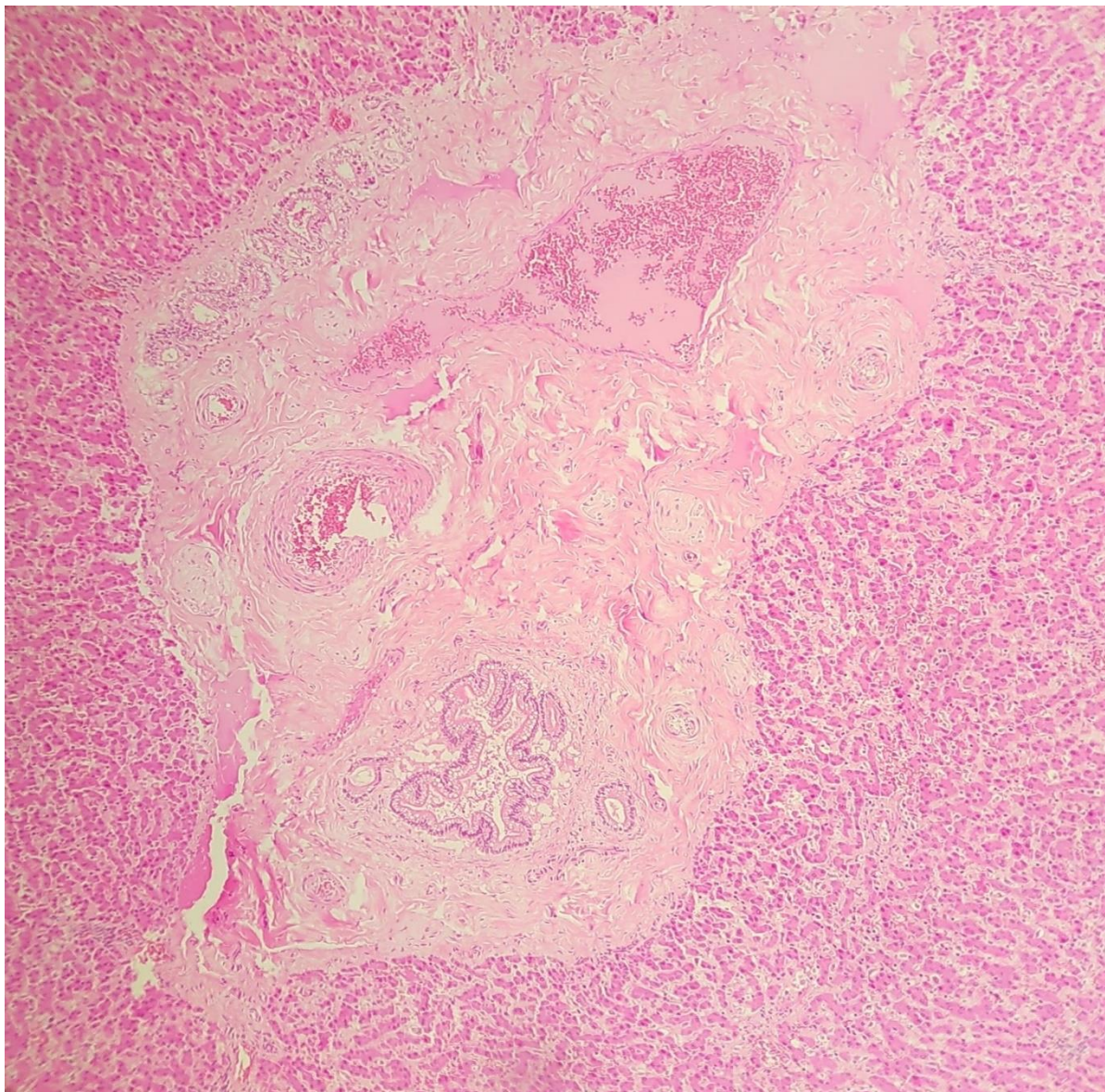
As alterações macroscópicas hepáticas descritas eram caracterizadas por (caquético), fígado com presença de desvio porta-sistêmico extra-hepático(shunt) (Figura 1) e acentuação do padrão lobular.



**Figura 1:** Desvio porta-sistêmico extra-hepático, shunt, (vaso anômalo sobre a veia porta (área em destaque) em cão boxer fêmea de 8 meses.

Microscopicamente: o fígado apresentava anastomoses intra-hepáticas, colestase moderada, hiperplasia dos ductos biliares com espessamento do tecido estromal, degeneração vacuolar multifocal dos hepatócitos e necrose individual e aleatória (Figura 2).





**Figura 2:** Anastomoses intra-hepáticas (displasia), hiperplasia dos ductos biliares com espessamento do tecido estromal.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de shunt portossistêmico extra-hepáticos com displasia microvascular foi confirmado por meio de necropsia, onde foi possível visualizar as lesões macroscópicas compatíveis com shunt, e através das lesões histológicas. Como consequência dessa alteração o fluxo sanguíneo do fígado estava desviado. O sangue que deveria ser drenado à veia porta em direção ao fígado sofria desvio e fluía parcialmente para outras veias de grande importância sistêmica.

Quando em condições normais o fígado exerce diversas funções como metabolização e excreção substâncias e toxinas, além de funções hematopoiéticas e imunitárias, como produção de enzimas e fatores de coagulação. Para isso é fundamental que o parênquima hepático seja irrigado corretamente, para que essas substâncias possam ser metabolizadas [11]. Quando há um erro nessa condução sanguínea não há passagem pelo fígado impossibilitando esses processos. Conseqüentemente, os achados clínicos e laboratoriais associados a alterações hepáticas são diversos e variados [5]. A amônia sofre conversão para ureia nos hepatócitos, através do ciclo da ureia; na presença do shunt temos então acúmulo nas concentrações de amônia no plasma pela incapacidade do fígado de transporte [8]. Em virtude disso há o surgimento de encefalopatia hepática [1]. Em nosso relato, o animal não apresentava sinais neurológicos clássicos de encefalopatia hepática, apenas apresentava-se apático. E os níveis de ureia estavam dentro dos valores de referência.

O animal com oito meses apresentava-se subdesenvolvido para a idade e raça, sendo uma das principais queixas da tutora, que relacionava a situação com a diarreia intermitente. Em geral os animais afetados são encaminhados ao médico veterinário por apresentarem estrutura corporal incompatível com idade e porte, crescimento lento ou perda de peso [4]. Depressão e alterações comportamentais são comumente relatados [2]. Outros aspectos de disfunção hepática podem estar presentes como: anorexia ou polifagia, vômito e diarreia intermitente ou constipação. Esses sinais não necessariamente estão acompanhados de encefalopatia hepática [18,5].

Os principais sinais clínicos relatados eram de origem gastrointestinal, sendo inespecíficos, embora presentes em decorrência de alterações metabólicas, reforçando a necessidade do diagnóstico diferencial para os distúrbios gastrintestinais como: doença intestinal inflamatória, obstrução intestinal, ingestão de corpo estranho e exagero dietético. Os



sinais clínicos mais clássicos para shunt congênito extra-hepático podem incluir sintomas referentes ao sistema nervoso central, gastrointestinal e trato urinário [2].

No presente caso não houve achados que pudessem evidenciar sinal de hipertensão portal, o animal ainda era jovem quando foi a óbito, condizendo com o agravamento dos sinais antes do primeiro ano de vida. O shunt portossistêmico extra-hepático é considerado congênito quando há presença de uma ou duas veias anormais sem sinal de hipertensão portal prévio ou concomitante [10]. Na grande maioria os shunts são congênitos e os animais começam a apresentar sinais com menos de um ano de idade [4].

Os desvios portossistêmicos extra-hepáticos são relatados em sua grande maioria em cães de raça de pequeno porte, enquanto os intra-hepáticos são mais comuns em raças de cães de grande porte [16]. Em estudos mais aprimorados em Maltês e Cairn terrier há indícios de genes recessivos, parcialmente penetrantes. Os mesmos apresentam uma sobreposição com displasia microvascular. O que sugere que os fatores que predispõem ao shunt são mutações que estão relacionadas a várias anormalidades no desenvolvimento vascular do fígado [7,15]. A literatura relata que 58% dos cães com displasia hepática microvascular possuem shunt congênito [13]. No presente caso o animal apresentava ambas as anomalias apesar de ser um cão de grande porte. No exame anatomopatológico era notável a proliferação de ductos biliares e as anastomoses intra-hepáticas condizendo com displasia microvascular hepática.

Com sinais clínicos inespecíficos e bioquímicos dentro de padrão foi solicitado exame de ultrassom que constatou anomalias em veia-porta. Para auxiliar no diagnóstico, os exames de imagem são uma alternativa que possibilitam maior assertividade acerca do diagnóstico, permitindo a caracterização da morfologia do vaso de derivação [1].

No exame anatomopatológico foram evidenciadas lesões no tecido cardíaco compatíveis com hipertrofia dos cardiomiócitos e endocardiose moderada. Estudos relatam que cães com desvio portossistêmico possuem maiores chances de apresentar outros defeitos

congênitos, como criptorquidia e distúrbios cardíacos [2]. É importante salientar que a raça boxer já possui histórico conhecido que correlaciona hereditariedade a patologias cardíacas. Sendo assim não é conclusivo que o as lesões de origem cardíaca estejam diretamente relacionadas ao shunt, no entanto é uma hipótese tratando-se de um animal jovem.

Conclui-se que o shunt portossistêmico com displasia hepática microvascular é uma patologia importante em cães de grande porte podendo apresentar sinais inespecíficos. O diagnóstico definitivo é possível através de exames anatomopatológicos, da visualização do vaso anômalo ou através de exames de imagem.

## MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Progau- Produtos para Laboratórios Ltda. Recife, PE, Brazil.

<sup>2</sup>Sigma Aldrich Brasil Ltda. Duque de Caxias, RJ, Brazil.

*Acknowledgements.* The authors are grateful to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for scientific, financial support and student's scholarship.

*Declaration of interest.* The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

## REFERÊNCIAS

**1 Berent A.C. & Tobias K.M. 2013.** Hepatic vascular anomalies. In: Tobias K.M. & Johnston S.A. (Eds). *Veterinary Surgery: Small Animal-E-BOOK*. 2 ed. St. Louis: Elsevier Health Sciences, pp.95-96.

- 2 Bunch S.E. & Watson P.J. 2010.** Distúrbios hepatobiliares. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Ed). *Medicina interna de pequenos animais*. 4 ed. São Paulo: Elsevier, pp.542-578.
- 3 Cullen J.M., Van Den Ingh T.S.G.A.M., Bunch S.E., Rothuizen J., Washabau R.J. & Desmet V.J. 2006.** Morphological classification of circulatory disorders of the canine and feline liver. *WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver disease*. 141-56.
- 4 Fossum T.W. 2014.** *Cirurgia de pequenos animais*. 4 ed. São Paulo: Elsevier, pp.1673-1716.
- 5 Johnson, S.E. 2008.** Desvio Sanguíneo Portossistêmico: *Consulta Veterinária em 5 minutos: Espécie Canina e Felina*. São Paulo: Manole. 3 ed. p.340-341.
- 6 Menezes M.L. 2021.** Anestesia para correção de shunt Portossistêmico com anel de ameroide em cão. *Ciência animal*. 31(2): 184-191.
- 7 O'Leary C.A., Parslow A., Malik R., Hunt G.B., Hurford R.I., Tisdall P.L. & Duffy D.L. 2013.** A herança de desvios portossistêmicos extra-hepáticos e concentrações elevadas de ácidos biliares em cães malteses. *Journal of Small Animal Practice*. 55(1): 14-21.
- 8 Ruland K., Fischer A. & Hartmann K. 2010.** Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*. 39(1): p.57-64.
- 9 Sartor R. & Mamprim M.J. 2014.** Hipertensão portal em cães: fisiopatologia e diagnóstico. *Veterinária e Zootecnia*. 21(2): 215-228.
- 10 Sherding R. G. 2006.** Diseases of the Liver and Biliary Tract. In: Johnson S.E. & Sherding R.G. (Eds.). *Manual of Small Animal Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 3rd ed. pp. 747–809.
- 11 Sturgess K. 2012.** Liver and biliary tract. In: *Pocket Handbook of Small Animal Medicine*. Boca Raton: CRC Press. pp. 84–89.

- 12 Szatmari V. 2004.** Standard planes for ultrasonographic examination of the portal system in dogs. *Journal American Veterinary Medical Association*. 224: 713-716.
- 13 Tobias K.M. & Rohrbach B.W. 2003.** Association of breed with the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: 2400 cases (1989-2002). *Journal of American Veterinary Medical Association*. 223: 1636-1639.
- 14 Tobias K.M. 2020.** Help! My dog was diagnosed with a liver problem! Understanding common liv common liver disorders in Yorkshire Terriers & other toy breeds. *Faculty Publications and Other Works - Small Animal Clinical Sciences*. 3-19.
- 15 Van Straten G., Leegwater P.A.J. & De Vries M. 2005.** Shunts portossistêmicos extra-hepáticos congênitos herdados em cairn terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 19(3): 321–400.
- 16 Watson P. 2017.** Canine Breed-Specific Hepatopathies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 47(3): 665–682.
- 17 Watson P.J. & Bunch S.E. 2015.** Doenças hepatobiliares no cão. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds.). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier. pp. 556-557.
- 18 Wrigley R., Konde L.J., Park R.D & Lebel J.L. 1987.** Ultrasonographic diagnosis of portocaval shunts in: young dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 191(4): 421-424.

### 2.3 Artigo 3

#### **Aspectos anatomo-patológicos da hepatite associada ao cobre em cães**

Vitória Baierle Maggi; Luisa Grecco Correa; Júlia Vargas Miranda; Felipe Machado Lemos; Mariana Cristina Hoepner Rondelli; Rodrigo Franco; Rafael Almeida Figuera; Cristina Gevehr Fernandes; Fabiane Borelli Grecco

Submetido à revista Ciência Rural

## 1           **Aspectos anatomo-patológicos da hepatite associada ao cobre em cães**

## 2           **Anatomopathological aspects of hepatitis associated with copper in dogs**

### 3 4   **ABSTRACT**

5   Chronic hepatitis diseases associated with copper (Cu) are the most common cause of chronic  
6   toxic hepatitis in dogs. The disease is diagnosed when the hepatocytes present an abnormal  
7   accumulation of granules with intracytoplasmic Cu. It causes inflammation and damage due to  
8   oxidation. The aim of this study was to analyze the anatomopathological alterations of liver  
9   samples from dogs sent to the Veterinary Oncology Service (SOVET) of the Federal University  
10   of Pelotas (UFPel) with a diagnosis of copper-associated hepatitis. Three samples were  
11   analyzed, one from liver biopsy and in two the liver was collected for evaluation during  
12   necropsies. The macroscopic alterations of the samples collected at necropsy showed a  
13   yellowish-brown, friable liver, sometimes with firm focal areas on the capsular and/or cut  
14   surface. Microscopically, in all samples, there were similar lesions, characterized by intense  
15   and diffuse vacuolization of hepatocytes. In the cytoplasm of these cells, in some canaliculi,  
16   there was yellowish-brown or reddish refractive pigment. In the portal spaces there was a  
17   mononuclear inflammatory infiltrate and proliferation of bile duct epithelial cells. Everything  
18   mentioned above is consistent with chronic hepatitis with the intracytoplasmic accumulation of  
19   copper with diffuse hepatocellular degeneration and necrosis.

20   **Key words:** copper poisoning, anatomopathological, liver disease, biopsy, genetics.

### 21 22   **RESUMO**

23   A hepatite crônica associada ao cobre (Cu) é a causa mais recorrente de hepatite crônica tóxica  
24   em cães. A doença é caracterizada pelo acúmulo anormal de grânulos de cobre  
25   intracitoplasmático em hepatócitos, causando dano oxidativo e inflamação. O objetivo do

1 presente trabalho foi analisar as alterações anatomopatológicas de amostras de fígado de cães  
2 enviadas ao Serviço de Oncologia Veterinária (SOVET) da Universidade Federal de Pelotas  
3 (UFPel) com diagnóstico de hepatite associada ao Cobre. Foram analisadas três amostras, uma  
4 proveniente de biópsia hepática e em duas o fígado foi coletado para avaliação durante as  
5 necropsias. As alterações macroscópicas das amostras colhidas na necropsia, evidenciaram  
6 fígado amarelado-bronzeado, friável e por vezes com áreas focais firmes na superfície capsular  
7 e/ou de corte. Microscopicamente em todas as amostras, havia lesões semelhantes,  
8 caracterizadas por intensa e difusa vacuolização de hepatócitos. No citoplasma destas células,  
9 em alguns canalículos, havia pigmento castanho-amarelado ou avermelhado refringente. Nos  
10 espaços-portas havia infiltrado inflamatório mononuclear e proliferação das células epiteliais  
11 dos ductos biliares. Os quadros eram condizentes com hepatite crônica com acúmulo  
12 intracitoplasmático de cobre e degeneração e necrose hepatocelular difusa acentuada.

13 **Palavras-chave:** intoxicação por cobre, anatomopatológico, hepatopatia, biópsia, genética.

14

## 15 **INTRODUÇÃO**

16 O cobre (Cu) é um mineral essencial à sobrevivência, pois atua como cofator em  
17 diferentes processos no organismo, como respiração mitocondrial, maturação do colágeno,  
18 formação de elastina, síntese de melanina, defesa antioxidante, metabolização do ferro por  
19 enzimas, biossíntese de neurotransmissores, entre outros (MCDOWELL, 1992; WIJMENGA  
20 & KLOMP, 2004; CULLEN, 2009). Quando ingerido, o mineral é absorvido pelo estômago e  
21 intestino delgado, é levado pela circulação portal até o fígado, no qual é metabolizado,  
22 armazenado e distribuído para os demais locais do organismo, sendo excretado pelo sistema  
23 biliar (CULLEN, 2009). Embora seja considerado um elemento vital, quando em excesso, o  
24 cobre se torna extremamente tóxico, provocando desordens oxidativas e/ou morte celular. Em  
25 cães, o acúmulo intracitoplasmático hepático do mineral provoca manifestações clínico-

1 patológicas de um quadro de insuficiência hepática, geralmente crônica, sendo os sinais clínicos  
2 inespecíficos e em alguns casos a fase subclínica costuma ser longa, e os sinais clínicos só se  
3 desenvolvem quando uma grande porção do parênquima hepático é afetada. (CULLEN &  
4 STALKER, 2016). Macroscopicamente o fígado pode estar mais friável ou firme, amarelado  
5 ou bronzeado, tanto na superfície capsular quanto de corte. E microscopicamente, intensa e  
6 difusa vacuolização de hepatócitos, com pigmento castanho-amarelado ou avermelhado  
7 refringente. Nos espaços-portas pode haver infiltrado inflamatório mononuclear e proliferação  
8 das células epiteliais dos ductos biliares.

9 O diagnóstico definitivo para hepatite associada ao Cobre é dado através de exames  
10 anatomopatológicos e da dosagem do cobre hepático. (DIRKSEN & FIETEN, 2017).

11 O objetivo do presente trabalho foi analisar as alterações anatomopatológicas de  
12 amostras de fígado de cães enviadas ao Serviço de Oncologia Veterinária (SOVET) da  
13 Universidade Federal de Pelotas (UFPel) com diagnóstico de hepatite associada ao Cobre.

14

## 15 **MATERIAL E MÉTODOS**

16 Foram recebidos no SOVET-UFPEL dois cães para necropsia e uma amostra hepática  
17 de um cão que apresentavam sinais clínicos e alterações dos parâmetros bioquímicos hepáticos  
18 sugestivos de hepatite associada ao cobre, dados estes obtidos junto aos protocolos de  
19 encaminhamento dos casos e constantes no sistema do Serviço de Oncologia Veterinária-  
20 SOVET.

21 Na necropsia, as lesões macroscópicas foram descritas e foram coletadas amostras de  
22 órgãos das cavidades torácica, abdominal e o sistema nervoso central e fixados em formalina  
23 tamponada a 10% por 48 h. O fragmento de biópsia, foi identificado, aferido tamanho e descrito  
24 macroscopicamente. Todos os materiais foram clivados rotineiramente para exame  
25 histopatológico, e corados com hematoxilina e eosina. Blocos de parafina do tecido hepático



1 foram encaminhados ao Serviço de Consultoria Diagnóstica Veterinária (SEDIVET-UFSM)  
2 para a produção de colorações especiais de ácido rubeânico e azul da prússia para identificação  
3 de cobre e ferro intracitoplasmáticos. As lâminas já coradas e os blocos foram devolvidos ao  
4 SOVET para conclusão do diagnóstico anatomopatológico.

5

## 6 **RESULTADOS**

7           Macroscopicamente os fragmentos de biópsia se apresentavam em formato irregular e  
8 rugosos, firmes ao corte, com superfície amarelada e heterogênea. As alterações macroscópicas  
9 das amostras colhidas na necropsia, evidenciaram fígado amarelado-bronzeado, friável e por  
10 vezes com áreas focais firmes na superfície capsular e/ou de corte. Em ambos os animais, os  
11 rins estavam escuros tanto na superfície capsular, quanto ao corte.

12           Microscopicamente, em todas as amostras hepáticas, havia lesões semelhantes,  
13 caracterizadas por intensa e difusa vacuolização dos hepatócitos. No citoplasma destas células,  
14 em alguns canalículos, havia pigmento castanho-amarelado ou avermelhado refringente. Nos  
15 espaços-portas havia infiltrado inflamatório mononuclear e proliferação das células epiteliais  
16 dos ductos biliares. Nas colorações de ácido rubeânico (ACR), ficou evidenciado pigmento  
17 marrom-acastanhado intracitoplasmático hepático permitindo a conclusão do diagnóstico de  
18 hepatite crônica com acúmulo intracitoplasmático de cobre e degeneração hepatocelular difusa  
19 acentuada. Ainda, as alterações renais eram compatíveis com necrose tubular aguda  
20 hemoglobinúrica decorrente, possivelmente de crise hemolítica.

21

## 22 **DISCUSSÃO**

23           O diagnóstico da hepatite crônica associada ao cobre foi confirmado a partir da  
24 identificação dos grânulos intracitoplasmáticos de pigmento castanho-amarelado do mineral  
25 pela coloração de ácido rubeânico evidenciados em todas as amostras. As colorações especiais

1 de rodanina ou ácido rubeânico detectam a presença do Cobre ou proteínas de ligação ao  
2 mesmo, sendo em alguns casos detectar a distribuição acinar no parênquima hepático  
3 (DIRKSEN & FIETEN, 2017).

4 O cobre é um microelemento essencial para a vida, no entanto o excesso do mesmo  
5 pode sobrecarregar o armazenamento e as proteínas de transporte resultando em estresse  
6 oxidativo, morte e inflamação (WIJMENGA & KLOMP, 2004). Em cães, a doença pode  
7 ocorrer de forma aguda ou crônica. A forma aguda ocorre quando o animal ingere, ou em casos  
8 de administração acidental, grande quantidade do mineral, resultando em distúrbios  
9 gastrointestinais graves estando associados a propriedade cáustica do mineral. A forma crônica,  
10 mais comum, pode ocorrer a partir da ingestão de alimentos ricos em cobre, ou com excesso de  
11 sulfatos e baixos níveis de molibdênio, ainda como consequência a uma lesão hepática crônica  
12 grave ou por um defeito genético no metabolismo do cobre hepático (TWEDT, 1998;  
13 NEUMANN & DANNER, 2012). Os três cães do presente estudo tinham lesões hepáticas  
14 compatíveis com hepatites crônicas. Uma grande parte dos casos de hepatite crônica é  
15 considerada de origem idiopática. No entanto, muitos casos surgem devido a altas  
16 concentrações de cobre hepático que pode provocar lesões nas células maioritariamente  
17 oxidativas, que podem levar a, ou agravar, processos inflamatórios como a hepatite crônica,  
18 com eventual evolução para a cirrose. Existem métodos de diagnóstico que permitem saber se  
19 a concentração de cobre no fígado é excessiva. Estes métodos são invasivos e podem ser  
20 dispendiosos, pelo que raramente são realizados, mesmo quando é efetuada biópsia hepática.  
21 Desta forma, não é possível inferir de que forma a intoxicação ocorreu nos casos aqui relatados,  
22 já que as alterações macroscópicas, em especial dos animais necropsiados, podem ter sido a  
23 causa ou a consequência decorrente do acúmulo do mineral.

24 Contudo, com base no padrão histológico de distribuição hepática do acúmulo é  
25 possível sugerir a patogenia da intoxicação. Segundo FIGHERA & GRAÇA (2016), a

1 distribuição centrolobular está relacionada com distúrbios hereditários do metabolismo como  
2 já evidenciado na raça Bedlington Terriers e outras raças em que a causa hereditária foi  
3 confirmada (CULLEN & STALKER, 2016). Enquanto a distribuição periportal está  
4 relacionada a ingestão excessiva ou secundária a lesão hepática colestática (HOFFMANN et  
5 al., 2006). Devido ao aumento do estresse oxidativo, há comprometimento da glutathione e danos  
6 em ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, promovendo a apoptose dos hepatócitos. Sendo assim  
7 características comuns de serem encontradas na histologia são: esteatose microvesicular em  
8 hepatócitos danificados e renovação acelerada dos hepatócitos associada à necrose citolítica e  
9 apoptose (BOAL & ROSENZWEIG, 2009; SARKAR & ROBERTS, 2011). Apesar dessas  
10 informações não foi possível identificar o padrão de distribuição histológica nos três casos,  
11 devido perda acentuada da arquitetura decorrente da necrose e degeneração, e infiltrado  
12 inflamatório em espaços-porta. Alterações inflamatórias e fibróticas em estágio avançado  
13 dificultam a determinação da distribuição lobular (STRICKLAND et al., 2018). A presença de  
14 inflamação periportal dificulta o fluxo biliar nessa região, evidenciando a colestase  
15 (RODRIGUES et al., 2020). Em geral em regiões centrolobulares o acúmulo patológico do  
16 cobre se apresenta de forma mais grave. Podendo com o aumento dos níveis avançar para  
17 regiões mediozonais e periportais. Já o acúmulo periportal é considerado clinicamente  
18 irrelevante, por ser frequentemente inespecífico e envolver pequenas quantidades do mineral  
19 (WEBSTER et al., 2019). Watson (2017), sugere que essa diferenciação histológica do ponto  
20 de vista clínico pode ser dispensável, pois o cobre em excesso pode por si só agravar o quadro  
21 clínico. A interpretação destes dados fica limitada uma vez que não foi realizado exame de  
22 quantificação do cobre.

23 Cães podem tolerar quantidades de Cu relativamente altas, que a maioria das outras  
24 espécies não suportaria. A concentração hepática necessária para desencadear a hepatite no cão  
25 é desconhecida. Apesar disso as concentrações hepáticas quando excedem 1.000 µg/g de peso

1 seco, em geral começam a evidenciar danos hepáticos demonstrados pelo aumento da atividade  
2 da alanina aminotransferase e alterações morfológicas histopatológicas (WEBSTER et al.,  
3 2019). Invariavelmente ocorrem quando os níveis são >1500 µg/g. Entretanto não exclui a  
4 possibilidade de níveis inferiores serem patológicos (WATSON, 2017). O limite individual para  
5 lesão provavelmente é influenciado por fatores ambientais, fisiológicos e fatores genéticos  
6 (DIRKSEN & FIETEN, 2017). Desta forma, o exame histopatológico do tecido hepático é o  
7 método mais fiel para confirmar o acúmulo de cobre e a presença de hepatite (WEBSTER et  
8 al., 2019).

9           Quadro clínico incomum em cães intoxicados por cobre, porém frequente em ovinos,  
10 a necrose renal hemoglobinúrica está relacionado a ocorrência de hemólise. A suspeita é que  
11 essa hemólise é decorrente da liberação massiva do cobre dos hepatócitos para a circulação  
12 sanguínea devido a alguma condição de estresse onde ocorre então a transformação da  
13 hemoglobina em metemoglobina (FIGHERA & GRAÇA, 2016). O quadro clínico e os achados  
14 anatomopatológicos compatível com hemólise são caracterizados por apatia, icterícia,  
15 hemoglobinúria, esplenomegalia difusa, alterações na coloração do fígado e/ou dos rins,  
16 necrose zonal ou aleatória de hepatócitos com presença de cobre intracitoplasmático e  
17 degeneração e/ou necrose tubular renal associada à hemoglobina (WALSHE, 2013; DIRKSEN  
18 & FIETEN, 2017). Os achados são semelhantes aos encontrados nos exames macroscópicos de  
19 dois animais aqui descritos, sugerindo crise hemolítica.

20

## 21 **CONCLUSÃO**

22           Por fim, em nosso estudo, concluímos que a hepatite crônica associada ao cobre  
23 decorrente de origens distintas, é frequente e pode estar presente em um número maior de  
24 doenças hepáticas crônicas, já que muitas vezes não é realizado o exame anatomopatológico do  
25 fígado e/ou a quantificação do mesmo. Apesar disso, os dados se complementam e destacam a

1 importância do tema, uma vez que mostram um panorama amplo em relação aos achados em  
2 comparação com maioria da literatura, ensejando novos estudos retrospectivos e prospectivos  
3 para maior compreensão da intoxicação por parte de médicos veterinários clínicos e  
4 patologistas.

5

## 6 **ACKNOWLEDGEMENTS**

7 This study was financed partially by “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível  
8 Superior” (CAPES), Brazil – Finance Code 001. We thank the “Hospital de clínicas  
9 veterinárias da universidade” Federal de Pelotas (HCV-UFPEL), for sending the material for  
10 this study.

11

## 12 **DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST**

13 We have no conflict of interest to declare.

14

## 15 **AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

16 The authors also contributed to the manuscript.

17

## 18 **REFERÊNCIAS**

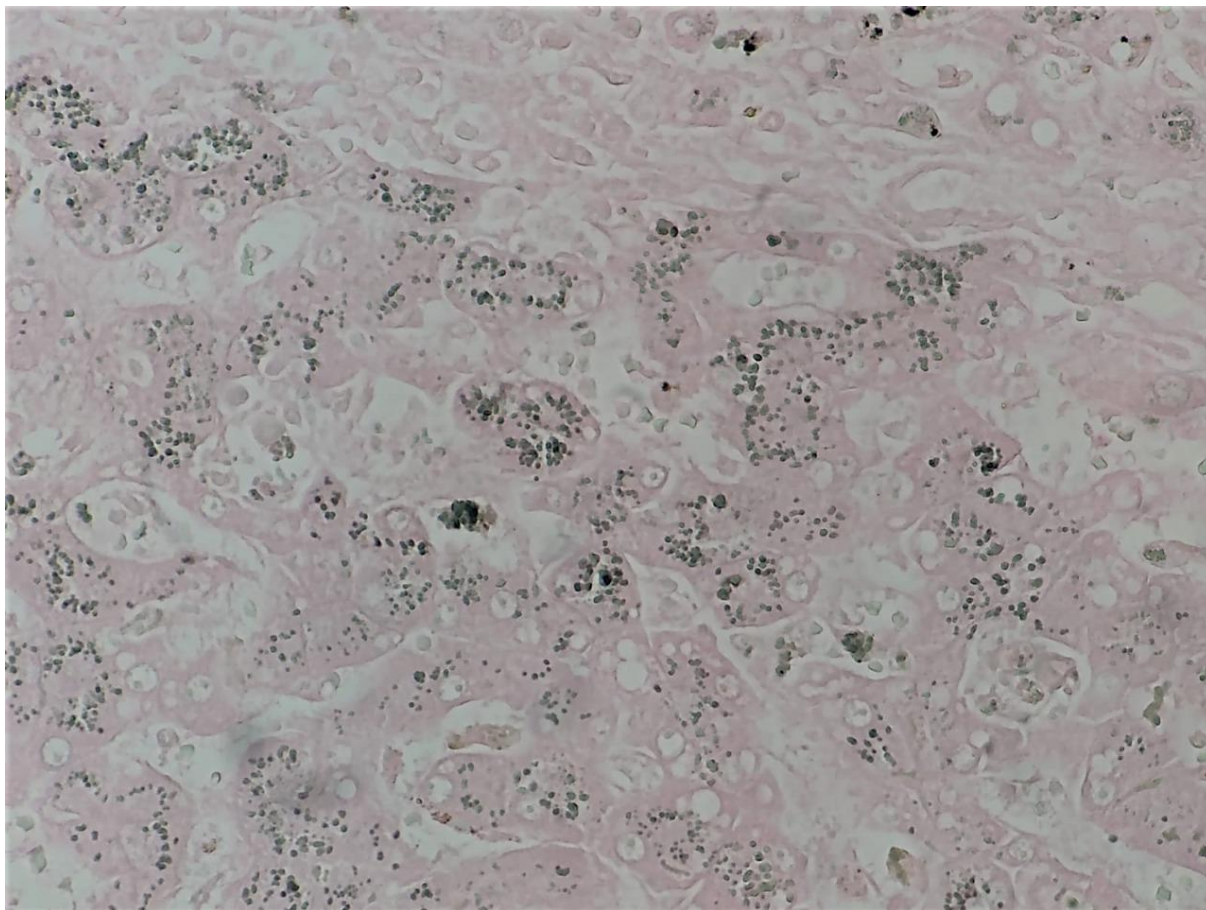
19 BOAL, A. K.; ROSENZWEIG, A. C. Structural biology of copper trafficking. **Chemical**  
20 **Reviews**, v. 109, n. 10, p. 4760–4779, 2009. Available from:  
21 <<https://doi.org/10.1021/cr900104z>>. Accessed: Nov. 15, 2022. doi:10.1021/cr900104z.

22 CULLEN, J.M. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino. In: MCGAVIN, M. D &  
23 ZACHARY, J. F. (Eds). **Bases da Patologia Veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Mosby  
24 Elsevier, 2009, pp.393-462.

25 CULLEN, J. M.; STALKER, M. J. Liver and Biliary System. In: JUBB, KENNEDY and  
26 PALMER'S. (Eds). **Pathology of Domestic Animals**. 6.ed. v.2. Elsevier, 2016, pp.258-352.

- 1 DIRKSEN, K.; FIETEN, H. Canine Copper-Associated Hepatitis. **Veterinary Clinics of North**  
2 **America - Small Animal Practice**, v. 47, n. 3, p. 631-644, 2017. Available from:  
3 <<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.011>>. Accessed: Nov. 16, 2022.  
4 doi:10.1016/j.cvsm.2016.11.011.
- 5 FIGHERA, R. A.; GRAÇA, D. L. Sistema Hematopoiético. In: SANTOS, R. L. & ALESSI, A.  
6 C. (Eds). **Patologia Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016, pp.311-406.
- 7 HOFFMANN, G. et al. Copper-Associated Chronic Hepatitis in Labrador Retrievers. **Journal**  
8 **of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 4, p. 856–861, 2006. Available from:  
9 <[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[856:cchilr\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[856:cchilr]2.0.co;2)>. Accessed: Nov. 17, 2022.  
10 doi:10.1892/0891-6640(2006)20[856:cchilr]2.0.co;2.
- 11 MCDOWELL, L. R. **Minerals in animal and human nutrition**. San Diego: Academic Press,  
12 1992. 524p.
- 13 NEUMANN, S.; DANNER, W. Reactive hepatitis in dogs. **Global Veterinaria**, v. 9, n. 4, p.  
14 454-459, 2012. Available from: <<https://doi.org/10.5829/idosi.gv.2012.9.4.653>>. Accessed:  
15 Dec. 27, 2022. doi:10.5829/idosi.gv.2012.9.4.653.
- 16 RODRIGUES, A. et al. Canine copper-associated hepatitis: A retrospective study of 17 clinical  
17 cases. **Open Veterinary Journal**, v. 10, n. 2, p. 128–134, 2020. Available from:  
18 <<https://doi.org/10.4314/ovj.v10i2.2>>. Accessed: Dec.10, 2022. doi:10.4314/ovj.v10i2.2.
- 19 SARKAR, B.; ROBERTS, E. A. The puzzle posed by COMMD1, a newly discovered protein  
20 binding Cu(ii). **Metallomics**, v. 3, n. 1, p. 20-27, 2011. Available from:  
21 <<https://doi.org/10.1039/c0mt00031k>>. Accessed: Dec. 12, 2022. doi:10.1039/c0mt00031k.
- 22 STRICKLAND, J. M. et al. Hepatic copper concentrations in 546 dogs (1982–2015). **Journal**  
23 **of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1943–1950, 2018. Available from:  
24 <<https://doi.org/10.1111/jvim.15308>>. Accessed: Dec. 14, 2022. doi:10.1111/jvim.15308.

- 1 TWEDT, D. C. Reactive hepatopathies and chronic hepatitis in the dog. **Vet Q**, v. 20, Suppl. 1,  
2 S46–S47, 1998. Available from: <<https://doi.org/10.1080/01652176.1998.10807405>>.  
3 Accessed: Dec. 20, 2022. doi:10.1080/01652176.1998.10807405.
- 4 VAN DE SLUIS, B. et al. Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning  
5 in a purebred dog population. **Human Molecular Genetics**, v. 11, n. 2, p. 165-73, 2002.  
6 Available from: <<https://doi.org/10.1093/hmg/11.2.165>>. Accessed: Dec. 12, 2022.  
7 doi:10.1093/hmg/11.2.165.
- 8 WALSH, J. M. The acute haemolytic syndrome in Wilson’s disease-a review of 22 patients.  
9 **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 106, n. 11, p. 1003–1008, 2013.  
10 Available from: <<https://doi.org/10.1093/qjmed/hct137>>. Accessed: Dec. 15, 2022.  
11 doi:10.1093/qjmed/hct137.
- 12 WATSON, P. 2017. Canine Breed-Specific Hepatopathies. **Veterinary Clinics of North**  
13 **America - Small Animal Practice**, v. 47, n. 3, p. 665–682, 2017. Available from:  
14 <<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.013>>. Accessed: Dec. 09, 2022.  
15 doi:10.1016/j.cvsm.2016.11.013.
- 16 WEBSTER, C. R. L. et al. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of  
17 chronic hepatitis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1173–1200,  
18 2019. Available from: <<https://doi.org/10.1111/jvim.15467>>. Accessed: Dec. 09, 2022.  
19 doi:10.1111/jvim.15467.
- 20 WIJMENGA, C. & KLUMP, L. W. J. Molecular regulation of copper excretion in the liver.  
21 **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, n. 1, p. 31–39, 2004. Available from:  
22 <<https://doi.org/10.1079/pns2003316>>. Accessed: Dec. 14, 2022 doi:10.1079/pns2003316



- 1
- 2 Figura 1- Fígado de cão, SRD fêmea de 1 ano de idade. No citoplasma dos hepatócitos e em
- 3 alguns canálculos pigmento castanho-amarelado ou avermelhado refringente dispostos de
- 4 forma difusa no ácino hepático. Coloração de ácido rubeânico.



### **3 Considerações Finais**

Nesta dissertação ficou demonstrada a importância da realização de exames de biopsia e necropsia para diagnóstico das patologias. Alterações anatomopatológicas geram muitas informações úteis e auxiliam para compreensão da patogenia de inúmeras doenças. É importante salientar que a resenha, o histórico e o diagnóstico presuntivo pode nos trazer informações que levam a tratamentos mais eficazes, bem como a evitar ou prevenir novos casos semelhantes. Estar ciente da casuística local é uma forma de estar atendo aos diagnósticos diferenciais mais prevalentes.

Por ser um órgão único, com diversas funções essenciais a vida dos animais, o fígado está sujeito aos efeitos deletérios do organismo. Então é fundamental que, como médicos veterinários, estejamos atentos aos sinais apresentados pelo mesmo. Diagnósticos precoces garantem um melhor desempenho do tratamento e maior chance de melhora do paciente. O desvio portossistêmico assim como a hepatite associada ao cobre, quando diagnóstico precoce, na maioria das vezes pode ser estabilizado ou mesmo revertido.

## Referências

- BERENT, A. C. & TOBIAS, K. M. Hepatic vascular anomalies. In: TOBIAS, K. M. & JOHNSTON, S. A. **Veterinary Surgery: Small Animal-E-BOOK**. 2 ed. St. Louis: Elsevier Health Sciences, 2013. p.95-96.
- BOAL, A. K.; ROSENZWEIG, A. C. Structural biology of copper trafficking. **Chemical Reviews**, v.109, n.10, p.4760–4779, 2009.
- BONNETT, B. N.; EGENVALL, A.; HEDHAMMAR, A.; OLSON, P. Mortality in over 350000 insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.46, n.3, p.105-120, 2005.
- BUNCH, S. E. & WATSON, P. J. Distúrbios hepatobiliares. In: NELSON, R. W. & COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4ed. São Paulo: Elsevier, 2010. p.542-578.
- COGLIATI, B.; ALOIA, T. P. A.; BOSCH, R. V.; ALVES, V. A. F.; HERNANDEZ-BLAZQUEZ, F. J.; DAGLI, M. L. Z. Identification of hepatic stem/progenitor cells in canine hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. **Veterinary and comparative oncology**, v.8, p. 121,2010.
- COGLIATI, B.; SILVA, R. D.; USHIKOSHI, W. S., Doenças hepáticas caninas. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de cães e gatos**. 1ed. Roca: Rio de Janeiro, 2015. p.1035-1043.
- CULLEN, J. M. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino. In: MCGAVIN, M. D & ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia Veterinária**. 4ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2009. p.393-462.
- 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**. 3ed. Missouri: Mosby, 2001. p.81-124.
- CULLEN, J. M. & STALKER, M. J. Liver and Biliary System. In: JUBB, KENNEDY & PALMER'S. **Pathology of Domestic Animals**. 6ed. v.2. Elsevier, 2016. p.258-352.
- DIRKSEN, K.; FIETEN, H. Canine Copper-Associated Hepatitis. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v.47, n.3, p.631-644, 2017.
- ETTINGER, S. J. & FELDMAN, E.C. **Medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, 2236p.
- FIGHERA, R. A. & GRAÇA, D. L. Sistema Hematopoiético. In: SANTOS, R. L. & ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. 2ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 311-406.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; SILVA, M. C.; BRUM, J. S.; GRAÇA, D. L., KOMMERS, G. D.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.4, p.223–230, 2008.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 4ed. São Paulo: Elsevier, 2014. p.1673-1716.

FURIAN, M.; MENEGHETTI, M. M.; MONTANHA, F. P. Carcinoma hepatocelular relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 16, 2011.

HOFFMANN, G.; VAN DEN INGH, T. S.; BODE, P.; ROTHUIZEN, J. Copper-Associated Chronic Hepatitis in Labrador Retrievers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 4, p. 856–861, jul. 2006.

HOFFMANN, G. Copper-Associated Liver Diseases. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 489-51, 2009.

JOHNSON, S. E. **Desvio Sanguíneo Portossistêmico: Consulta Veterinária em 5 minutos: Espécie Canina e Felina**. 3ed. São Paulo: Manole, 2008. p.340-341.

MCDOWELL, L. R. **Minerals in animal and human nutrition**. San Diego: Academic Press, 1992. 524p.

MENEZES, M. L. Anestesia para correção de shunt portossistêmico com anel de ameroide em cão. **Ciência Animal**, v. 31, n. 2, p. 184-191, 2021.

NEUMANN, S. & DANNER, W. Reactive hepatitis in dogs. **Global Veterinaria**, v. 9, n. 4, p. 454-459, 2012.

O'LEARY, C. A.; PARSLOW, A.; MALIK, R.; HUNT, G. B.; HURFORD, R. I.; TISDALL, P. L.; DUFFY, D. L. A herança de desvios portossistêmicos extra-hepáticos e concentrações elevadas de ácidos biliares em cães malteses. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, n. 1, p. 14-21, 2013.

PEIXOTO, P. V. & BARROS, C. S. L. A importância da necropsia em medicina veterinária. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 18, n. 3-4, p. 132-134, jul. 1998.

RODRIGUES, A.; LEAL, R. O.; GIROD, M.; DALLY, C.; GUERY, E.; GOMES, E.; HERNANDEZ, J. Canine copper-associated hepatitis: A retrospective study of 17 clinical cases. **Open Veterinary Journal**, v. 10, n. 2, p. 128–134, 2020.

RULAND, K.; FISCHER, A.; HARTMANN, K. Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 1, p. 57–64, 2010.

SARKAR, B. & ROBERTS, E. A. The puzzle posed by COMMD1, a newly discovered protein binding Cu(ii). **Metallomics**, v. 3, n. 1, p. 20-27, 2011.

SARTOR, R.; MAMPRIM, M. J. Hipertensão portal em cães: fisiopatologia e diagnóstico. **Veterinária e Zootecnia**, v. 21, n. 2, p. 215-228, 2014.

SHERDING, R. G. Diseases of the Liver and Biliary Tract. In: JOHNSON S.E. & SHERDING R.G. **Manual of Small Animal Practice**. 3ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2006. p.747-809.

STRICKLAND, J. M.; BUCHWEITZ, J. P.; SMEDLEY, R. C.; OLSTAD, K. J.; SCHULTZ, R. S.; OLIVER, N. B.; LANGLOIS, D. K. Hepatic copper concentrations in 546 dogs (1982–2015). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1943–1950, 2018.

STURGESS, K. Liver and biliary tract. In: **Pocket Handbook of Small Animal Medicine**. Ed. Boca Raton: CRC Press, 2012. p. 84–89.

SZATMÁRI, V.; ROTHUIZEN, J.; VOORHOUT, G. Standard planes for ultrasonographic examination of the portal system in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 5, p. 713-699, 2004.

TOBIAS, K. M.; ROHRBACH, B. W. Association of breed with the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: 2400 cases (1989-2002). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 223, p. 1636-1639, 2003.

TOBIAS, K. M. Help! My dog was diagnosed with a liver problem! Understanding common liver disorders in Yorkshire Terriers & other toy breeds. **Faculty Publications and Other Works - Small Animal Clinical Sciences**, p. 3-19, 2020.

TOSTES, R. & BANDARRA, E.P. Biopsia hepática em cães: relação entre qualidade da amostra e grau de conclusão do diagnóstico. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 5, p. 468-472, 2002.

TWEDT, D. C. Reactive hepatopathies and chronic hepatitis in the dog. **Vet Q**, v. 20, Suppl. 1, S46–S47, 1998.

VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; WINKLE, T. V.; CULLEN, J. M.; CHARLES, J. A.; DESMET, V. J. Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver: 2. Hepatocellular death, hepatitis and cirrhosis. **WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases Society of Comparative Hepathology**, p. 85-101, 2021.

VAN STRATEN, G.; LEEGWATER, P. A. J.; DE VRIES, M. Shunts portossistêmicos extra-hepáticos congênitos herdados em cairn terriers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 3, p. 321–400, 2005.

WALSHE, J. M. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease-a review of 22 patients. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 106, n. 11, p. 1003-1008, 2013.

WATSON, P. J. Chronic Hepatitis Therapy. In: BONAGURA, J. D. & TWEDT, D. C. **Kirk's Current Veterinary Therapy**. St Louis: Elsevier Saunders, 2014. p.583-588.

WATSON, P.J.; BUNCH, S.E. Doenças hepatobiliares no cão. In: NELSON, R.W. & COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 556-557.

WATSON, P. J. Canine Breed-Specific Hepatopathies. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 47, n. 3, p. 665–682, 2017.

WEBSTER, C. R. L.; CENTER, S. A.; CULLEN, J. M.; PENNING, D. G.; RICHTER, K. P.; TWEDT, D. C.; WATSON, P. J. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1173–1200, 2019.

WEBSTER, C. R. L.; Diagnóstico laboratorial de doenças hepatobiliares. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.2, cap. 141, p. 1348-1363.

WIJMENGA, C. & KLOMP, L. W. J. Molecular regulation of copper excretion in the liver. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, n. 1, p. 31–39, 2004.

WRIGLEY, R.; KONDE, L. J.; PARK, R. D.; LEBEL, J. L. Ultrasonographic diagnosis of portocaval shunts in: young dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 4, p. 421-424, 1987.

YAMAMOTO, L. K.; OCHI, P.; SUHETT, W. G.; CAZANGI, D.; MENDES, L. M. P.; PEREIRA-JUNIOR, O. C. M. Cirrose Hepática-Revisão Bibliográfica e Relato de Caso. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 1, n. 1, p. 8-14, 2014.