

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA HEPÁTICA AO
MODO-B, DÚPLEX E TRÍPLEX DOPPLER DE CÃES COM
SOBREPESO E OBESOS**

ALEXANDRA FREY BELOTTA

Botucatu – SP
2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA HEPÁTICA AO
MODO-B, DÚPLEX E TRÍPLEX DOPPLER DE CÃES COM
SOBREPESO E OBESOS**

ALEXANDRA FREY BELOTTA

Dissertação apresentada junto ao Programa
de Pós-Graduação em Biotecnologia
Animal para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Jaqueline
Mamprim
Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto
Teixeira

Botucatu – SP
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Belotta, Alexandra Frey.

Avaliação ultrassonográfica hepática ao modo-B, dúplex e tríplex Doppler de cães com sobrepeso e obesos / Alexandra Frey Belotta. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Maria Jaqueline Mamprim

Coorientador: Carlos Roberto Teixeira

Capes: 50501038

1. Cão - Doenças. 2. Doppler, Ultrassonografia. 3. Fígado - Doenças - Tratamento. 4. Doenças crônicas. 5. Obesidade.

Palavras-chave: Cão; Doppler; Fígado; Obesidade; Ultrassom.

Autora: Alexandra Frey Belotta

Título: Avaliação ultrassonográfica hepática ao modo-B, dúplex e tríplex Doppler de cães com sobrepeso e obesos

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Maria Jaqueline Mamprim

Presidente e orientadora

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof^ª. Dr^ª. Raquel Sartor Marcelino

Membro

Faculdade de Tecnologia (FATEC) em Radiologia

Prof^ª. Dr^ª. Alessandra Melchert

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Data da defesa: 9 de fevereiro de 2015.

“Podemos escolher recuar em direção à segurança
ou avançar em direção ao crescimento. A
opção pelo crescimento tem que ser
feita repetidas vezes. E o medo
tem que ser superado a
cada momento.”

(Abraham Maslow)

AGRADECIMENTOS

A toda minha família (Tia Susy, Tia Sandra, Vovó Cóia e Felipe) em especial aos meus pais, Sílvia e Celso, por possibilitarem que eu chegasse onde estou hoje e por acreditarem em mim, apoiando-me e incentivando-me sempre;

A minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Maria Jaqueline Mamprim, pela oportunidade proporcionada e pela imensa contribuição com sua experiência e conhecimentos em minha vida profissional;

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Carlos Roberto Teixeira, pelos ensinamentos compartilhados e pelo incentivo para que eu ingressasse na pós-graduação;

A Prof^a. Dr^a. Sheila Canevese Rahal e ao Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado por todas as sugestões realizadas para o enriquecimento deste trabalho;

A Prof^a. Dr^a. Alessandra Melchert por todo o auxílio concedido e por compartilhar os animais de experimentação;

A Prof^a. Dr^a. Raquel Sartor Marcelino por todas as sugestões e correções realizadas nesse trabalho e por ser exemplo profissional a ser seguido;

A Prof^a. Dr^a. Regina Kiomi Takahira e ao Laboratório Clínico Veterinário da FMVZ – UNESP – Botucatu pela disponibilidade de realização dos exames e auxílio nas dúvidas, sempre com gentileza;

Aos residentes, pós-graduandos e professores do Hospital Veterinário da FMVZ – UNESP – Botucatu, principalmente do Setor de Diagnóstico por Imagem, Clínica Médica de Pequenos Animais e Cirurgia de Pequenos Animais, por encaminhar os cães e ajudar na coleta dos exames laboratoriais. Sem eles, esse projeto não teria acontecido;

Aos amigos, colegas e funcionários do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, em especial ao Marcos e Maurício, pelos bons momentos

compartilhados, pessoais e profissionais, e pela ajuda na execução da parte experimental;

A todos os cães que tive o privilégio de atender e a seus proprietários pela colaboração com o experimento;

A Maria Aparecida Bragagnolo Ferraro por muitos dos cães cedidos ao experimento e pelo carinho;

Aos meus amigos Shayra Bonatelli, Letícia Inamassu, Cibely Sarto, Laís Melicio, Bianca Santarosa, Hugo Oliveira, Carolina Lechinski e Marcela Liebana pelos ótimos momentos compartilhados em Botucatu, por todo o apoio e amizade;

A todos os demais amigos que, mesmo com a distância física, sempre torceram por mim;

A meu namorado Felipe Guidolin pela paciência nos momentos difíceis, pelos bons momentos compartilhados, pelo amor e carinho sempre;

Ao CNPq e à FAPESP pelo apoio financeiro por meio da bolsa concedida.

Muito obrigada!!!

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1 - Distribuição das dimensões e ecogenicidade do fígado nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3), segundo a avaliação ultrassonográfica.....	31
Tabela 2 - Distribuição das características “atenuação posterior de feixe sonoro”, “perda parcial de definição da vascularização portal” e “estreitamento da vascularização” nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3), segundo a avaliação ultrassonográfica.	31
Tabela 3 - Média ($\pm$ desvio-padrão) do diâmetro da VP, área da VP, índice hepatorenal, V _{méd.VP} , ICP, VFVP e IRAH em cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3), avaliadas por ultrassonografia.....	31
Tabela 4 - Distribuição da morfologia da onda da veia hepática nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3), avaliadas segundo a ultrassonografia triplex Doppler.....	32
Tabela 5 - Distribuição da hiperlipidemia nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3).....	32
Tabela 6 - Mediana (valor mínimo - valor máximo) das atividades séricas da ALT, FA e GGT e dos níveis séricos de colesterol e triglicérides nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3).....	34

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2

- Figura 1 - (A) Imagem ultrassonográfica do fígado no plano sagital demonstrando hiperecogenicidade parenquimatosa e ecotextura micronodular difusa em cão obeso. (B) Imagem no plano transversal evidenciando a atenuação de feixe sonoro em região posterior do parênquima hepático (setas) em cão obeso com ecogenicidade elevada e hepatomegalia..... 29
- Figura 2 - Imagem ultrassonográfica hepática ao modo-B de (A) e (B) cães com sobrepeso apresentando vascularização portal claramente delimitada (setas) e (C) cão obeso, com hiperecogenicidade do parênquima e perda parcial da delimitação dos vasos portais..... 30
- Figura 3 - Imagem ultrassonográfica hepática no plano transversal direito, na altura do 11º espaço intercostal de (A) e (B) cães obesos com lúmen dos vasos visível ao modo-B. RDVP: ramo direito da veia porta; VCC: veia cava caudal; VH: veia hepática; VP: veia porta..... 30
- Figura 4 - (A) e (B) Imagens ultrassonográficas tríplex Doppler de cães com sobrepeso apresentando fluxo portal contínuo, com velocidades dentro da normalidade, próximas do valor médio obtido para o grupo. VP: veia porta..... 33
- Figura 5 - Imagens ultrassonográficas tríplex Doppler demonstram (A) índice de resistividade da artéria hepática em cão controle próximo do (B) IR em cão obeso. AH: artéria hepática..... 33
- Figura 6 - Imagem ultrassonográfica tríplex Doppler de (A) cão obeso com aspecto bifásico da onda da VH e (B) cão com sobrepeso com traçado espectral trifásico da VH. VH: veia hepática..... 33

LISTA DE ABREVIACÕES

A	Área
AH	Artéria hepática
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
D	Diâmetro
ECC	Escore de condição corporal
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamiltransferase
HU	Unidades Hounsfield
IGDH	Infiltração gordurosa difusa hepática
IPVP	Índice de pulsatilidade venoso portal
IR	Índice de resistividade
IRAH	Índice de resistividade da artéria hepática
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MHz	Megahertz
P	Peso
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada
VCC	Veia cava caudal
VFVP	Volume de fluxo na veia porta
VH	Veia hepática
V_{máx}.VP	Velocidade máxima da veia porta
V_{méd}.VP	Velocidade média da veia porta
V_{mín}.VP	Velocidade mínima da veia porta
VP	Veia porta

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
CAPÍTULO 1	
1. INTRODUÇÃO.....	02
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	04
2.1. Obesidade em cães.....	04
2.1.1. Síndrome metabólica.....	06
2.1.2. Mensuração da gordura corporal por técnicas de imagem.....	07
2.2. Hepatopatias decorrentes da obesidade.....	08
2.2.1. Diagnóstico das hepatopatias decorrentes da obesidade.....	10
2.2.2. Alterações laboratoriais.....	11
2.2.3. Alterações ultrassonográficas bidimensionais.....	12
2.2.4. Índice hepatorrenal.....	15
2.2.5. Alterações ultrassonográficas ao Doppler.....	16
CAPÍTULO 2	
TRABALHO CIENTÍFICO: A OBESIDADE PODE INFLUENCIAR OS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS HEPÁTICOS EM CÃES?.....	21
Resumo.....	23
Introdução.....	24
Materiais e métodos.....	25
Resultados.....	29
Discussão.....	35
Referências.....	43

CAPÍTULO 3

DISCUSSÃO GERAL.....	50
CONCLUSÕES GERAIS.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

BELOTTA, A.F. **Avaliação ultrassonográfica hepática ao modo-B, dúplex e tríplex Doppler de cães com sobrepeso e obesos.** Botucatu, 2015. 65p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O atendimento de cães com sobrepeso e obesos na rotina clínica de animais de companhia tem sido cada vez mais frequente. O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações hepáticas parenquimatosas e hemodinâmicas, por meio da ultrassonografia bidimensional e Doppler, em três grupos de cães com diferentes escores de condição corporal - G1 (peso ideal/controle), G2 (sobrepeso) e G3 (obesos) -, sem doenças hepáticas por outras causas de base. Houve correlação positiva entre o G3 e os seguintes fatores: aumento da ecogenicidade do parênquima hepático, aumento das dimensões hepáticas, hiperlipidemia, e morfologia anormal da onda da veia hepática (VH). Diferença significativa na velocidade média do fluxo portal ($V_{\text{méd.VP}}$) foi observada entre G1 ($17,23 \pm 3,7\text{cm/s}$) e G3 ($13,66 \pm 2,56\text{cm/s}$), no volume do fluxo portal (VFVP) entre G1 ($32,69 \pm 11,86\text{mL/min/kg}$) e G2 ($19,58 \pm 7,68\text{mL/min/kg}$) e entre G1 e G3 ($15,22 \pm 8\text{mL/min/kg}$), no índice hepatorrenal entre G2 ($1,1 \pm 0,29$) e G3 ($1,28 \pm 0,22$), nos níveis séricos de fosfatase alcalina (FA) entre G1 e G3, de gama glutamiltransferase (GGT) entre G1 e G2 e de colesterol entre G1 e os demais grupos. Não houve diferença significativa no índice de congestão portal (ICP), no índice de resistividade da artéria hepática (IRAH), no diâmetro e área da veia porta e nos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e triglicérides, entre os grupos. Concluiu-se que a obesidade pode levar ao desenvolvimento de alterações parenquimatosas e hemodinâmicas no fígado de cães.

Palavras chave: cão, Doppler, fígado, obesidade, ultrassom.

BELOTTA, A.F. **B-mode, duplex and triplex Doppler sonography of the liver in overweight and obese dogs.** Botucatu, 2015. 65p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Veterinary care of overweight and obese dogs in small animal clinical sciences has become increasingly common. The aim of the present study was to investigate, using two dimensional and Doppler sonography, parenchymal and hemodynamic changes in three groups of dogs, according to body score condition (G1, ideal body weight/control; G2, overweight; G3, obese), without hepatic diseases due to other causes. A positive correlation was found between G3 and the characteristics described below: increased liver echogenicity, hepatomegaly, hiperlipidemia and abnormal hepatic vein Doppler waveform pattern. There was statistical difference in the mean portal blood flow velocity between G1 ($17,23 \pm 3,7\text{cm/s}$) and G3 ($13,66 \pm 2,56\text{cm/s}$), in the portal blood flow between G1 ($32,69 \pm 11,86\text{mL/min/kg}$) and G2 ($19,58 \pm 7,68\text{mL/min/kg}$) and between G1 and G3 ($15,22 \pm 8\text{mL/min/kg}$), in the hepatorenal index between G2 ($1,1 \pm 0,29$) and G3 ($1,28 \pm 0,22$), in serum levels of alkaline phosphatase (ALP) between G1 and G3, in levels of gamma glutamyltranspeptidase (GGT) between G1 and G2 and in levels of cholesterol between G1 and the other groups. There was no statistical difference in the portal vein congestion index, hepatic artery resistance index, portal vein diameter and area and on serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and triglycerides between the groups. It was concluded that obesity may be responsible for the development of parenchymal and hemodynamic changes in dog's liver.

Key words: dog, Doppler, liver, obesity, sonography.

CAPÍTULO 1

Introdução e Revisão da Literatura

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública em escala global nos seres humanos (KOPELMAN, 2000). Atualmente, muitos pesquisadores sugerem que essa tendência esteja se refletindo nos animais de companhia, devido à incidência cada vez maior do ganho de peso em cães e gatos. Estudos realizados em diversos países estimam que o sobrepeso e a obesidade acometam em torno de 22 a 40% da população canina (MCGREEVY et al., 2005).

De acordo com Armstrong e Lund (1996), o aumento da incidência da obesidade nos cães é resultado da estreita relação entre os animais de estimação e os seres humanos – especialmente obesos e/ou idosos –, de sua maior participação na rotina familiar, tendo acesso a dietas com alta densidade energética, petiscos e guloseimas e da redução da atividade física.

Essa alta incidência tem alertado médicos veterinários, sendo o foco de diversos estudos, uma vez que o ganho de peso em excesso não apenas representa o acúmulo de tecido adiposo no corpo, como também está relacionado a importantes alterações metabólicas, endócrinas, ortopédicas, cardiorrespiratórias, urogenitais, neoplásicas e funcionais, como disfunções articulares, comprometimento respiratório, hipertensão, intolerância a exercícios, entre outros (ZORAN, 2010).

O acúmulo de gordura em indivíduos com sobrepeso e obesos pode ocorrer no tecido subcutâneo, ao redor dos órgãos, e no interior de órgãos sólidos (WAJCHENBERG, 2000). A infiltração gordurosa progressiva no fígado, sob a forma de vacúolos lipídicos no citoplasma dos hepatócitos, pode ocasionar esteatose hepática ou degeneração gordurosa (THOMSOM, 1990).

No homem, a infiltração gordurosa difusa hepática (IGDH) é a hepatopatia crônica de maior prevalência no mundo desenvolvido e está intimamente associada à obesidade e à síndrome metabólica (SCHWENZER, et al., 2009). Diversos estudos realizados concluíram que, devido ao aumento de volume dos hepatócitos, há estreitamento do lúmen dos sinusoidais hepáticos prejudicando a microcirculação (KARABULUT et al., 2004). Como consequência, ocorre isquemia hepática que pode induzir à esteatohepatite e fibrose, evoluir para cirrose, carcinoma hepatocelular e falência hepática; sendo a obesidade, portanto, reconhecida como uma das principais causas de infiltração gordurosa hepática e hepatopatia crônica (MISHRA e YOUNOSSI, 2007).

De acordo com Jones et al. (1997), cães obesos também são particularmente predispostos a desenvolver a IGDH como consequência de excessos dietéticos. Na medicina veterinária, em contrapartida, a maior parte das hepatopatias que acometem os cães, correlacionadas ou não à obesidade, permanece com etiologia não estabelecida, sem tratamento específico e com prognóstico impreciso (COSTA, 2008).

Embora a biopsia hepática seja necessária para a obtenção de um diagnóstico definitivo da doença, métodos de imagem tais como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, são amplamente empregados na espécie humana para caracterização e monitoramento da IGDH, como uma alternativa não invasiva (SCHWENZER et al., 2009). O exame ultrassonográfico hepático, convencional e Doppler, é o principal método utilizado por tratar-se de um exame bastante disponível e pouco oneroso (CHARATCHAROENWITTHAYA e LINDOR, 2007).

Em seres humanos, as alterações ultrassonográficas hemodinâmicas e parenquimatosas hepáticas decorrentes da obesidade estão bem estabelecidas. Na literatura veterinária, contudo, há poucas pesquisas relacionadas às lesões hepáticas secundárias à obesidade e especificamente aos métodos de diagnóstico por imagem, que podem ser utilizados como forma de caracterizar essas alterações em pequenos animais, de forma não invasiva. Entretanto, o índice de cães obesos está em ascensão e não se sabe ainda quais são as reais implicações que o ganho de peso pode ocasionar ao fígado desses animais, bem como a evolução que a infiltração gordurosa pode cursar.

Diante do exposto, a principal hipótese levantada no presente estudo é que cães obesos apresentam infiltração gordurosa hepática e essa exerce efeitos sobre o parênquima e vascularização do fígado. Portanto, o objetivo foi comparar os padrões de ecogenicidade e os parâmetros hemodinâmicos, obtidos por meio da ultrassonografia convencional e Doppler, entre cães com peso ideal, com sobrepeso e obesos.

O estudo foi realizado de acordo com os Princípios Éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FMVZ – UNESP, Botucatu/SP (protocolo nº98/2013).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Obesidade em cães

A obesidade, definida como o acúmulo excessivo de tecido adiposo no corpo, é a doença nutricional mais comum em cães (GROSSELIN et al., 2007). Nos últimos dez anos, estima-se que ao menos 33% dos cães encaminhados às clínicas veterinárias apresentem sobrepeso ou obesidade, e essa incidência aumenta do mesmo modo que a obesidade cresce na população humana (GERMAN, 2006).

Assim como nas demais espécies, o ganho de peso nos cães é resultado de um desequilíbrio entre as calorias consumidas e as calorias eliminadas (GERMAN, 2010). Embora o manejo dietético seja o principal aspecto de qualquer programa de perda de peso, na prática, muitas vezes, o sucesso não é obtido, uma vez que existem outros fatores predisponentes, como genética, idade, gênero, gonadectomia, raça e, principalmente, influências hormonais, que desempenham um importante papel no desenvolvimento da obesidade (GROSSELIN et al., 2007).

De acordo com Lund et al. (2006), cães adultos – com faixa etária entre seis e dez anos – e idosos são acometidos com maior frequência, por apresentarem redução da massa muscular e da taxa metabólica basal. Com relação ao gênero, a literatura relata maior prevalência em fêmeas e animais gonadectomizados e, no que diz respeito à raça, Labrador Retriever, Boxer, Cairn Terrier, Scottish Terrier, Shetland Sheepdog, Basset Hound, Cavalier King Charles Spaniel, Cocker Spaniel, Dachshund e Beagle são as mais predispostas (DIEZ e NGUYEN, 2006).

Apesar do grande interesse demonstrado por proprietários de animais de companhia com relação à obesidade, muitos não conseguem reconhecer que seu animal de estimação está com sobrepeso até que ele fique obeso (SINGH et al., 2002).

De acordo com Costa (2008), o mais simples diagnóstico da obesidade é realizado pela inspeção e palpação diretas. Animais com peso ideal apresentam costelas facilmente palpáveis e formato de ampolheta quando vistos de cima. Cães com depósitos de gordura evidentes em cada lado de inserção da cauda, com palpação do gradil costal dificultada e com perda da cintura a partir da última costela, são considerados com sobrepeso. Os obesos apresentam as mesmas características dos animais com sobrepeso, entretanto, além da perda de cintura, apresentam abdome abaulado a partir da última costela (LAFLAMME, 1997).

Uma grande preocupação no atendimento ao paciente obeso é com o expressivo risco de desenvolver outras doenças que reduzem a expectativa e qualidade de vida, que

podem ocorrer mesmo em cães com sobrepeso (KEALY et al., 2002). Algumas dessas doenças incluem afecções ortopédicas, cardiorrespiratórias, urinárias, reprodutivas, neoplásicas, endócrinas e a dislipidemia (GERMAN, 2006). Doenças endócrinas, como o diabetes mellitus, hipotireoidismo e hiperadrenocorticismo, são frequentemente associadas ao aumento da deposição de tecido adiposo intra-abdominal (BYERS et al., 2011).

Embora o hipotireoidismo seja comumente citado como importante causa de obesidade em cães, menos da metade dos cães acometidos pela enfermidade são obesos. Ademais, a prevalência da doença em cães é estimada em 0,2%, enquanto a proporção de cães obesos é muito maior (25-40%). Portanto, embora o hipotireoidismo deva ser sempre considerado, raramente é a causa da obesidade (GERMAN, 2006).

A diabetes mellitus tipo II ocorre em seres humanos, quando há um consumo excessivo de energia decorrente da obesidade abdominal, com redução da sensibilidade dos tecidos à insulina e consequente aumento das concentrações plasmáticas (DESPRÉS e LEMIEUX, 2006). Em estudo de revisão literária realizado por Verkest (2014), o autor concluiu que a diabetes mellitus tipo 2 é rara ou inexistente na espécie canina, ao contrário do que é observado em seres humanos e felinos, e, portanto, de maneira direta, a obesidade raramente leva a sinais clínicos evidentes de diabetes mellitus. Pode apenas predispor ao desenvolvimento de doenças, como a pancreatite crônica, resultando na doença indiretamente.

Os indivíduos com balanço energético positivo podem desenvolver a obesidade subcutânea, em que o tecido adiposo é considerado “saudável” ou, por fatores genéticos e má adaptação ao estresse, podem desenvolver a obesidade visceral, com disfunção do tecido adiposo. Nesse caso, ocorrem alterações no metabolismo dos ácidos graxos livres e na liberação de adipocinas, causando aumento da deposição de gordura epicárdica, nas células musculares e hepáticas, ocasionando uma infiltração gordurosa hepática mais severa e com disfunção em comparação à obesidade subcutânea (DESPREUX e LEMIEUX, 2006).

Na espécie humana, portanto, está esclarecido que as principais consequências da obesidade são influenciadas pelo acúmulo preferencial de tecido adiposo em depósitos viscerais, que atuam como potente órgão endócrino (WAJCHENBERG, 2000). Esse fenômeno, caracterizado como síndrome metabólica, é responsável por doenças cardiovasculares e resistência à insulina (BERGMAN et al., 2006).

2.1.1 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica na espécie humana é caracterizada, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, pela presença de dois ou mais dos seguintes fatores: aumento da circunferência abdominal, da pressão sanguínea, da glicemia e dos níveis séricos de triglicerídeos e redução da fração HDL do colesterol (GALASSI et al., 2006).

Essa afecção também é denominada de “síndrome da resistência à insulina” porque, com o consumo excessivo de energia e a deposição de ácidos graxos no fígado, os tecidos se tornam menos sensíveis à insulina, e as concentrações plasmáticas desse hormônio aumentam proporcionalmente ao índice de massa corporal, tanto no homem como na mulher. Portanto, a obesidade abdominal é considerada a principal responsável pela resistência à insulina e hiperinsulinemia (DESPRÉS e LEMIEUX, 2006). A IGDH foi considerada um excelente fator preditivo da síndrome metabólica por ser, juntamente com a obesidade e a hiperlipidemia, um achado inicial na doença, que precede a intolerância à glicose e a hipertensão (KOGISO et al., 2007).

Embora a síndrome metabólica não esteja totalmente esclarecida em cães com sobrepeso e obesos – em parte, devido a diferenças nos fatores de risco de doenças cardiovasculares e anormalidades lipídicas no sangue –, sabe-se que, assim como em seres humanos, há variações na secreção de adipocinas de acordo com os diferentes locais de armazenamento do tecido adiposo (ZORAN, 2010).

Verkest (2014) considera inapropriado o uso do termo “síndrome metabólica” para retratar a espécie canina porque, embora os cães desenvolvam os componentes da síndrome metabólica, não apresentam as principais consequências clínicas dessa síndrome em humanos, ou seja, as doenças coronarianas e a diabetes mellitus tipo 2. Bergman et al. (2006) entre outros pesquisadores, como Kabir et al. (2005) sugeriram, entretanto, a espécie canina como modelo para estudo da síndrome metabólica, por também apresentar variabilidade na distribuição da gordura visceral, com drenagem portal e importante semelhança genética com a espécie humana em comparação com animais de laboratório.

Diante dessa importância da quantificação da gordura visceral, métodos de diagnóstico por imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, são frequentemente utilizados na medicina para acessá-la (WAJCHENBERG, 2000). Embora exponha o paciente à radiação ionizante, a tomografia computadorizada é considerada um excelente método por permitir calcular o volume total de tecido adiposo e o volume de tecido adiposo visceral em cortes

transversais do abdome, com menor custo e com maior precisão em relação à ressonância magnética (HIROOKA et al., 2005).

2.1.2 Mensuração da gordura corporal por técnicas de imagem

Na literatura humana, estão descritas inúmeras técnicas ultrassonográficas para mensuração da gordura intra-abdominal. Kawasaki et al. (2007) verificaram correlação positiva entre a quantidade de gordura visceral e mensurações realizadas por ultrassom em região peri-renal. Hirooka et al. (2005) mensuraram o volume de gordura visceral, utilizando-se a espessura da superfície interna da musculatura abdominal à veia esplênica; em região umbilical, da superfície interna da musculatura abdominal à parede posterior da aorta; da camada de gordura da parede posterior do rim direito e da camada de gordura pré-peritoneal em região do processo xifoide. Os autores verificaram correlação positiva entre o volume de tecido adiposo obtido pela avaliação ultrassonográfica e pela mensuração por tomografia computadorizada.

Em cães, há apenas estudos que descrevem com sucesso o uso da ultrassonografia para mensuração da camada de gordura subcutânea em região lombar. Em um desses trabalhos, Wilkinson e McEwan (1991) observaram correlação positiva entre os valores das mensurações do tecido adiposo subcutâneo da terceira a quinta vértebras lombares e a gordura corporal total, obtida após eutanásia e extração do teor de gordura. Morooka et al. (2001), por outro lado, verificaram que as mensurações realizadas na porção superior do processo espinhoso da sexta e sétima vértebras lombares e primeira vértebra sacral foram mais adequadas, pois a profundidade e a área da camada de gordura dessas regiões apresentaram maior correlação com o grau de obesidade.

Seidell et al. (1990) concluíram que a RM apresentou valores absolutos menos precisos em relação à TC nas mensurações das áreas de tecido adiposo visceral do abdome de pessoas saudáveis. Entretanto, o método não alterou a classificação do grau de deposição de gordura dos indivíduos e a RM torna-se uma opção viável para pesquisas que utilizam a avaliação de gordura visceral em diferentes momentos, devido à ausência de exposição à radiação.

Há na literatura veterinária apenas um trabalho que descreve a avaliação da gordura visceral por TC em Beagles obesos e com peso ideal. Nele, Ishioka et al. (2005) padronizaram a técnica e concluíram que a faixa de atenuação de gordura que deve ser utilizada em cães, varia de -135 a -105HU, com cortes transversais entre a terceira e

quinta vértebra lombares, uma vez que se correlacionaram melhor com a real quantidade de gordura corporal nesses cães obtida pelo método de diluição de deutério óxido.

2.2 Hepatopatias decorrentes da obesidade

Indivíduos com sobrepeso e obesos estão predispostos ao desenvolvimento de diversas doenças secundárias ao acúmulo de gordura. Dentre elas, o interesse no estudo da IGDH no homem é crescente uma vez que a enfermidade, anteriormente caracterizada como condição benigna, atualmente é reconhecida como a principal causa de comorbidades e mortalidades associadas ao fígado (PAREKH e ANANIA, 2007).

Na espécie humana, a prevalência da IGDH foi claramente relacionada ao aumento de peso, acometendo aproximadamente 19% da população obesa e metade da população com obesidade mórbida. Em alguns países, como Estados Unidos, esses valores chegam a 75 e 100%, respectivamente (DIXON et al., 2001). No entanto, a distribuição do tecido adiposo também possui um importante papel no desenvolvimento da doença, pois pacientes com índice de massa corporal normal também foram diagnosticados com IGDH, devido ao acúmulo de gordura abdominal (RUDERMAN et al., 1998).

A maioria desses pacientes não apresenta sinais clínicos e tem parâmetros normais à avaliação física. Entretanto, em aproximadamente 20% desses obesos, a doença evolui para formas mais graves de hepatopatias (YOUNOSSI et al., 2002).

Os termos “esteatose hepática não-alcoólica” e “esteato-hepatite não-alcoólica” são utilizados na medicina humana para caracterizar a IGDH e sua evolução para hepatite crônica, respectivamente, devido aos achados histológicos que são semelhantes àqueles de pacientes com doença hepática induzida pelo álcool (LUDWIG et al., 1980). A enfermidade denominada “esteatose hepática não-alcoólica” engloba a esteatose hepática simples, considerada o estágio inicial da doença, de curso benigno, e os demais subtipos. Estes incluem as hepatopatias decorrentes, como a esteato-hepatite não-alcoólica, fibrose hepática avançada e cirrose (DIEHL e POORDAD, 2002).

Estudos recentes comprovaram que o desenvolvimento da doença ocorre devido ao fluxo excessivo de ácidos graxos livres oriundos de um tecido adiposo disfuncional ou resistente à insulina, causando deposição ectópica de gordura no fígado (CUSI, 2009).

De acordo com Karabulut et al. (2004), o fígado com esteatose apresenta 5% ou mais dos hepatócitos contendo triglicérides ao exame histológico e, nesse estágio da doença, de curso benigno, há apenas deposição dos triglicerídeos, sob a forma de gotículas, no interior do citoplasma dos hepatócitos. A infiltração por leucócitos polimorfonucleares caracteriza um quadro inflamatório denominado esteato-hepatite. A contínua lesão dos hepatócitos com aumento de seu tamanho causa estreitamento do lúmen dos sinusoidais hepáticos, prejudicando a microcirculação sinusoidal e levando à isquemia hepática e necrose (KARABULUT et al., 2004). A progressão da enfermidade é caracterizada pela liberação de grande parte dos lipídeos dos hepatócitos para o interstício, resultando em inflamação, injúrias às veias hepáticas, fibrose pericelular e perivenular, com importante danificação. Esse estágio de fibrose está associado a um pior prognóstico, manifestações clínicas de hipertensão portal e é mais susceptível a evoluir para cirrose, carcinoma hepatocelular e falência hepática (MISHRA e YOUNOSSI, 2007).

De acordo com Jones et al. (1997), o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos é uma das lesões mais comumente encontradas no exame histopatológico do fígado dos animais. Contudo, sua presença nem sempre indica um processo patológico.

Guillot et al. (2009) realizaram diagnóstico citológico de 72 cães encaminhados para o exame ultrassonográfico com suspeita de doença hepática, baseada em dados clinicopatológicos. Destes, apenas dois apresentaram esteatose hepática, representando menos de 3% dos animais com hepatopatias.

Warren-Smith et al. (2012), ao realizarem exame histológico do fígado de 371 cães com 15 diferentes diagnósticos de lesões hepáticas, verificaram que 5% dos cães apresentaram infiltração gordurosa hepática, o que correspondia a 17 animais.

Sartor (2012), por outro lado, detectou degeneração gordurosa hepática em aproximadamente 12% dos cães utilizados em seu experimento, que correlacionou alterações ultrassonográficas bidimensionais e Doppler com o exame histopatológico de 41 cães com doenças hepáticas difusas.

Entretanto, esses estudos não trouxeram informações que pudessem associar a IGDH especificamente ao sobrepeso ou obesidade e incluíram apenas animais que apresentaram sintomatologia clínica de hepatopatia, o que poderia justificar o baixo número de animais acometidos.

A IGDH não é, obviamente, uma doença específica e pode ocorrer como sequela de uma variedade de perturbações do metabolismo normal. Causas e síndromes de

degeneração gordurosa em animais incluem toxemia, cetose em ruminantes durante a prenhez ou lactação, anorexia em felinos obesos e distúrbios endócrinos como diabetes mellitus e hipotireoidismo. Causas dietéticas de IGDH incluem excessos dietéticos simples em animais monogástricos, como uma dieta com níveis de gordura e colesterol altos (MACLACHLAN e CULLEN, 1998; CULLEN, 2009).

Kabir et al. (2005) utilizaram cães alimentados com gordura como modelo experimental e confirmaram a “teoria portal”, em que a posição anatômica do depósito de adipócitos viscerais apresenta drenagem portal, ou seja, para o interior do fígado. Desse modo, o aumento da atividade lipolítica do tecido adiposo visceral leva ao aumento da deposição de ácidos graxos livres no fígado, ocasionando IGDH e resistência hepática à insulina. Portanto, cães obesos também são particularmente predispostos a desenvolver esteatose hepática como consequência de excessos dietéticos.

Assim como na espécie humana, de acordo com MacLachlan e Cullen (1998), o acúmulo progressivo de lipídeos no interior dos hepatócitos pode resultar facilmente em necrose, que consequentemente atrai células inflamatórias para o fígado, provocando inflamação local e evoluindo para hepatite.

Embora a progressão da IGDH em cães possa ser semelhante à evolução no homem, não há estudos que confirmem que a doença evolua para os estágios terminais da doença e se o tempo de vida desses animais é suficiente para que essa progressão ocorra. Ademais, a manifestação clínica da doença em animais obesos é frequentemente relatada como consequência de restrições dietéticas, particularmente na espécie felina (MACLACHLAN e CULEN, 1998).

2.3 Diagnóstico das hepatopatias decorrentes da obesidade

A avaliação histológica de fragmento obtido por biópsia hepática constitui o único método capaz de fornecer o diagnóstico definitivo da IGDH. Contudo, está associada a riscos, custo elevado e erros de amostragem, sendo de uso limitado em pacientes assintomáticos (MISHRA e YOUNOSSI, 2007). Ademais, não existe ainda um tratamento completamente eficaz para a IGDH, tornando-se necessário, portanto, o uso de métodos diagnósticos não-invasivos, de alta sensibilidade e especificidade (SANYAL, 2002).

Diversas modalidades de diagnóstico por imagem, como a ultrassonografia, TC e RM, permitiram a detecção da presença de gordura no fígado de pacientes humanos

(SCHWENZER et al., 2009). Na medicina veterinária, o escaneamento com a TC e RM necessita da sedação ou anestesia geral do animal para garantir sua imobilidade. O ultrassom, nesse caso, torna-se mais vantajoso porque, além de permitir a avaliação do animal acordado, possibilita o estudo da fluxometria dos vasos pela modalidade Doppler (HERBAY et al., 2000). Mesmo na espécie humana, o exame ultrassonográfico tem sido o método mais utilizado para avaliação hepática de pacientes obesos na rotina clínica médica, devido às inúmeras vantagens e baixo custo (ALMEIDA et al., 2008).

Os exames bioquímicos são fundamentais no reconhecimento de processos fisiopatológicos envolvendo o fígado e na identificação da síndrome metabólica, estritamente relacionada à IGDH e à obesidade canina (TRIBUDDHARATANA et al., 2011). A combinação dos biomarcadores sorológicos e das modalidades radiológicas permitirá, no futuro, um melhor acesso diagnóstico para pacientes com IGDH e possivelmente substituirão a necessidade de biopsia hepática na maior parte dos pacientes (MISHRA e YOUNOSSI, 2007).

2.3.1 Alterações laboratoriais

Modificações no metabolismo de lipoproteínas e carboidratos, assim como disfunção renal e hepática, decorrentes da deposição de tecido adiposo nos órgãos viscerais são as principais alterações bioquímicas observadas nos estágios iniciais do desenvolvimento da obesidade (BLAHA et al., 2008). Contudo, existem ainda poucas informações referentes à frequência e magnitude desses achados nos cães (BRUNETTO et al., 2011).

O aumento significativo de triglicérides e colesterol plasmático foi observado em cães obesos por diversos autores (BAILACHE et al., 2003; JEUSETTE et al., 2005; BRUNETTO et al., 2011). Xenoulis e Steiner (2008) sugerem que essa condição seja cada vez mais reconhecida como importante alteração clínica responsável pelo desenvolvimento de doenças oculares, pancreatite, mucocoele de vesícula biliar e hepatopatia vacuolar.

Diversos estudos demonstraram estreita correlação entre a dislipidemia, obesidade visceral e a IGDH. Alterações bioquímicas frequentemente observadas em indivíduos com IGDH incluem aumento discreto ou moderado dos níveis de enzimas hepáticas (Chen et al., 2008). As enzimas ALT e GGT apresentam maior especificidade para o tecido hepático e o aumento da atividade da ALT, particularmente, demonstrou importante correlação com o conteúdo de gordura presente no fígado. No homem,

portanto, a enzima ALT é utilizada com eficácia como marcador para a esteatose hepática em estudos epidemiológicos, desde que um histórico detalhado do paciente exclua outras causas do aumento de sua atividade, como o uso de medicações hepatotóxicas e doenças hepáticas virais e auto-imunes (SCHINDHELM et al., 2006). Em pacientes humanos, a redução do índice de massa corporal pôde ser diretamente correlacionada com a melhora dos níveis de atividade da ALT (KOGISO et al., 2007).

De acordo com Charatcharoenwitthaya e Lindor (2007), evidências de imagem compatíveis com IGDH, combinadas com elevação das aminotransferases como marcador de alteração hepática inflamatória, podem ser utilizadas como diagnóstico presuntivo da doença, na ausência da biopsia hepática.

Estudos disponíveis na literatura veterinária demonstram aumento dos níveis séricos de glicose, colesterol total, triglicérides, fração LDL do colesterol e da atividade da enzima FA e redução dos níveis de ureia e creatinina em beagles com sobrepeso e obesos, em comparação com beagles magros e com ECC ideal (YAMKA et al., 2006). Tribuddharatana et al. (2011), ao comparar os exames bioquímicos entre 31 cães obesos e 31 cães magros, com peso ideal ou com sobrepeso, observaram aumento significativo dos valores médios de glicose, colesterol total, frações LDL e HDL do colesterol, triglicérides, ALT, FA e GGT. Devido aos resultados obtidos, o autor afirma que, diante da disponibilidade dos exames bioquímicos das enzimas ALT e GGT em grande parte dos laboratórios, a baixo custo, a mensuração de suas atividades apresenta excelente custo-benefício para o reconhecimento do envolvimento hepático na síndrome metabólica.

2.3.2 Alterações ultrassonográficas bidimensionais

A ultrassonografia abdominal é amplamente utilizada com eficácia no diagnóstico de pacientes portadores de IGDH assintomáticos e com enzimas hepáticas incidentalmente elevadas. Apresenta algumas limitações, entretanto, como a baixa acurácia na detecção de quantidades inferiores de esteatose hepática, no diagnóstico da esteato-hepatite e na graduação da fibrose hepática (CHARATCHAROENWITTHAYA e LINDOR, 2007). Além da detecção da IGDH, os achados ultrassonográficos de indivíduos obesos sem sintomatologia clínica correlacionaram-se positiva e significativamente com a quantidade de gordura visceral e a síndrome metabólica (HAMAGUCHI et al., 2007).

As alterações ultrassonográficas são detectadas quando a infiltração de gordura ocupa mais do que 15 a 20% do parênquima hepático (LUPSOR e BADEA, 2005). A observação de alguns parâmetros, como ecogenicidade difusamente elevada, atenuação posterior de feixe sonoro, má-delimitação ou ausência de delimitação do diafragma, hiperecogenicidade do tecido hepático em comparação com o tecido renal e má-definição da vascularização do parênquima hepático, permitiram o diagnóstico da IGDH com sensibilidade e especificidade de até 93% e 100%, respectivamente (SAVERYMUTTU et al., 1986; HAMAGUCHI et al., 2007).

Estudos mais recentes, entretanto, questionam o real desempenho da ultrassonografia no diagnóstico da esteatose, particularmente em indivíduos com obesidade severa, devido às espessas camadas de tecido adiposo entremeadas ao subcutâneo, que levam a uma qualidade inferior de imagem (ALMEIDA et al., 2008). A variabilidade de interpretação dos achados por diferentes radiologistas e a redução da sensibilidade diagnóstica quando há quantidades inferiores de infiltração gordurosa, são outros fatores que podem interferir negativamente no resultado do exame (SCHWENZER et al., 2009).

De qualquer modo, é de consenso, entre a maioria dos autores, que a ultrassonografia apresenta nível de sensibilidade satisfatória para o diagnóstico da esteatose hepática, embora não forneça informações quantitativas fidedignas (LUPSOR e BADEA, 2005; HAMAGUCHI et al., 2007).

Em casos de infiltração gordurosa moderada a severa, a hiperecogenicidade do fígado ocorre devido ao aumento da refletividade do parênquima pelo acúmulo intracelular de inclusões de gordura, podendo levar à perda de definição da parede dos vasos portais (SCHWENZER et al., 2009). A capacidade reduzida de penetração do feixe sonoro no tecido hepático, levando à atenuação posterior e à perda da definição do diafragma também são características importantes da doença. Outros achados incluem dimensões aumentadas do fígado e visibilização reduzida dos ramos portais e da veia hepática, por causa da compressão exercida pela gordura do parênquima (CHARATCHAROENWITTHAYA e LINDOR, 2007).

Assy et al. (2000) classificaram qualitativamente a IGDH, de acordo com a quantidade de gordura baseada nos achados ultrassonográficos em:

- Discreta: leve aumento de ecogenicidade do parênquima hepático; diafragma e bordas dos vasos intra-hepáticos visibilizados normalmente;

- Moderada: moderado aumento da ecogenicidade do parênquima hepático; visibilização parcialmente prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma;
- Severa: acentuado aumento da ecogenicidade do parênquima hepático e ausência de visibilização do diafragma posterior.

Poucos estudos até o momento avaliaram a eficácia do exame ultrassonográfico na distinção entre IGDH e esteato-hepatite. Saadeh et al. (2002) afirmou que as alterações histológicas que separam a simples esteatose da esteato-hepatite, no paciente humano, não levam a modificações que possam ser detectadas mesmo pelas mais avançadas técnicas radiológicas de imagem. Contudo, alguns anos após, Moriyasu et al. (2005) verificaram menor intensidade de contraste do parênquima hepático na esteato-hepatite após injeção intravenosa de contraste por microbolhas. Oliva et al. (2006) relataram maior comprimento do fígado e aumento da taxa lobo caudado – lobo direito em indivíduos com esteato-hepatite em comparação com aqueles com esteatose hepática simples, à avaliação por TC.

De acordo com Browning (2009), que realizou revisão literária dos mais recentes estudos que comparam esses subtipos de infiltração gordurosa com métodos de imagem, a elastografia transiente consiste em tecnologia inovadora para a detecção da fibrose hepática. Entretanto, tem como limitação a redução de sua sensibilidade em indivíduos com grande quantidade de gordura.

A ecogenicidade difusamente elevada do fígado, portanto, não é específica da IGDH; a fibrose hepática também pode aumentar a ecogenicidade do fígado em um grau similar ao acúmulo de gordura (HUI e FARRELL, 2003). Desse modo, muitos autores questionam se é possível distinguir a fibrose da esteatose com uso da ultrassonografia, uma vez que podem ocorrer concomitantemente (BORGES, 2010). Alguns deles sugeriram que não é possível distingui-las (SCHWENZER et al., 2009). Outros estudos, contudo, permitiram a visibilização, em casos de fibrose avançada, do aumento grosseiro dos ecos, sem atenuação posterior de feixe sonoro, concluindo que é possível diferenciá-las (LA MURA et al., 2006). Em cães também pôde ser observado que, nos casos em que o aumento da ecogenicidade foi acompanhado por uma ecotextura heterogênea, comumente a fibrose esteve presente (MAMPRIM, 1999).

Costa (2008) realizou exame ultrassonográfico e biopsia hepática de 14 cadelas submetidas a programa de ganho de peso e não detectou alterações ultrassonográficas hepáticas bidimensionais durante o período de engorda e no período de manutenção, em

que as cadelas apresentaram-se com sobrepeso ou obesas por 30 dias. Na avaliação histológica, também não foram visibilizadas inclusões de gordura nos hepatócitos ou necrose em decorrência da obesidade, com menor lesão do fígado, provavelmente devido ao curto período de tempo em que os animais foram mantidos em sobrepeso ou obesidade, de acordo com o autor.

2.3.3 Índice hepatorenal

A principal característica ultrassonográfica do fígado gorduroso é a hiperecogenicidade do parênquima. Uma vez que não exista uma ecogenicidade absoluta que indique especificamente tratar-se de um fígado com acúmulo intracelular difuso de inclusões de gordura, a comparação é realizada com outras estruturas viscerais que não demonstrem infiltração de gordura no parênquima ao ultrassom, como os rins ou o baço (OSAWA e MORI, 1996; MANCINI et al., 2009). A avaliação da ecogenicidade hepática, contudo, depende da interpretação subjetiva do ultrassonografista. Como forma de reduzir essa subjetividade, WEBB et al. (2009) passaram a utilizar o índice hepato-renal para classificar a ecogenicidade hepática em pacientes humanos com IGDH, principalmente em casos de infiltração gordurosa discreta, em que a classificação pode ser difícil sem um método computadorizado.

De acordo com Osawa e Mori (1996), o histograma - uma representação gráfica da intensidade de ecos capaz de mensurar o nível de brilho de uma área selecionada - pode ser utilizado para quantificar o contraste hepatorenal. Em pacientes humanos, o índice é calculado por meio da razão entre a média da intensidade de ecos na região de interesse do parênquima hepático e a média na região de interesse do parênquima renal, em imagem adquirida pelo exame ultrassonográfico (WEBB et al., 2009). A única limitação do índice hepatorenal está relacionada à presença concomitante de doença renal, pois diversas nefropatias podem levar à hiperecogenicidade da córtex renal. A comparação da ecogenicidade entre rins e fígado deve ser realizada quando o nível sérico de creatinina está dentro dos parâmetros de normalidade e doença renal é excluída por meio de sinais clínicos e laboratoriais (MANCINI et al., 2009).

Webb et al. (2009) concluíram que o índice hepatorenal é um método sensível, não-invasivo, utilizado para quantificar a IGDH mesmo em quantidades inferiores de inclusões de gordura, e que 1,49 foi o valor de corte que permitiu prever a esteatose quando mais de 5% do parênquima hepático estava acometido. Borges (2010) também observou boa correlação entre o índice e o grau de esteatose ao exame histológico, em

pacientes humanos. Em seu estudo, valores superiores a 1,24 puderam prever a presença de infiltrado gorduroso por meio da ultrassonografia.

Há na literatura veterinária alguns estudos confirmando a eficácia da técnica do histograma como forma de avaliar a ecogenicidade e heterogeneidade de parênquima, principalmente no que diz respeito às alterações difusas hepáticas.

Sartor (2012) utilizou o método do histograma para caracterizar a degeneração gordurosa hepática e hepatite crônica em cães, com diagnóstico realizado pelo exame histopatológico e observou que, em ambas as alterações, houve aumento quantitativo de ecogenicidade do parênquima. Entretanto, o aumento da heterogeneidade do parênquima pôde ser identificado apenas nos animais com hepatite crônica.

Ivancic e Mai (2008) compararam qualitativa e quantitativamente a ecogenicidade da cortical renal em relação à do fígado em cães saudáveis. Apesar de o índice hepato-renal não ter sido calculado, os autores verificaram que a cortical do rim apresentou-se levemente hiperecogênica em relação ao fígado, em cães normais.

Embora haja estudos demonstrando a eficácia do histograma na avaliação ultrassonográfica hepática, em cães, não existem pesquisas especificamente relacionadas ao índice hepatorenal nessa espécie, considerado importante ferramenta para a predição da IGDH no paciente humano.

2.3.4 Alterações ultrassonográficas ao Doppler

Em determinados distúrbios vasculares hepáticos, alterações laboratoriais e radiográficas podem ser inespecíficas e a ultrassonografia bidimensional apenas permite a distinção entre a arquitetura normal e alterada do parênquima. Nesse caso, o recurso Doppler ajuda a reconhecer o padrão normal do traçado de cada vaso e a distinguir a vascularização anormal do órgão em estudo (CARVALHO e TANNOUZ, 2009). O uso da ferramenta Doppler associada à ultrassonografia convencional permite, desse modo, o acesso aos parâmetros hemodinâmicos hepáticos e expande a aplicação clínica do exame ultrassonográfico (MACHADO et al., 2004).

Na Medicina Veterinária, o uso da tecnologia Doppler iniciou-se no final dos anos 80 e, embora diversas pesquisas tenham sido realizadas a partir desse momento, há a necessidade de mais estudos que possam auxiliar no diagnóstico de afecções, cujo comportamento vascular possa ser característico, ou até mesmo forneça informações complementares que tornem os diagnósticos mais precisos (CARVALHO E TANNOUZ, 2009).

Na avaliação hepática do paciente obeso, a ultrassonografia Doppler aumenta a sensibilidade diagnóstica ao ser associada à ultrassonografia modo-B através do acesso ao fluxo sanguíneo da vascularização hepática e portal. Conforme ocorre a progressão da IGDH, o fluxo sanguíneo hepático é prejudicado como consequência da obliteração da veia hepática (MOHAMMADI et al., 2011).

Existem, de fato, inúmeros estudos que demonstram alterações no índice de resistividade da artéria hepática, no traçado espectral do fluxo da veia hepática e na velocidade do fluxo sanguíneo da veia porta, em consequência da infiltração gordurosa no fígado (BROWNING, 2010). Essas alterações são decorrentes do aumento de volume dos hepatócitos contendo triglicérides e distensibilidade limitada da cápsula hepática, que levam à compressão dos sinusóides hepáticos, prejudicando a microcirculação do fígado, em casos de IGDH (KARABULUT et al., 2004).

Diversos pesquisadores, como Mohammadi et al. (2011), estudaram as características dos fluxos dos vasos hepáticos com o uso da ultrassonografia Doppler no paciente obeso. Grande parte dos experimentos é conduzida em seres humanos e pouco se sabe sobre o efeito da IGDH sobre a vascularização hepática dos animais de companhia, particularmente dos cães.

O traçado espectral característico da veia hepática, em cães, é trifásico e consiste em picos sistólico e diastólico anterógrados, separados por curta fase de fluxo retrógrado e seguidos por um pequeno pico sistólico reverso, semelhante à veia hepática humana (HERBAY et al., 2001; MAMPRIM, 2009).

Carvalho et al. (2012) avaliaram o padrão de onda da veia hepática em 15 cães obesos, com infiltração gordurosa hepática diagnosticada no ultrassom e sem endocrinopatias, doenças cardíacas e/ou hepatopatias crônicas associadas e em 10 cães saudáveis, e verificou diferença significativa entre os dois grupos: cães obesos com infiltração gordurosa hepática moderada a grave apresentaram traçados com morfologia de onda Doppler anormais (40% trifásica, 34% bifásica e 26% monofásica) em relação aos animais controle (70% trifásica e 30% bifásica).

Em pesquisas realizadas com seres humanos portadores de IGDH relacionada ou não à obesidade, a morfologia anormal da onda da VH também pôde ser observada (DIETRICH et al., 1998; KARABULUT et al., 2004; OGUZKURT et al., 2005; MOHAMMADINIA et al., 2010; BORGES et al., 2011; MOHAMMADI et al., 2011).

Em seu estudo, Karabulut et al. (2004) verificaram morfologia trifásica da veia hepática em 55% dos pacientes, bifásica em 26% e monofásica em 19%, enquanto 99%

do grupo controle apresentou traçado trifásico e 1% bifásico. De acordo com o autor, o volume da massa celular hepática na infiltração gordurosa leva à compressão e redução da complacência venosa intra-hepática, reduzindo a pulsatilidade da veia hepática, passando do padrão pulsátil trifásico, para bifásico, ou ainda ao fluxo monofásico.

Segundo Mohammadinia et al. (2010), a maior porcentagem dos pacientes que apresentou padrão monofásico da VH correlacionou-se à IGDH severa, à avaliação histológica, à medida que a maioria dos traçados bifásicos pôde ser associada à IGDH moderada. Na IGDH discreta, houve prevalência do traçado normal da VH.

Borges et al. (2011) avaliaram a morfologia da onda da veia hepática direita em pacientes com diferentes graus de esteatose, classificados por biopsia. Observaram que 43,8% dos pacientes com esteatose discreta apresentaram alteração do traçado espectral, sendo 31,3% monofásico e 12,5% bifásico, o que sugere que nos indivíduos obesos, em que não sejam observadas alterações ultrassonográficas bidimensionais, devido à baixa quantidade de gordura depositada nos hepatócitos, o traçado anormal possa sugerir a presença do infiltrado gorduroso.

De acordo com Dietrich et al. (1998), a deposição de gordura intra-hepática e a fibrose parenquimatosa são as principais causas do padrão de fluxo monofásico da veia hepática, embora esse fluxo também possa ocorrer em pacientes com cirrose e metástase hepática. Uma vez que o fluxo das veias hepáticas refletem alterações de fluxo sanguíneo das câmaras cardíacas direitas durante o ciclo cardíaco, a regurgitação de válvula tricúspide também pode levar a alterações de morfologia da onda da veia hepática (HERBAY et al., 2001).

Com relação ao diâmetro da veia hepática e suas ramificações, Karabulut et al. (2004) não observaram alterações em suas mensurações nos pacientes obesos e nos pacientes do grupo controle.

Aproximadamente dois terços do fluxo sanguíneo hepático total são fornecidos pela veia porta, enquanto o restante é suprido pela artéria hepática (LAMB et al., 1999). O cálculo do volume do fluxo da veia porta (VFVP), portanto, é de grande importância clínica, uma vez que é frequentemente alterado em condições patológicas, como nas hepatopatias crônicas e na cirrose hepática (SUGIMOTO et al., 2002). De acordo com Kantrowitz et al. (1989), o VFVP pode ser calculado por:

$$\text{VFVP (mL/min/kg)} = \frac{\text{Vméd. VP} \times A}{P}$$

O fluxo venoso portal em indivíduos sadios, tanto em cães como em humanos, é comumente descrito como contínuo, com leve pulsatilidade decorrente do ritmo do ciclo cardíaco. Em seres humanos, o índice de pulsatilidade venoso portal (IPVP) pode ser obtido como forma de quantificar o grau de pulsatilidade na veia porta, através da velocidade máxima (Vmáx.VP) e mínima (Vmín.VP) da veia porta (BALCI et al., 2007):

$$IPVP = \frac{Vmáx.VP - Vmín.VP}{Vmáx.VP}$$

Em cães, esse índice não é rotineiramente utilizado e seu valor de normalidade não foi padronizado, conforme realizado em humanos, cujo valor médio calculado em indivíduos adultos sadios foi 0,48 (GALLIX et al., 1997).

Diversos estudos verificaram redução da velocidade média do fluxo da veia porta (Vméd.VP) e da pulsatilidade venosa portal, com redução do IPVP de pessoas com IGDH, em relação ao grupo controle (BALCI et al., 2007; ERDOGMUS et al., 2008; SOLHJOO et al., 2011). Solhjoo et al. (2011) sugeriram que, em indivíduos obesos, esses índices foram significativamente menores devido à complacência vascular prejudicada pela deposição de gordura nos hepatócitos.

O índice de congestão portal (ICP) tem sido utilizado, no homem, na avaliação hemodinâmica do sistema venoso portal em diferentes doenças hepáticas (SHIH et al., 2006). De acordo com Moriyasu et al. (1986), a importância da mensuração desse índice consiste no fato de que, com a cronicidade das doenças hepáticas, o volume do fluxo portal pode se manter enquanto a área (A) do corte transversal da VP aumenta e a velocidade do fluxo diminui, levando ao aumento do índice. De acordo com o autor, a seguinte fórmula permite a mensuração do ICP:

$$ICP (cm \times s) = \frac{A (cm^2)}{Vméd.VP (cm/s)}$$

Em indivíduos saudáveis, na literatura humana, o ICP é de aproximadamente 0,07cm x s (MORIYASU et al., 1986), à medida que valores superiores a 0,1cm x s sugerem a presença de hipertensão portal com sensibilidade e especificidade de 95%

(HAAG et al., 1999). Em cães hígidos, os valores descritos na literatura são de aproximadamente 0,041cm x s (NYLAND e FISHER, 1990) e 0,046cm x s (LAMB e MAHONEY, 1994). Sartor et al. (2010) avaliaram o ICP de cães normais, divididos em três grupos, de acordo com o peso corporal. Verificaram ICP de $0,022 \pm 0,01$ cm x s nos cães com peso inferior a 10kg que diferiu significativamente do valor obtido em cães com peso entre 10,1kg e acima de 20,1kg, cujos ICPs foram $0,039 \pm 0,009$ cm x s e $0,043 \pm 0,009$ cm x s, respectivamente.

Nos cães, há poucos estudos relacionados às alterações da artéria hepática (AH) em decorrência das diversas hepatopatias e, os principais trabalhos disponíveis na literatura, dizem respeito à avaliação Doppler da AH em cães saudáveis (LAMB et al., 1999; SZATMÁRI et al., 2001). Em pacientes humanos, em contrapartida, o índice de resistividade (IR) da artéria hepática, frequentemente alterado em decorrência de doenças que levem à disfunção do parênquima e malignidade, tem sido investigado com maior frequência (JOYNT et al., 1995).

Entretanto, mesmo na espécie humana, os efeitos hemodinâmicos da IGDH sobre esse índice ainda não estão completamente esclarecidos. Mihmanli et al. (2004) verificaram redução da média dos valores do IR de pacientes com IGDH à medida que houve aumento do grau de infiltração de gordura, classificada de acordo com os sinais ultrassonográficos observados.

Magalotti et al. (2004) realizaram um estudo detalhado da hemodinâmica vascular hepática em que foram obtidos resultados expressivos. Nele, não apenas foram avaliados os índices dopplerfluxométricos do fígado de pacientes obesos com diferentes graus de IGDH confirmados por biopsia no momento inicial, como também foram mensurados os mesmos índices seis meses após tratamento dietético e medicamentoso da doença. Os autores observaram, na fase inicial, valores da $V_{\text{méd.VP}}$ dentro da faixa de normalidade, mas tendendo ao limite inferior, com significativo aumento desse índice após tratamento. Também foram avaliados na fase inicial, o volume do fluxo da veia porta (VFVP) e o índice de congestão portal (ICP), não descritos por outros autores, relacionados à IGDH. Esses parâmetros apresentaram-se no limite inferior e superior de normalidade, respectivamente, e, após tratamento, houve o aumento e redução, respectivamente. O calibre da veia porta não sofreu alterações durante a fase enferma e após tratamento, a morfologia de onda da veia hepática melhorou em 20% dos pacientes e os valores do IR dos ramos da artéria hepática mantiveram-se dentro da normalidade durante toda a fase experimental.

CAPÍTULO 2

Trabalho Científico

Trabalho a ser enviado para a revista:

Veterinary Record

Artigo Original

A obesidade pode influenciar os parâmetros hemodinâmicos hepáticos em cães?

A. F. Belotta ^{a,*}, C. R. Teixeira ^b, C. R. Padovani ^c, M. J. Mamprim ^a

^a *Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu, Distrito de Rubião Jr. s/n, Botucatu/SP Brasil*

^b *Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu, Distrito de Rubião Jr. s/n, Botucatu/SP Brasil*

^c *Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu, Distrito de Rubião Jr. s/n, Botucatu/SP Brasil*

* Autora para correspondência. Tel.: 3880-2135

E-mail: alexandra.belotta.vet@gmail.com

Instruções para os autores:

<http://veterinaryrecord.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

Resumo

O presente estudo investigou, por meio da ultrassonografia convencional e Doppler, a ecogenicidade, dimensões e parâmetros hemodinâmicos hepáticos em três grupos de cães, subdivididos de acordo com o escore de condição corporal (ECC), em 12 cães com peso ideal (G1 - controle), 21 com sobrepeso (G2) e 20 obesos (G3). Notou-se correlação positiva entre a obesidade e os seguintes fatores: aumento da ecogenicidade do parênquima hepático, hepatomegalia, hiperlipidemia e morfologia anormal da onda da veia hepática (VH). Diferença significativa nos valores da velocidade média da veia porta (Vméd.VP) foi observada entre G1 e G3, no volume do fluxo da veia porta (VFVP) entre G1 e os demais grupos, no índice hepatorenal entre G2 e G3, nos níveis de atividades séricas de fosfatase alcalina (FA) entre G1 e G3, gama glutamiltransferase (GGT) entre G1 e G2 e no nível sérico de colesterol entre G1 e os demais grupos. Não houve diferença significativa no índice de congestão portal (ICP), no índice de resistividade da artéria hepática (IRAH), no diâmetro e área da veia porta (A) e nos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e triglicérides entre os grupos.

Palavras-chave: cão, Doppler, fígado, obesidade, ultrassom.

Introdução

A obesidade canina tem aumentado expressivamente nos últimos anos e é atualmente considerada a principal doença nutricional na espécie (GROSSELIN et al., 2007). Estima-se que 22 a 40% dos cães encaminhados às clínicas veterinárias estejam com sobrepeso ou obesos (MCGREEVY et al., 2005) e, de acordo com German (2006), essa incidência reflete a ascensão da obesidade na população mundial.

O ganho de peso nos animais tem alertado médicos veterinários e tem sido o foco de diversos estudos, uma vez que não apenas representa o acúmulo de tecido adiposo em excesso no corpo, como também pode estar relacionado a diversas outras doenças (ZORAN, 2010).

De acordo com Despreux e Lemieux (2006), a obesidade visceral e a síndrome metabólica estão intimamente associadas à infiltração gordurosa progressiva dos hepatócitos. A infiltração gordurosa difusa hepática (IGDH), anteriormente caracterizada como condição benigna, é a hepatopatia crônica de maior prevalência no mundo desenvolvido e pode evoluir para formas mais graves de doença hepática (SCHWENZER et al., 2009). É, portanto, reconhecida atualmente como a principal causa de comorbidades e mortalidades associadas ao fígado, nos seres humanos (PAREKH e ANANIA, 2007).

Em cães, a IGDH também pode estar associada à obesidade (JONES, 1997) e, recentemente, pesquisadores têm investigado, nessa espécie, o papel do acúmulo de tecido adiposo visceral na síndrome metabólica e no desenvolvimento da resistência hepática à insulina (LERAY et al., 2008).

O exame ultrassonográfico abdominal é rotineiramente utilizado na avaliação de pacientes hepatopatas na prática clínica veterinária (NYLAND et al., 2005) e, na espécie humana, tem demonstrado eficácia no diagnóstico de pacientes portadores de IGDH assintomáticos e com enzimas hepáticas incidentalmente elevadas (CHARATCHAROENWITTHAYA e LINDOR, 2007). A ferramenta Doppler, particularmente, tem sido amplamente empregada na caracterização e monitoramento da infiltração gordurosa hepática e das hepatopatias relacionadas à obesidade no homem (KARABULUT et al., 2004; MOHAMMADI et al., 2011; SOLHJOO et al., 2011).

Embora cães obesos também apresentem predisposição ao desenvolvimento da esteatose hepática como consequência dos excessos dietéticos (KABIR et al., 2005), e os índices de sobrepeso e obesidade estejam cada vez mais frequentes nesta espécie,

ainda são escassos os estudos que verifiquem o comprometimento hepático decorrente do acúmulo de tecido adiposo no fígado desses animais, especialmente com o uso dos métodos de imagem.

A principal hipótese deste estudo é que a obesidade em cães exerce influência significativa sobre o aumento da ecogenicidade hepática e sobre os parâmetros da vascularização hepática avaliados ao Doppler, como V_{méd.VP}, VFVP, ICP, IRAH e morfologia de onda da VH. Portanto, foram realizadas análises Dopplerfluxométricas no fígado de três grupos de cães - com peso ideal, com sobrepeso e obesos – e os valores obtidos foram comparados entre eles.

Material e métodos

Animais

Foram utilizados 53 cães de raças variadas (41,46% sem raça definida), com idades entre 24 e 192 meses (idade média 92 meses), machos e fêmeas, gonadectomizados ou inteiros, atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ – UNESP – Botucatu. Os animais foram divididos em três grupos, de acordo com o ECC, conforme proposto por Laflamme (1997):

- Grupo 1 (G1) - 12 cães com peso ideal (controle): cães com costelas facilmente palpáveis e com formato de ampulheta quando vistos de cima – ECC 3. Esses animais não apresentaram alterações clínicas, os exames bioquímicos apresentaram-se normais e a idade variou entre 18 e 60 meses. À avaliação ultrassonográfica abdominal, as dimensões hepáticas apresentaram-se dentro do gradil costal e a ecogenicidade do parênquima hepático isoecogênica ou levemente hiperecogênica em comparação com os rins e hipoecogênica em relação ao baço.
- Grupo 2 (G2) - 21 cães com sobrepeso: animais com depósitos de gordura evidentes em cada lado de inserção da cauda, gradil costal palpado com dificuldade e com perda da cintura a partir da última costela - ECC 4, em escala de 1 a 5, sendo o score 3 normal;
- Grupo 3 (G3) - 20 cães obesos: animais que apresentaram, além das características do G2, abdome abaulado a partir da última costela – ECC 5;

Após comum acordo com proprietários e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os cães eram pesados e se colhia o sangue em jejum alimentar de 12 horas para mensuração dos níveis séricos de colesterol, triglicérides e das atividades de ALT, FA e GGT.

O estudo foi realizado de acordo com os Princípios Éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FMVZ – UNESP, Botucatu/SP (protocolo nº98/2013).

Critérios de exclusão

Através do histórico, foram excluídos cães que tivessem feito tratamento prévio com medicações hepatotóxicas ou com diagnóstico anterior de doença hepática. À avaliação clínica e laboratorial, cães azotêmicos, hiperglicêmicos e com alterações sugestivas de endocrinopatias também foram retirados do estudo. Ao exame radiográfico torácico, foram excluídos cães com significativo comprometimento pulmonar e à ecodopplercardiografia, cães com insuficiência de válvulas cardíacas. Não foram incluídos animais com lesões focais no parênquima hepático, com cálculos ou mucocele de vesícula biliar e com hiperplasia de glândulas adrenais à avaliação ultrassonográfica abdominal.

Exame ultrassonográfico bidimensional e Doppler

Previamente ao exame ultrassonográfico, os animais foram submetidos à ampla tricotomia abdominal e preparo composto por jejum alimentar de 12 horas e Dimeticona¹, via oral (5 gotas/kg), três vezes antes do exame.

O exame ultrassonográfico foi realizado por examinador único, com equipamento de ultrassom modelo Logic3² e transdutores multifrequenciais linear (6 a 10MHz) e convexo (2 a 5MHz).

Os cães foram contidos fisicamente e posicionados em decúbito lateral direito, dorsal ou lateral esquerdo para avaliação do parênquima hepático nos cortes sagital/parasagital e transversal. Nesse momento, a ecogenicidade do parênquima foi avaliada, levando-se em consideração a definição dos vasos portais, o calibre da

¹ Dimetilcolin®75mg/mL – laboratório HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA – Borges Sabará – MG.

² Marca: GE Healthcare do Brasil.

vascularização hepática, a presença ou ausência de atenuação posterior de onda sonora dos cães que apresentaram ecogenicidade elevada e a delimitação do diafragma dos que apresentaram atenuação posterior do feixe sonoro.

O índice hepatorrenal dos cães foi calculado, com a técnica do histograma, para quantificação da ecogenicidade do parênquima hepático. Para essa quantificação, a tela do monitor do ultrassom foi dividida em duas partes: à esquerda foi feita imagem do parênquima hepático no plano transversal e, à direita, imagem do rim esquerdo no plano sagital, utilizando-se mesmo ganho, frequência e profundidade. As imagens foram gravadas em “compact disc” e, com software específico para sua leitura - Photoshop CS4® - áreas de interesse de aproximadamente 0,5cm x 0,5cm foram selecionadas de forma a conter somente parênquima hepático ou córtex renal, sem a presença de ducto biliar, vaso hepático, gordura pélvica ou medula renal em seu interior. Com o valor obtido das áreas de interesse, selecionadas na mesma profundidade para evitar efeitos de distorção de imagem, o índice hepatorrenal foi calculado por meio da razão entre o valor médio da amplitude de “pixels” da área de interesse hepática pelo valor renal.

Como forma de reduzir a subjetividade, a análise das dimensões hepáticas foi realizada associando-se a radiografia abdominal à ultrassonografia. Nos cães em que pôde ser observada extensão hepática para além do gradil costal, caudalmente, deslocando o eixo gástrico, com arredondamento das margens caudoventrais do fígado, as dimensões foram classificadas como aumentadas, conforme descrito por Larson (2013).

Após posicionamento dos cães em decúbito lateral esquerdo, imagem em plano transversal foi realizada, na altura do 11º espaço intercostal direito, para mensuração do diâmetro da veia porta. A área da veia porta (A), obtida para posterior cálculo do VFVP e ICP, foi determinada por meio de fórmula utilizada por Nyland e Fischer (1990).

Com o Doppler colorido, a vascularização hepática foi acessada e os vasos identificados. Para mensuração da V_{méd.VP}, utilizou-se ângulo de insonação inferior a 60° e o volume de amostra foi posicionado de acordo com o método de insonação uniforme (LAMB e MAHONEY, 1994).

O ponto de medição da V_{méd.VP} foi realizado preferencialmente no vaso principal, na porta hepatis ou em seu ramo direito, o mais próximo possível do vaso principal. A V_{méd.VP} foi obtida com o valor médio da velocidade de três ondas uniformes do traçado espectral. Foram calculados, posteriormente, o ICP e o VFVP,

utilizando-se as fórmulas descritas por Moriyasu *et al.* (1986) e Kantrowitz *et al.* (1989), respectivamente.

O traçado espectral da VH foi obtido preferencialmente nos ramos lateral direito e caudado, com transdutor no plano sagital direito, em região mais próxima possível à veia cava caudal e foi classificado em: regular trifásico com fluxo reverso curto, bifásico sem fluxo reverso e monofásico ou plano.

A artéria hepática (AH) foi identificada em alguns animais ativando-se o Doppler colorido na altura dos ramos portais. Entretanto, na maioria dos cães, não foi possível detectar seu fluxo e o volume da amostra foi posicionado adjacente ao ramo portal, na altura do hilo hepático, abrangendo o ramo arterial adjacente. As velocidades de pico sistólico e diastólica final foram determinadas e o IRAH obtido pelo equipamento.

Exames bioquímicos

As dosagens das atividades das enzimas ALT, FA e GGT, e dos níveis séricos de colesterol e triglicérides foram realizadas pelo método colorimétrico automatizado do Cobas Mira Plus Chemistry System®³.

Análise estatística

Variáveis categóricas foram avaliadas com teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais (GOODMAN, 1965). Para variáveis com aderência à distribuição normal de probabilidades, os grupos foram comparados com técnica da análise de variância com um fator, complementada com o teste de Tukey (ZAR, 2009). Em relação às variáveis não-normais, utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Walles, complementado com o teste de Dunn (ZAR, 2009). Todos os resultados foram discutidos no nível de 5% de significância estatística.

³ Roche Diagnostic System Incorporated

Resultados

Avaliação ultrassonográfica bidimensional

As dimensões hepáticas foram significativamente maiores nos cães do G3 em relação ao G1 e a hiperecogenicidade do parênquima (tabela 1), com perda parcial de clareza na definição dos vasos portais (tabela 2), nos cães do G3 em relação aos demais grupos (figura 1A) (figura 2). A presença de atenuação posterior de feixe sonoro, em diferentes graus, também foi prevalente nos cães do G3 (figura 1B) e houve diferença estatística entre G3 e G1 (tabela 2). Não houve diferença significativa nas características “estreitamento da vascularização” (figura 3) (tabela 2) e “perda de definição do diafragma” entre os grupos, uma vez que a prevalência dessas características foi de 15% no G3 e ausente nos três grupos, respectivamente.

Tabela 1

Distribuição das dimensões e ecogenicidade do fígado nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3), segundo a avaliação ultrassonográfica.

Grupo	Dimensões			Total
	Normais	Reduzidas	Aumentadas	
G1	12 (100%) ^b	0 ^a	0 ^a	12
G2	16 (76,2%) ^{ab}	1 (4,8%) ^a	4 (19%) ^{ab}	21
G3	8 (40%) ^a	1 (5%) ^a	11 (55%) ^b	20
Grupo	Ecogenicidade			Total
	Preservada	Hipoecogênico	Hiperecogênico	
G1	12 (100%) ^b	0 ^a	0 ^a	12
G2	16 (76,2%) ^b	1 (4,8%) ^a	4 (19%) ^a	21
G3	5 (25%) ^a	1 (5%) ^a	14 (70%) ^b	20

a, b – valores seguidos por letras distintas, na mesma coluna, indicam diferenças significativas, pelo teste de Goodman (P<0,05).



Fig. 1. (A) Imagem ultrassonográfica do fígado no plano sagital demonstrando hiperecogenicidade parenquimatosa e ecotextura micronodular difusa em cão obeso. (B) Imagem no plano transversal evidenciando a atenuação de feixe sonoro em região posterior do parênquima hepático (setas) em cão obeso com ecogenicidade elevada e hepatomegalia.

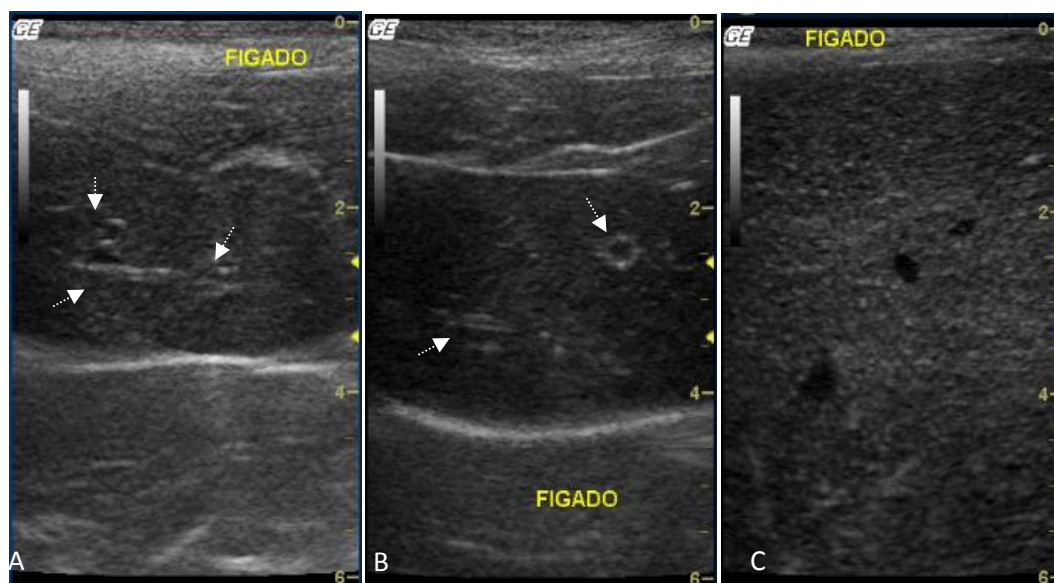


Fig. 2. Imagem ultrassonográfica hepática ao modo-B de (A) e (B) cães com sobrepeso apresentando vascularização portal claramente delimitada (setas) e (C) cão obeso, com hiperecogenicidade do parênquima e perda parcial da delimitação dos vasos portais.

Tabela 2

Distribuição das características “atenuação posterior de feixe sonoro”, “perda parcial de definição da vascularização portal” e “estreitamento da vascularização” nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3), segundo a avaliação ultrassonográfica.

Grupo	Atenuação posterior de feixe sonoro		Total
	Ausente	Presente	
G1	12 (100%) ^b	0 ^a	12
G2	17 (81%) ^{ab}	4 (19%) ^{ab}	21
G3	11 (55%) ^a	9 (45%) ^b	20

Grupo	Perda de definição da vascularização portal		Total
	Ausente	Presente	
G1	12 (100%) ^b	0 ^a	12
G2	20 (95,2%) ^b	1 (4,8%) ^a	21
G3	12 (60%) ^a	8 (40%) ^b	20

Grupo	Estreitamento da vascularização		Total
	Ausente	Presente	
G1	12 (100%) ^a	0 ^a	12
G2	21 (100%) ^a	0 ^a	21
G3	17 (85%) ^a	3 (15%) ^a	20

a, b – valores seguidos por letras distintas, na mesma coluna, indicam diferenças significativas, pelo teste de Goodman ($P < 0,05$).

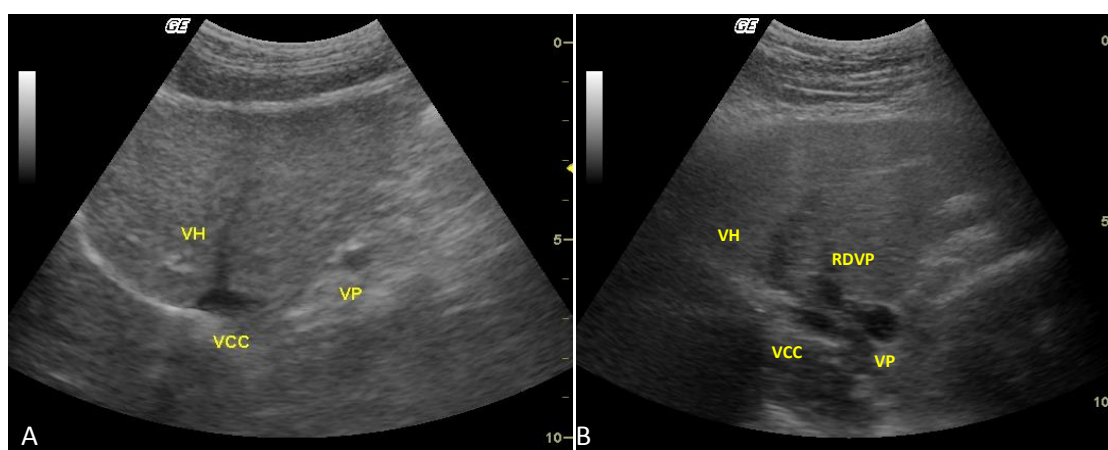


Fig. 3. Imagem ultrassonográfica hepática no plano transversal direito, na altura do 11º espaço intercostal de (A) e (B) cães obesos com lúmen dos vasos visível ao modo-B. RDVP: ramo direito da veia porta; VCC: veia cava caudal; VH: veia hepática; VP: veia porta.

Não houve diferença significativa no diâmetro e área da veia porta entre os grupos. O índice hepatorenal foi significativamente maior nos cães do G3 em relação ao G2 (tabela 3).

Tabela 3

Média ($\pm$ desvio-padrão) do diâmetro da VP, área da VP, índice hepatorenal, Vméd.VP, ICP, VFVP e IRAH em cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3) avaliadas por ultrassonografia.

Variáveis quantitativas	G1 (n = 12)	G2 (n = 21)	G3 (n = 20)
Diâmetro da VP (cm)	0,62 $\pm$ 0,17 ^a	0,59 $\pm$ 0,14 ^a	0,64 $\pm$ 0,15 ^a
Área da VP (cm ²)	0,32 $\pm$ 0,17 ^a	0,29 $\pm$ 0,14 ^a	0,33 $\pm$ 0,16 ^a
Índice hepatorenal	1,1 $\pm$ 0,22 ^{ab}	1,1 $\pm$ 0,29 ^a	1,28 $\pm$ 0,22 ^b
Vméd.VP (cm/s)	17,23 $\pm$ 3,7 ^b	15,01 $\pm$ 3,34 ^{ab}	13,66 $\pm$ 2,56 ^a
ICP (cm x s)	0,018 $\pm$ 0,008 ^a	0,022 $\pm$ 0,014 ^a	0,024 $\pm$ 0,011 ^a
VFVP (mL/min/kg)	32,69 $\pm$ 11,86 ^b	19,58 $\pm$ 7,68 ^a	15,22 $\pm$ 8 ^a
IRAH	0,63 $\pm$ 0,06 ^a	0,61 $\pm$ 0,16 ^a	0,61 $\pm$ 0,09 ^a

a, b – médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, indicam diferenças significativas, pelo teste de Tukey (P<0,05).

Avaliação ultrassonográfica ao Doppler espectral

De acordo com a análise estatística, a Vméd.VP foi significativamente inferior nos cães do G3 em relação aos cães do G1 (figura 4) e o VFVP significativamente inferior nos cães do G2 e G3 em relação aos cães do G1. Não houve diferença significativa nos valores médios do ICP e IRAH (figura 5) entre os grupos (tabela 3).

A morfologia da onda da VH apresentou-se alterada (bifásica) com maior frequência no G3 e preservada (trifásica) na maioria dos cães do G1, havendo diferença estatística entre G1 e G3 (figura 6). Nenhum dos cães apresentou traçado espectral monofásico (tabela 4).

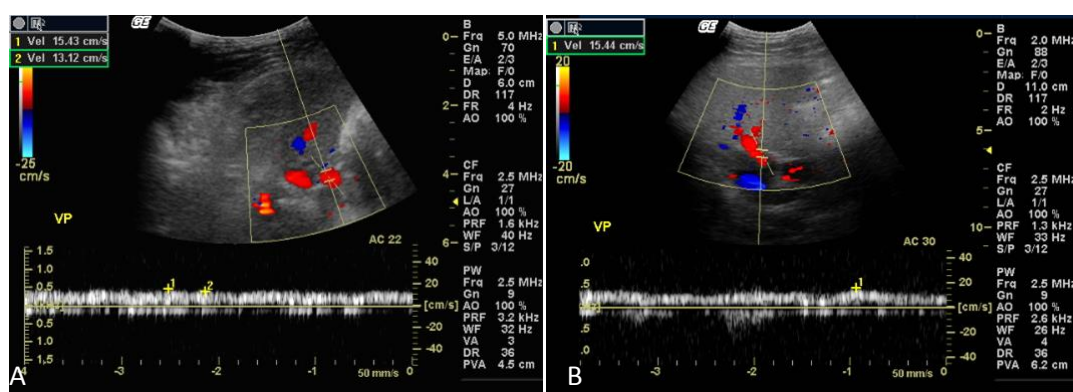


Fig. 4. (A) e (B) Imagens ultrassonográficas triplex Doppler de cães com sobrepeso apresentando fluxo portal contínuo, com velocidades dentro da normalidade, próximas do valor médio obtido para o grupo. VP: veia porta.

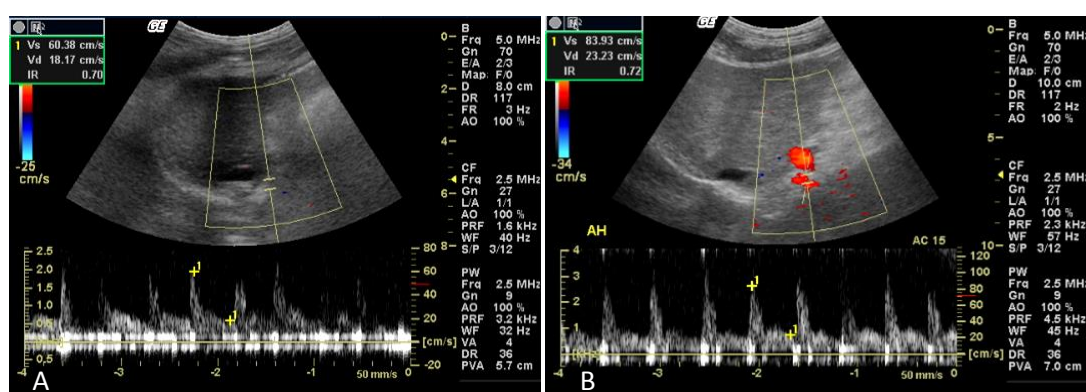


Fig. 5. Imagens ultrassonográficas triplex Doppler demonstram (A) índice de resistividade da artéria hepática em cão controle próximo do (B) IR em cão obeso. AH: artéria hepática.

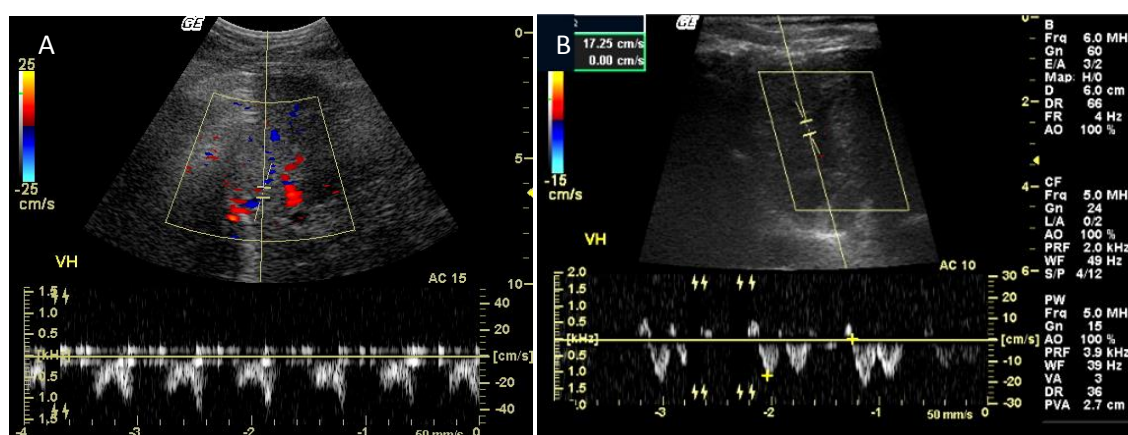


Fig. 6. Imagem ultrassonográfica triplex Doppler de (A) cão obeso com aspecto bifásico da onda da VH e (B) cão com sobrepeso com traçado espectral trifásico da VH. VH: veia hepática.

Tabela 4

Distribuição da morfologia da onda da veia hepática nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3) avaliadas segundo a ultrassonografia triplex Doppler.

Grupo	Morfologia da onda da veia hepática			Total
	Monofásica	Bifásica	Trifásica	
G1	0 ^a	1 (8,3%) ^a	11 (91,7%) ^b	12
G2	0 ^a	6 (28,6%) ^{ab}	15 (71,4%) ^{ab}	21
G3	0 ^a	12 (60%) ^b	8 (40%) ^a	20

a, b – valores seguidos por letras distintas, na mesma coluna, indicam diferenças significativas, pelo teste de Goodman ($P < 0,05$).

Exames bioquímicos

Ao levar em consideração a distribuição da hiperlipidemia, observou-se hipercolesteronemia em 35,3% dos cães do G3, com diferença estatística desse grupo em relação ao G1, e hipertrigliceridemia em 47,1% dos cães do G2 e 52,9% dos cães do G3, com diferença significativa entre esses grupos e G1 (tabela 5).

Embora os valores medianos dos exames bioquímicos nos três grupos tenham se mantido dentro dos padrões de normalidade, o valor da atividade sérica da FA foi significativamente superior no G3 em relação ao G1, enquanto o valor da GGT apresentou-se estatisticamente elevado no G2 em relação ao G1. Notou-se também expressivo aumento dos valores máximos da FA e GGT no G3. Os níveis séricos de colesterol foram estatisticamente superiores no G2 e G3 em relação ao G1. Não houve diferença significativa na atividade da ALT e no nível sérico de triglicérides entre os grupos (tabela 6).

Tabela 5

Distribuição da hiperlipidemia nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3).

Grupo	Colesterol		Triglicérides		Total
	Aumentado	Normal	Aumentado	Normal	
G1	0 ^a	17 (100%) ^b	0 ^a	17 (100%) ^b	12
G2	3 (17,6%) ^{ab}	14 (82,4%) ^{ab}	8 (47,1%) ^b	9 (52,9%) ^a	21
G3	6 (35,3%) ^b	11 (64,7%) ^a	9 (52,9%) ^b	8 (47,1%) ^a	20

a, b – valores seguidos por letras distintas, na mesma coluna, indicam diferenças significativas, pelo teste de Goodman ($P < 0,05$).

Tabela 6

Mediana (valor mínimo - valor máximo) das atividades séricas da ALT, FA e GGT e dos níveis séricos de colesterol e triglicérides nos cães com peso ideal (G1), com sobrepeso (G2) e obesos (G3).

Exames bioquímicos	G1 (n = 12)	G2 (n = 21)	G3 (n = 20)
ALT (U/L)	38,1 (26 - 60,7) ^a	40,0 (22 - 94) ^a	45,0 (4,7 - 213) ^a
FA (U/L)	26,95 (8 - 81) ^a	54,2 (9,7 - 199,8) ^{ab}	63,0 (12,7 - 2910) ^b
GGT (U/L)	1,2 (0,4 - 4,5) ^a	2,7 (1 - 7,7) ^b	2,0 (0,6 - 34,8) ^{ab}

Kaneko et al. (2008): ALT – 21 a 102U/L; FA – 20 a 156U/L; GGT – 1,2 a 6,4U/L.

a, b - medianas seguidas por letras distintas, na mesma linha, indicam diferenças significativas pelo teste de Dunn ($P < 0,05$).

Discussão

A hipótese levantada nesse trabalho é que a obesidade canina leva a alterações hepáticas, identificadas por meio do exame ultrassonográfico convencional e Doppler. Nesse estudo, a obesidade exerceu efeitos sobre a V_{méd.VP}, VFVP e no traçado espectral da veia hepática de cães obesos. As alterações hepáticas ao ultrassom foram associadas ao aumento das atividades séricas da FA, GGT e dos níveis séricos de colesterol e triglicérides.

A principal limitação desse estudo foi a ausência de confirmação histológica das lesões hepáticas, sugeridas pela presença de alterações ultrassonográficas, tanto à avaliação convencional como Doppler. A biopsia hepática não pôde ser realizada, uma vez que os cães incluídos eram assintomáticos e pertencentes à rotina do hospital veterinário, e não a um grupo experimental. De acordo com McCormack et al. (2007), a infiltração do parênquima hepático por gordura resulta em um fígado macio e friável, elevando o risco de complicações, como hemorragias. Por outro lado, o uso de cães naturalmente obesos permitiu a obtenção de resultados mais próximos da realidade.

Embora o exame histológico seja necessário para um diagnóstico definitivo, a hepatomegalia associada à ecogenicidade elevada do parênquima, identificadas em 55% dos cães obesos e em 19% dos cães com sobrepeso, sugerem a presença de infiltração gordurosa difusa hepática (IGDH).

Jones et al. (1997) e Carlton e McGavin (1998), caracterizaram a IGDH como uma lesão frequentemente identificada no exame histopatológico do fígado dos animais, mas nem sempre associada a um processo patológico, o que estaria de acordo com o presente estudo, uma vez que nenhum dos animais apresentou alterações clínicas compatíveis com hepatopatia. Ademais, a IGDH e a esteatohepatite, em pacientes humanos, também não causam alterações clínicas específicas, sendo a maioria das pessoas diagnosticadas ao exame ultrassonográfico ou por biópsia, durante a cirurgia bariátrica, após apresentarem enzimas hepáticas elevadas (LUDWIG et al., 1997).

Propriedades acústicas do fígado, como a atenuação posterior e espalhamento, dependem da frequência utilizada e da composição do tecido avaliado, inclusive do conteúdo lipídico. O tamanho e distribuição dos vacúolos lipídicos, no interior dos hepatócitos, influenciam o espalhamento e a atenuação do feixe (NICOLL et al., 1998). Portanto, características como atenuação posterior da onda sonora, ausência de delimitação do diafragma, da clareza com que a vascularização portal foi visibilizada e o estreitamento do lúmen dos vasos hepáticos, são frequentemente utilizadas como forma de avaliar a severidade da IGDH sugerida por ultrassom (HAMAGUCHI et al., 2007).

A atenuação posterior de feixe sonoro, em diferentes graus, esteve presente em 19% dos cães do G2 e em 45% dos cães do G3. A falta de clareza na definição dos vasos portais foi identificada, associada à hiperecogenicidade do fígado, em 4,8% dos cães do G2 e em 40% dos cães do G3, sugerindo infiltração gordurosa em maior grau nos animais obesos.

O estreitamento do lúmen vascular foi sugerido por Hamaguchi et al. (2007) como uma das características que podem auxiliar na quantificação da infiltração de gordura no fígado de seres humanos com a ultrassonografia modo-B. Embora nesse estudo tenha sido estatisticamente ausente nos três grupos, essa característica, em cães, até o momento, apenas foi descrita associada à presença de neoplasias hepáticas difusas, conforme observado por Sartor (2012).

O diafragma pôde ser delimitado em todos os cães, apresentando-se menos distinto em alguns deles. Mohammadi et al. (2011) correlacionaram essa definição parcial do diafragma com a infiltração gordurosa moderada, enquanto a perda total de definição do diafragma foi correlacionada com a infiltração severa. Ao levar em conta esse critério, sugere-se que nenhum dos cães do estudo apresentou características compatíveis com infiltração gordurosa severa, embora em nossa experiência, essa

característica de imagem seja mais frequente em cães com neoplasia, metástase ou ruptura diafragmática e, dificilmente, relacionada à infiltração gordurosa, como ocorre na espécie humana.

O valor médio do índice hepatorenal, apesar de ter sido superior no G3 e semelhante no G1 e G2, apenas diferiu significativamente entre G2 e G3, enquanto esperava-se diferença entre G1 e G3, devido ao maior número de cães obesos com ecogenicidade do parênquima hepático elevada. Esse fato ocorreu, provavelmente, devido à quantidade inferior de animais incluídos no G1, que levou a um desbalanceamento entre os grupos, uma vez que valor médio superior foi observado nos cães com hiperecogenicidade do parênquima. À avaliação subjetiva, não houve aumento difuso da ecogenicidade da córtex dos rins. Entretanto, em alguns animais houve aumento da ecogenicidade em transição cortico-medular, motivo pelo qual a análise com histograma foi realizada em porção periférica da córtex do rim esquerdo.

Outro fator que pode ter interferido no valor do índice foi a análise dos órgãos em planos diferentes, ao invés da visibilização do fígado e rim direito na mesma imagem, como realizado por outros autores (OSAWA e MORI, 1996; WEBB et al., 2009) em pacientes humanos. Contudo, nos cães desse estudo, não foi possível obter essa imagem de forma satisfatória.

Com relação ao diâmetro da veia porta, assim como observado nesse estudo, Magalotti et al. (2004) também não detectaram alterações no calibre da veia porta em pacientes humanos obesos com IGDH antes e após tratamento da doença. Sartor (2012) também não verificou aumento do diâmetro do vaso em cães que apresentaram doenças hepáticas difusas, como hepatite crônica, cirrose hepática e neoplasias infiltrativas difusas, incluindo linfoma e carcinoma hepático, mesmo nos casos em que houve importantes alterações hemodinâmicas secundárias à severidade das lesões. Os valores médios dos diâmetros portais obtidos nos três grupos, compostos principalmente por cães de pequeno porte, são próximos ao valor médio descrito por Sartor et al. (2010a), de 0,65cm, para cães hígidos com peso até 10kg.

Os valores de normalidade da V_{méd.VP}, em cães, relatados na literatura, variam de acordo com diferentes autores. Nyland e Fisher (1990) obtiveram valor médio de $18,1 \pm 7,6$ cm/s, enquanto Lamb e Mahoney (1994) descreveram velocidade de $14,7 \pm 2,5$ cm/s, para animais de porte médio. De acordo com Sartor et al. (2010b), não houve variações significativas nos valores da V_{méd.VP}, em cães hígidos, agrupados de acordo com diferentes faixas de peso corporal. Entretanto, os estudos realizados até o momento

não levaram em consideração o ECC dos animais utilizados. Com o intuito de realizar uma análise comparativa mais precisa, neste estudo, optou-se por utilizar um grupo controle, constituído por cães saudáveis, com ECC ideal.

Ao levar em consideração os valores de velocidade do fluxo portal propostos por Lamb e Mahoney (1994), para cães saudáveis, verificou-se que o grupo dos cães com sobrepeso (G2) e obesos (G3) apresentaram valores médios da $V_{\text{méd.VP}}$ próximos da normalidade. A velocidade média dos cães do grupo controle, por outro lado, apresentou-se próxima do valor descrito por Nyland e Fisher (1990), para cães normais. Contudo, ao comparar os três grupos entre si, observou-se diferença significativa entre G1 e G3, com o decréscimo da $V_{\text{méd.VP}}$, conforme houve o aumento da obesidade e, consequentemente, o aumento das alterações hepáticas bidimensionais identificadas. Embora não existam, na literatura veterinária, outros artigos relacionados aos efeitos da obesidade sobre a $V_{\text{méd.VP}}$, esse resultado corrobora com estudos disponíveis na literatura humana, em que diversos autores verificaram redução da $V_{\text{méd.VP}}$ de pacientes obesos, com IGDH, em relação ao grupo controle (BALCI et al., 2007; ERDOGMUS et al., 2008; SOLHJO et al., 2011).

O valor médio do VFVP foi significativamente distinto entre G1 e os demais grupos, sendo inferior nos obesos, e superior nos cães normais. O VFVP no limite inferior de normalidade, também foi observado por Magalotti et al. (2004), quando realizaram um estudo detalhado da hemodinâmica vascular hepática do fígado de pacientes humanos obesos, com diferentes graus de IGDH, confirmados por biopsia no momento inicial. Os mesmos índices foram mensurados seis meses após tratamento dietético e medicamentoso da doença e verificou-se aumento do VFVP.

O VFVP obtido no grupo dos cães controle, de $32,86 \pm 12,84$ mL/kg/min, está próximo ao valor descrito para cães normais, na literatura, de $31,06 \pm 9,1$ mL/min/kg (NYLAND e FISCHER, 1990). Ao levar em consideração ambos os valores, a média do VFVP tanto no G2 como no G3 apresentaram-se abaixo da normalidade. O acesso ao VFVP é de grande relevância, pois a veia porta principal é responsável pelo transporte de aproximadamente dois terços do fluxo sanguíneo total recebido pelo fígado (KANTROWITZ et al., 1989) e sua redução, conforme observada nos cães com sobrepeso e obesos, sugere comprometimento da vascularização hepática.

A mensuração do ICP é de grande utilidade na avaliação da hemodinâmica hepática. De acordo com Nyland e Fisher (1990), houve o aumento desse índice com a presença de alterações hepáticas crônicas e ele pode, portanto, ser utilizado na detecção

precoce dessas doenças (NYLAND e FISCHER, 1990). Neste estudo, não houve diferença significativa na mensuração desse índice entre os três grupos, embora tenha sido observado valor médio de ICP ($0,024 \pm 0,01$) superior nos cães obesos e valor médio inferior ($0,021 \pm 0,01$) no grupo controle. Em pacientes humanos obesos portadores de IGDH, Magalotti et al. (2004) verificaram ICP no limite superior de normalidade, com redução após tratamento da doença.

O IRAH, em cães, foi pouco estudado até o momento e novas pesquisas devem ser realizadas para determinar se o estudo Doppler das artérias hepáticas tem valor diagnóstico ou prognóstico nas hepatopatias (LAMB et al., 1999). Em pacientes humanos, em contrapartida, sabe-se que o IRAH é frequentemente alterado em decorrência de doenças que levem à disfunção do parênquima e malignidade. Entretanto, mesmo na literatura humana, os efeitos hemodinâmicos da IGDH sobre esse índice ainda não estão completamente esclarecidos (MIHMANLI et al., 2004).

Estudos prévios realizados em coelhos com IGDH demonstraram que a infiltração gordurosa moderada causa redução significativa no fluxo sanguíneo portal e total hepático, com significativo aumento do fluxo hepático arterial e pressão portal (SEIFALIAN et al., 2001). Essa resposta, denominada “mecanismo tampão hepático”, ocorre com a finalidade de manter a perfusão sanguínea hepática constante (LAMB et al., 1999). De acordo com esse mecanismo, a redução do volume do fluxo portal decorrente da resistência venosa intra-hepática, levaria ao aumento do fluxo arterial hepático, com consequente redução do índice de resistividade.

Embora redução nos valores do IRAH tenham sido notados, no presente experimento, com o aumento da obesidade, não houve diferença significativa entre os grupos estudados, opondo-se ao “mecanismo tampão” descrito e ao que foi verificado por Mihmanli et al. (2004), que detectaram redução do valor médio do IRAH de pacientes obesos com IGDH, à medida que houve aumento do grau de infiltração de gordura, classificada de acordo com os sinais ultrassonográficos observados.

Os resultados deste estudo, entretanto, estão de acordo com resultados obtidos por Magalotti et al. (2004), que observaram valores do IRAH de pacientes humanos obesos dentro da normalidade durante toda a fase experimental, tanto no momento inicial, em que diferentes graus de IGDH foram confirmados por biópsia, como seis meses após tratamento medicamentoso e dietético da doença. Ademais, Sartor (2012) verificou dilatação da AH comum, com consequente redução de seu IR, acompanhada da circulação portal colateral adquirida, em grupos de cães com cirrose e hepatopatia

crônica severa confirmadas à avaliação histopatológica, em detrimento de grupos com hepatopatias crônicas moderada e leve. Os dados obtidos pela autora sugerem que esse mecanismo, nos cães, esteja presente quando há extensão significativa de fibrose no parênquima e explicaria a ausência dessa observação nesse estudo, já que as alterações ultrassonográficas identificadas não são compatíveis com hepatopatias graves.

O traçado espectral anormal da VH em 60% dos cães obesos e, em 8,3% dos cães controle, corrobora com os resultados obtidos por Carvalho et al. (2012), que avaliaram seu padrão de onda em 15 cães obesos e 10 cães saudáveis, verificando em 60% e em 30%, respectivamente, morfologia da onda alterada. No traçado espectral anormal dos cães obesos, a autora identificou, em 34% dos animais, onda bifásica e, em 26% deles, onda monofásica, contrariamente a esse estudo, em que todos os cães obesos apresentaram padrão bifásico. Tanto nos cães controle do presente estudo, como no trabalho de Carvalho et al. (2012), as ondas dos cães que apresentaram traçado anormal eram bifásicas.

Em pacientes humanos, o padrão anormal da onda da VH também foi observado em decorrência do aumento do volume da massa celular hepática na infiltração gordurosa, que leva à compressão e redução da complacência venosa intra-hepática, reduzindo a pulsatilidade da veia hepática, que passa do padrão pulsátil trifásico, para bifásico, ou ainda ao fluxo monofásico (KARABULUT et al., 2004; OGUZKURT et al., 2005).

Em seu estudo, Mohammadinia et al. (2010) verificou correlação positiva entre o padrão monofásico da VH e a IGDH severa, à avaliação histológica, à medida que a maioria dos traçados bifásicos pôde ser associada à IGDH moderada e, na IGDH discreta, houve predomínio do traçado normal ou trifásico da VH. A ausência do traçado espectral monofásico na VH dos cães obesos avaliados indica que, na maior parte deles, dificilmente haveria a presença de IGDH severa, mas sugere a presença da IGDH moderada, o que estaria de acordo, inclusive, com as alterações encontradas à avaliação bidimensional.

A hiperlipidemia observada nos animais obesos desse estudo também foi relatada com importante frequência, em cães obesos, por diversos autores (BAILHACHE et al., 2003; JEUNETTE et al., 2005; BRUNETTO et al., 2011).

Yamka et al. (2006), assim como no presente estudo, verificaram aumento significativo dos níveis séricos de colesterol total e da atividade da enzima FA em beagles com sobrepeso e obesos em comparação com beagles magros e com ECC ideal.

Os autores também observaram aumento significativo dos níveis de triglicérides, o que não ocorreu nos cães dessa pesquisa.

Alguns resultados obtidos por Tribuddharatana et al. (2011) também corroboram com aqueles obtidos nesse estudo, como o aumento significativo das atividades da FA e GGT em 31 cães obesos, quando comparados com 31 cães controle. Contudo, em seu estudo, o aumento da atividade da ALT também foi observado.

De acordo com Schindhelm et al. (2006), as enzimas ALT e GGT apresentam maior especificidade para o tecido hepático e o aumento da atividade da ALT, particularmente, nos seres humanos, demonstrou importante correlação com o conteúdo de gordura presente no fígado. De acordo com Charatcharoenwitthaya e Lindor (2007), evidências de imagem compatíveis com IGDH, combinadas com elevação das aminotransferases como marcador de alteração hepática inflamatória, podem ser utilizadas como diagnóstico presuntivo da doença, na ausência da biopsia hepática.

Embora nos cães com sobrepeso e obesos desse estudo não tenha sido observado significativo aumento na atividade sérica da ALT, Mofrad et al. (2003), ao avaliarem exames histopatológicos de pacientes com IGDH, concluíram que lesão hepática significativa pode estar presente, mesmo com baixos níveis de ALT. Nessa pesquisa, o mesmo pode ser sugerido, uma vez que houve correlação entre diversas alterações ultrassonográficas hepáticas, ao modo bidimensional e Doppler, e a obesidade, sem o concomitante aumento da ALT, evidenciando a precocidade do exame ultrassonográfico em comparação com os testes de função hepática.

O significativo aumento da atividade da enzima FA nos cães obesos e da GGT nos cães com sobrepeso em relação ao grupo controle também é de grande importância, uma vez que pode estar relacionado à colestase e retenção biliar. De acordo com Dittrick et al. (2005), a obesidade na espécie humana leva ao desenvolvimento de doenças biliares, particularmente em decorrência da excessiva secreção hepática de colesterol, com consequente supersaturação da bile, aumento do volume da vesícula biliar e prejuízo de sua contração.

Nesse estudo, a obesidade canina levou a importantes alterações nos parâmetros hemodinâmicos hepáticos. Embora a maioria das alterações tenha ocorrido entre os cães obesos e com peso ideal, a significativa redução do fluxo sanguíneo portal pôde ser observada tanto nos cães com sobrepeso como obesos. Essa redução pode exercer sérias consequências sobre o fígado, prejudicar suas funções metabólicas bem como a nutrição

dos hepatócitos, realizada pelos fatores hepatotróficos contidos no sangue oriundo da veia esplênica e das veias mesentéricas, cranial e caudal.

O ganho de peso em cães, portanto, deve ser prevenido e tratado no estágio de sobrepeso, em que já existem alterações hemodinâmicas hepáticas. Ademais, em cães acometidos pelo aumento de peso, atendidos na rotina clínica com alterações à ultrassonografia convencional e Doppler, como as descritas nesse estudo, a infiltração gordurosa hepática deve ser sempre considerada, bem como sua possível evolução para formas mais severas de doença hepática.

Declaração de conflito de interesse

Nenhum dos autores desse trabalho possui relações pessoais ou financeiras com outras pessoas ou instituições que poderiam influenciar inapropriadamente ou prejudicar o conteúdo desse artigo.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio financeiro para a realização dessa pesquisa, por meio da bolsa concedida.

Referências

- Bailhache, E., Nguyen, P., Krempf, M., Siliart, B., Magot, T., Ouguerram, K., 2003. Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. *Metabolism* 52, 559-564.
- Balci, A., Karazincir, S., Sumbas, H., Obter, Y., Egilmez, E., Inandi, T., 2007. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *Journal of Clinical Ultrasound* 36, 134-140.
- Brunetto, M.A., Nogueira, S., Sá, F.C., Peixoto, M., Vasconcellos, R.S., Ferraudo, A.J., Carciofi, A.C., 2011. Correspondência entre obesidade e hiperlipidemia em cães. *Ciência Rural*, 41, 266-271.
- Carvalho, C.F., Vargas, A.M., Jericó, M.M., Viani, F.C., Chammas, M.C., Cogliati, B., 2012. Ultrassonografia Doppler de veias hepáticas em cães obesos com infiltração gordurosa hepática e comparação com modelo experimental em ratos. *Veterinária e Zootecnia* 19, 35-37.
- Charatcharoenwitthaya, P., Lindor, K.D., 2007. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease* 11, 37-54.
- Despreux, J.P, Lemieux, I., 2006. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444, 881-887.
- Dittrick, G.W., Thompson, J.S., Campos, D., Bremers, D., Sudan, D., 2005. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obesity Surgery* 15, 238-242.
- Erdogmus, B., Tamer, A., Buyukkaya, R., Yazici, B., Buyukkaya, A., Korkut, E., Alcelik, A., Kormaz, U., 2008. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 215, 89-93.

- German, A.J., 2006. The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of Nutrition* 136, 1940-1946.
- Goodman, L.A., 1965. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics* 7, 247-254.
- Görg, C., Riera-Knorrenschild, J., Dietrich, J., 2002. Colour Doppler ultrasound flow patterns in the portal venous system. *The British Journal of Radiology* 75, 919-929.
- Grosselin, J., Wren, J.A., Sunderland, S.L., 2007. Canine obesity: an overview. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 30, 1-10.
- Hamaguchi, M., Kojima, T., Itoh, Y., Harano, Y., Fujii, K., Nakajima, T., Kato, T., Takeda, N., Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanou T., 2007. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *American Journal of Gastroenterology* 102, 2708-2715.
- Jeusette, I.C, Lhoest, E.T., Istasse, L.P., Diez, M.O., 2005. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 66, 81-86.
- Jones, T.C., Hunt, R.D., King, N.W., 1997. In: Digestive system. *Veterinary Pathology*, 6th Edn. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, USA, pp. 1110-1125.
- Kabir, M., Catalano, K.J., Ananthnarayan, S., Kim, S.P., Van Citters, G.W., Dea, M.K., Bergman, R.N., 2005. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism* 288, 454-461.
- Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L., 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 6th Edn. Academic Press, San Diego, CA, USA, pp.928.

- Kantrowitz, B.M., Nyland, T.G., Fischer, R.P., 1989. Estimation of portal blood flow using duplex real-time and pulsed Doppler ultrasound imaging in the dog. *Veterinary Radiology* 30, 222-226.
- Karabulut, N., Kazil, S., Yagci, B., Sabir, N., 2004. Doppler waveform of the hepatic veins in an obese population. *European Radiology* 14, 2268-2272.
- Laflamme, D.P., 1997. Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Practice* 22, 10-15.
- Lamb, C., Burton, C.A., Carlisle, C.H., 1999. Doppler measure of hepatic arterial flow in dogs: technique and preliminary findings. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 40, 77-81.
- Lamb, C., Mahoney, P.N., 1994. Comparison of three methods for calculation portal blood flow velocity in dogs using duplex-Doppler ultrasonography. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 35, 190-194.
- Larson, M.M., 2013. Liver and spleen. In: Thrall, D.E. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, 6th Edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, pp. 667-692.
- Leray, V., Serisier, S., Khosniet, S., Martin, L., Dumon, H., Nguyen, P., 2008. Adipose tissue gene expression in obese dogs after weight loss. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 92, 390-398.
- MacLachlan, N.J., Cullen, J.M., 2001. Liver, biliary system and exocrine pancreas. In: Carlton, W.W., McGavin, M.D. *Thomsom's Special Veterinary Pathology*, 3rd Edn. Mosby, St Louis, MO, USA, pp. 95-111.
- Magalotti, D., Marchesini, G., Ramilli, S., Berzigotti, A., Bianchi, G., Zoli, M., 2004. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. A pilot study. *Digestive and liver disease* 36, 406-411.

- McCormack, L., Petrowsky, H., Jochum, W., Furrer, K., Clavien, P., 2007. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy. A matched case control study. *Annals of Surgery* 245, 923-930.
- McGreevy, P.D., Thomsom, P.C., Pride, C., Fawcett, A., Grassi, T., Jones, B., 2005. Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. *Veterinary Record* 156, 695-707.
- Mofrad, P., Contos, M.J., Haque, M., Sargeant, C., Fisher, R.A., Luketic, V.A., Sterling, R.K., Shiffman, M.L., Stravitz, R.T., Sanyal, A.J., 2003. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 37, 1286-1292.
- Mohammadi, A., Ghasemi-rad, M., Zahedi, H., Toldi, G., Alinia, T., 2011. Effect of severity of steatosis as assessed ultrasonographically on hepatic vascular indices in non-alcoholic fatty liver disease. *Medical Ultrasonography* 13, 200-206.
- Moriyasu, F., Nishida, O., Ban, N., Nakamura, T., Sakai, M., Miyake, T, Uchino, H., 1986. "Congestion index" of the portal vein. *American Journal of Radiology* 46, 735-739.
- Nicoll, R.G., O'Brien, R.T., Jackson, M.W., 1998. Qualitative ultrasonography of the liver in obese cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 39, 47-50.
- Nyland, T.G., Fischer, P.E., 1990. Evaluation of experimentally induced canine hepatic cirrhosis using duplex Doppler ultrasound. *Journal of Veterinary Radiology* 31, 189-194.
- Nyland, T.G., Mattoon, J.S., Herrgesell, E.J., 2005. Liver. In: Nyland, T.G., Mattoon, J.S. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*, 2nd Edn. WB Saunders, Philadelphia, PA, USA, pp.95-130.

- Osawa, H., Mori, Y., 1996. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *Journal of Clinical Ultrasound* 24, 25-29.
- Parekh, S., Anania, F.A., 2007. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 132, 2191-2207.
- Sartor, R., Mamprim, M.J., Takahira, R.K., 2010a. Morphometric evaluation , by ultrasonographic exam, of the portal vein, cauda vena cava and abdominal aorta in healthy dogs of different body weights. *Archives of Veterinary Science* 15, 143-148.
- Sartor, R., Mamprim, M.J., Takahira, R.F., Almeida, M.F., 2010b. Hemodynamic evaluation of the right portal vein in healthy dogs of different body weights. *Acta Veterinaria Scandinavica* 52, 1-5.
- Sartor, R., 2012. Ultrassonografia Doppler em cães com hepatopatias difusas. 110p. Dissertação (Doutorado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu.
- Schindhelm, R.K., Diamant, M., Dekker, J.M., Tushuizen, M.E., Teerlink, T., Heine, R.J., 2006. Alanine aminotransferase as a marker of nonalcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 22, 437-443.
- Schwenzer, N.F., Springer, F., Shraml, C., Stefan, N., Machann, J., Schick, F., 2009. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of Hepatology* 51, 433-445.
- Seifalian, A.M., El-Desoky, A., Davidson, B.R., 2001. Hepatic indocyanine green uptake and excretion in a rabbit model of steatosis. *European Surgical Research* 33, 193-201.

- Solhjoo, E., Mansour-Ghanaei, F., Moulaei-Langorudi, R., Joukar, F., 2011 Comparison of portal vein Doppler indices and hepatic vein Doppler waveform in patients with nonalcoholic fatty liver disease with healthy control. *Hepatitis Monthly* 11, 740-744.
- Szatmári, V., Sótónyi, P., Vörös, K., 2001. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 42, 93-107.
- Tribuddharatana, T., Kongpiromchean, Y., Sribhen, K., Sribhen, C., 2011. Biochemical alterations and their relationships with the metabolic syndrome components in canine obesity. *Natural Science* 45, 622-628.
- Webb, M., Yeshua, H., Zelber-Sagi, S., Santo, E., Brazowski, E., Halpern, Z., Oren, R., 2009. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *American Journal of Radiology* 192, 909-914.
- Yamka, R.M., Friesen, K.G., Frantz, N.Z., 2006. Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 4, 282-292.
- Zar, JH., 2009. In: *Biostatistical analysis*. 5.ed. New Jersey: Prentice-Hall, 994p.
- Zoran, D.L., 2010. Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40, 221-239.

CAPÍTULO 3

*Discussão, conclusões gerais e
bibliografia*

DISCUSSÃO GERAL

No passado, a obesidade canina não era considerada, por muitos médicos veterinários, um assunto importante, mas sim um problema estético (GERMAN, 2010). Atualmente, o aumento de pacientes obesos na rotina clínica de pequenos animais tem levado pesquisadores a estudarem o assunto e, por ser uma doença nutricional relativamente recente, o tema ainda é escasso na literatura, o que dificultou a comparação de alguns resultados obtidos neste estudo, que foram discutidos com base em informações descritas na espécie humana.

Cães obesos e com sobrepeso são atendidos com frequência em nossa instituição. Entretanto, os critérios de exclusão dificultaram a introdução de muitos animais no estudo, impossibilitando um maior número de cães nos grupos avaliados, no tempo proposto.

O sobrepeso e a obesidade, nesta pesquisa, foram observados principalmente em cães de meia-idade (43,9%), entre 6 e 10 anos, o que também foi descrito por Lund *et al.* (2006), que avaliaram 21.754 cães de clínicas veterinárias particulares dos Estados Unidos. Também houve predomínio de animais do gênero feminino (68,29%) e castrados (85,36%), conforme também verificado por Colliard *et al.* (2006) e McGreevy *et al.* (2011), na França e na Austrália, respectivamente. Embora a faixa etária apresente algumas variações, pesquisadores de diversos países sugerem que o gênero feminino, a castração e a raça Retriever, são os principais fatores predisponentes à obesidade (COLLIARD *et al.*, 2006; LUND *et al.*, 2006; MCGREEVY *et al.*, 2011).

Tanto no G2 como no G3 houve maior prevalência dos cães sem raça definida, que representaram 41,46% dos animais com aumento do ECC. Dentre as outras 12 raças incluídas, as mais acometidas pelo sobrepeso ou obesidade foram, em ordem decrescente: Lhasa-apso (12,19%), Dachshund (9,76%), Poodle (7,32%) e Pinscher (4,88%). As demais raças foram representadas por apenas 2,44% dos animais e incluíram: Yorkshire Terrier, Cocker Spaniel, Fox Paulistinha, Schnauzer, Bassett Hound, Beagle, Labrador Retriever e Golden Retriever. Contudo, o fator racial deve ser criteriosamente avaliado, nesta pesquisa, devido à exclusão de cães de raças grandes e gigante, por questões de temperamento e porte.

Ao comparar os resultados deste estudo com artigos relacionados à obesidade em cães na literatura, devemos lembrar que, embora testes diagnósticos específicos não tenham sido realizados, houve um direcionamento na tentativa de excluir os animais

com endocrinopatias. Esse fator pode ser responsável por diferenças observadas nos resultados desse estudo quando comparado com outros trabalhos.

As alterações ultrassonográficas identificadas em cães obesos sugerem a presença de lesão hepática, mas sem comprometimento suficiente para desencadear doença hepática clinicamente significativa. Entretanto, mesmo pacientes humanos com infiltração gordurosa e esteato-hepatite, apresentam sinais vagos, como por exemplo, fadiga e dor no quadrante superior direito, sendo difícil determinar, inclusive, se esses sintomas possuem relação com os achados ultrassonográficos do fígado (LUDWIG *et al.*, 1997). Portanto, não se exclui a possibilidade de que os cães incluídos nesta pesquisa, também possam apresentar esse quadro inflamatório de infiltração gordurosa já que, por meio do exame ultrassonográfico, não é possível diferenciá-las. São necessários outros estudos que associem a avaliação histológica ao exame ultrassonográfico hepático alterado de animais obesos para a confirmação.

A síndrome metabólica, uma condição bem estabelecida na medicina, e comum em indivíduos com obesidade visceral, está associada à infiltração gordurosa hepática e à resistência hepática à insulina. Embora as principais consequências da síndrome metabólica na espécie humana, como o desenvolvimento de doenças coronarianas e da diabetes tipo 2, não sejam observadas nos cães (VERKEST, 2014), pesquisadores sugerem que, assim como na espécie humana, a espécie canina apresente os sinais dessa síndrome (ZORAN, 2010) e possa ser utilizada como modelo experimental da doença (BERGMAN *et al.*, 2006). As alterações detectadas nesse estudo, compatíveis com a presença de gordura intra-hepática, podem estar relacionadas ao acúmulo preferencial de gordura na cavidade abdominal. Entretanto, métodos de quantificação da gordura visceral deveriam ser utilizados para a confirmação.

Apesar das lesões hepáticas crônicas acometerem cães com importante frequência, a progressão do curso benigno da infiltração gordurosa hepática para formas mais severas de hepatopatias como fibrose e cirrose, não foi, até o momento, relacionada à comorbidades ou mortalidades. São necessários, portanto, outros estudos que documentem ou excluam sua presença, bem como de outras consequências patofisiológicas da obesidade, no sentido de elucidar a síndrome metabólica nos cães, ressaltando a importância dessa pesquisa.

Na medicina, intervenções farmacológicas podem ser realizadas em pacientes com IGDH na tentativa de impedir a progressão da doença (RECTOR *et al.*, 2008). Nenhuma medicação provou reduzir ou reverter os danos hepáticos de maneira

independente, sem que haja a perda de peso associada (ÂNGULO, 2002). Entretanto, alguns estudos demonstraram que algumas drogas sensibilizadoras de insulina, como a metformina, reduziram a atividade da ALT, a esteatose e a inflamação hepática em camundongos obesos com IGDH (LIN et al., 2000).

Esse estudo demonstrou resultados satisfatórios, que sugerem que a obesidade em cães seja responsável pelo desenvolvimento de lesões hepáticas, evidenciadas por um comprometimento hepático parenquimatoso e hemodinâmico, provavelmente decorrente da IGDH. Até o momento, não há pesquisas que investiguem os benefícios do uso de medicamentos para o tratamento da doença em cães, o que torna a prevenção da obesidade a principal forma de combate à IGDH, proporcionando uma melhor qualidade de vida a esses pacientes.

CONCLUSÕES GERAIS

Os dados obtidos neste estudo, sob as condições realizadas, permitem as seguintes conclusões:

1. A obesidade em cães levou ao aumento difuso da ecogenicidade hepática e ao aumento das dimensões hepáticas;
2. Não houve influência do sobrepeso ou obesidade sobre o diâmetro e área da veia porta e sobre o índice de resistividade da artéria hepática nos cães;
3. A velocidade média e o volume do fluxo venoso portal reduziram significativamente com a obesidade;
4. A obesidade interferiu no traçado espectral da veia hepática, sendo a morfologia bifásica prevalente nos cães obesos;
5. As atividades da enzima FA aumentaram significativamente nos cães obesos, as atividades da GGT nos cães com sobrepeso e os níveis séricos de colesterol nos cães com sobrepeso e obesos.
6. Houve correlação significativa entre a obesidade e a hipercolesteronemia e entre o sobrepeso e obesidade e a hipertrigliceridemia.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.M.; COTRIM, H.P.; BARBOSA, D.B.V.; ATHAYDE, L.G.M.; SANTOS, A.S.; BITENCOURT, A.G.V.; FREITAS, L.A.R.; RIOS, A.; ALVES, E. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World Journal of Gastroenterology*, v.14, n.9, p.1415-1418, 2008.

ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England Journal of Medicine*, v.346, n.16, p.1221-1231, 2002.

ARMSTRONG, P.J.; LUND, E.M. Changes in body composition and energy balance with aging. *Veterinary Clinical Nutrition*, v.3, p.83-87, 1996.

ASSY, N.; KAITA, K.; MYMIN, D.; LEVY, C.; ROSSER, B.; MINUK, G. Fatty infiltration of the liver in hyperlipidemic patients. *Digestive Diseases and Sciences*, v.45, n.10, p.1929-1934, 2000.

BAILHACHE, E.; NGUYEN, P.; KREMPF, M.; SILIART, B.; MAGOT, T.; OUGUERRAM, K. Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. *Metabolism*, v.52, p. 559-564. 2003.

BALCI, A.; KARAZINCIR, S.; SUMBAS, H.; OTER, Y.; EGILMEZ, E.; INANDI, T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flowhemodynamics. *Journal of Clinical Ultrasound*, v.36, n.3, p.134-140, 2007.

BERGMAN, R.N.; KIM, S.P.; CATALANO, K.J.; HSU, I.R.; CHIU, J.D.; KABIR, M.; HUCKING, K.; ADER, M. Why visceral fat is bad: mechanisms of metabolic syndrome. *Obesity*, v.14, p.16-19, 2006.

BLAHA, M.J.; BANSAL, S.; ROUF, S.H.; GOLDEN, S.H.; BLUMENTHAL, R.S.; DEFILIPPIS, A.P. A practical “ABCDE” approach to the metabolic syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, v.83, p.932-943, 2008.

BORGES, V.F.A. *Correlação entre ultrassonografia com Doppler e biopsia na gradação da esteatose hepática não alcoólica*. 2010. 73p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

BORGES, V.F.A.; DINIZ, A.L.D.; COTRIM, H.P.; ROCHA, H.L.O.G.; SALOMÃO, F.C. Hepatic vein flowmetry in patients with nonalcoholic steatosis. *Radiologia Brasileira*, v.44, n.1, p.1-6, 2011.

BROWNING, J.D. New imaging techniques for non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, v.13, p.607-619, 2009.

BRUNETTO, M.A.; NOGUEIRA, S.; SÁ, F.C.; PEIXOTO, M.; VASCONCELLOS, R.S.; FERRAUDO, A.J.; CARCIOFI, A.C. Correspondência entre obesidade e hiperlipidemia em cães. *Ciência Rural*, v.41, n.2, p.266-271, 2011.

BYERS, C.G.; WILSON, C.C.; STEPHENS, M.B.; GOODIE, J.; NETTING, E.; OLSEN, C. Obesity in dogs, part 1: exploring the causes and consequences of canine obesity. *Veterinary Medicine*, 2011. Disponível em: <<http://veterinarymedicine.dvm360.com/vetmed/Nutrition/Exploring-the-causes-and-consequences-of-canine-ob/ArticleStandard/Article/detail/715423>>. Acesso em 18 de julho de 2014.

CARVALHO, C.F.; TANNOUZ, V.G.S. Principais Aplicações do Ultrassom Doppler em Medicina Interna. In: *Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2009. p.33.

CARVALHO, C.F.; VARGAS, A.M.; JERICÓ, M.M.; VIANI, F.C.; CHAMMAS, M.C.; COGLIATI, B. Ultrassonografia Doppler de veias hepáticas em cães obesos com infiltração gordurosa hepática e comparação com modelo experimental em ratos. *Veterinária e Zootecnia*, v.19 (Supl.1), p.35-37, 2012.

CHARATCHAROENWITTHAYA, P.; LINDOR, K.D. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, v.11, p.37-54, 2007.

CHEN, Z.; CHEN, L.; DAI, H.; CHEN, J.; FANG, L. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Zhejiang University Science B*, v.9, p.616-622, 2008.

COLLIARD, L.; ANCEL, J.; BENET, J.; PARAGON, B.; BLANCHARD, G. Risk factors for obesity in dogs in France. *The Journal of Nutrition*, v.136, p. 1951-1954, 2006.

COSTA, R.O. *Avaliação histológica e ultrassonográfica do fígado de cadelas submetidas a programas de ganho e perda de peso*. 2008. 1p. Dissertação (Mestrado). Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

CULLEN, J.M. Summary of the world small animal veterinary association standardization committee guide to classification of liver disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.39, p.395-418, 2009.

CUSI, K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, v.13, n.4, p.545-563, 2009.

DESPREUX, J.P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, v.444, p.881-887, 2006.

DIEHL, A.M.; POORDAD, F. Nonalcoholic fatty liver disease. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.S.; SLEISENGER, M.H. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7. ed. Filadélfia: Saunders, 2002. p.1393-1399.

DIETRICH, C.F.; LEE, J.H.; GOTTSCHALK, R. HERRMANN, G.; SARRAZIN, C.; CASPARY, W.F.; ZEUZEM, S. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *American Journal of Roentgenology*, v.171, p.437-443, 1998.

DIEZ, M.; NGUYEN, P. The epidemiology of canine and feline obesity. *WALTHAM focus*, v.16, n.1, p.2-8, 2006.

DIXON, J.B.; BHATHAL, P.S.; O'BRIEN, P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, v.121, p.91-100, 2001.

ERDOGMUS, B.; TAMER, A.; BUYUKKAYA, R.; YAZICI, B.; BUYUKKAYA, A.; KORKUT, E.; ALCELIK, A.; KORKMAZ, U. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, v.215, n.1, p.89-93, 2008.

GALASSI, A.; REYNOLDS, K.; HE, J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, v.119, p.812-819, 2006.

GALLIX, B.P.; TAOURELL, P.; DAUZAT, M.; BRUEL, J.M.; LAFORTUNE, M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *American Journal of Roentgenology*, v.169, p.141-144, 1997.

GERMAN, A.J. The growing problem of obesity in dogs and cats. *Journal of Nutrition*, v.136, p.1940-1946, 2006.

GERMAN, A.J. Obesity in companion animals. *In Practice*, v.32, p.42-50, 2010.

GROSSELIN, J.; WREN, J.A.; SUNDERLAND, S.L. Canine obesity: an overview. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.30, n.1, p.1-10, 2007.

GUILLOT, M.; D'ANJOU, M.; ALEXANDER, K.; BÉDARD, C.; DESNOYERS, M.; BEAUREGARD, G.; CASTILLO, J.R.E. Can sonographic findings predict the results of liver aspirates in dogs with suspected liver disease? *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v.50, n.5, p.513-518, 2009.

HAAG, K.; ROSSLE, M.; OCHS, A.; HUBER, M.; SIEGERSTETTER, V.; OLSCHIEWSKI, M.; BERGER, E.; LU, S.; BLUM, H.E. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. *American Journal of Roentgenology*, v.172, p.631-635, 1999.

HAMAGUCHI, M.; KOJIMA, T.; ITOH, Y.; HARANO, Y.; FUJII, K.; NAKAJIMA, T.; KATO, T.; TAKEDA, N.; OKUDA, J.; IDA, K.; KAWAHITO, Y.; YOSHIKAWA, T.; OKANOUE, T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *American Journal of Gastroenterology*, v.102, p.2708-2715, 2007.

HERBAY, A.; FRIELING, T.; HÄUSSINGER, D. Association between duplex Doppler sonographic flow pattern in right hepatic vein and various liver diseases. *Journal of Clinical Ultrasound*, v.29, n.1, p.25-30, 2001.

HIROOKA, M.; KUMAGI, T.; KUROSE, K.; NAKANISHI, S.; MICHITAKA, K.; MATSUURA, B.; HORIIKE, N.; ONJI, M. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Internal Medicine*, v.44, n.8, p.794-799, 2005.

HUI, J.M.; FARRELL, G.C. Clear messages from sonographic shadows? Links between metabolic disorders and liver disease, and what to do about them. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v.18, p.1115-1117, 2003.

ISHIOKA, K.; OKUMURA, M.; SAGAWA, M.; NAKADOMO, F.; KIMURA, K.; SAITO, M. Computed tomographic assessment of body fat in beagles. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.46, n.1, p.49-53, 2005.

IVANCIC, M.; MAI, W. Qualitative and quantitative comparison of renal vs. hepatic ultrasonographic intensity in healthy dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.49, n.4, p.368-373, 2008.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Sistema digestório. In:_____. *Patologia Veterinária*. São Paulo: Manole, 1997. p.1112-1114.

JOYNT, L.K.; PLATT, J.F.; RUBIN, J.M.; ELLIS, J.H.; BUDE, R.O. Hepatic artery resistance before and after standard meal in subjects with diseased and healthy livers. *Radiology*, v.196, n.2, p.489-492, 1995.

KABIR, M.; CATALANO, K.J.; ANANTHNARAYAN, S.; KIM, S.P.; VAN CITTERS, G.W.; DEA, M.K.; BERGMAN, R.N. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, v.288, p.454-461, 2005.

KANTROWITZ, B.M.; NYLAND, T.G.; FISCHER, P. Estimation of portal blood flow using duplex real-time and pulsed Doppler ultrasound imaging in the dog. *Veterinary Radiology*, v.30, n.5, p.222-226, 1989.

KARABULUT, N.; KAZIL, S.; YAGCI, B.; SABIR, N. Doppler waveform of the hepatic veins in an obese population. *European Radiology*, v.14, p.2268-2272, 2004.

KAWASAKI, S.; AOKI, K.; HASEGAWA, O.; NUMATA, K.; TANAKA, K.; SHIBATA, N.; SHIMADA, S.; OKAMURA, A.; TERAUCHI, Y. Sonographic evaluation of visceral fat by measuring para and perirenal fat. *Journal of Clinical Ultrasound*, v.36, p.129-133, 2008.

KEALY, R.D.; LAWLER, D.F.; BALLAM, J.M.; MANTZ, S.L.; BIERY, D.N.; GREELEY, E.H.; LUST, G.; SEGRE, M.; SMITH, G.K.; STOWE, H.D. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.220, n.9, p.1315-1320, 2002.

KOGISO, T.; MORIYOSHI, Y.; NAGAHARA, H. Clinical significance of fatty liver associated with metabolic syndrome. *Hepatology Research*, v.37, p.711-721, 2007.

KOPELMAN, P.G. Obesity as a medical problem. *Nature*, v.404, p.635-646, 2000.

LAFLAMME, D.P. Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Practice*, v.22, p.10-15, 1997.

LAMB, C.R.; BURTON, C.A.; CARLISLE, C.H. Doppler measurement of hepatic arterial flow in dogs: technique and preliminary findings. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.40, n.1, p.77-81, 1999.

LAMB, C.R.; MAHONEY, P.N. Comparison of three methods for calculating portal blood flow velocity in dogs using duplex-Doppler ultrasonography. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.35, n.3, p.190-194, 1994.

LIN, H.Z.; YANG, S.Q.; CHUCKAREE, C.; KUHADJA, F.; RONNET, G.; DIEHL, A.M. Metformin reverses fatty liver disease in obese , leptin-deficient mice. *Nature Medicine*, v.6, p.998-1003, 2000.

LUDWIG, J.; VIGGIANO, T.R.; MCGILL, D.B.; OH, B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*, v.55, n.7, p.434-438, 1980.

LUDWIG, J.; MCGILL, D.B.; LINDOR, K.D. Metabolic liver diseases. Review: Nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v.12, p.398-403, 1997.

LUND, E.M.; ARMSTRONG, P.J.; KIRK, C.A.; KLAUSNER, J.S. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, v.4, n.2, p.177-186, 2006.

LUPSOR, M.; BADEA, R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? *Romanian Journal of Gastroenterology*, v.14, p.419-425, 2005.

MACHADO, M.M.; ROSA, A.C.F.; NESTOR, B.; MARTINS, L.; ROSA, J.B.F.; CERRI, L.M.O.; CHAMMAS, M.C.; DAHER, T.; DAHER, T.R.; SAAD, W.A.; CERRI, G.G. Estudo Doppler na hipertensão portal. *Radiologia Brasileira*, v.37, n.1, p.1-10, 2004.

MACLACHLAN, N.J.; CULLEN, J.M. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino. In: CARLTON, W.W.; MCGAVIN, M.D. *Patologia Veterinária Especial de Thomson*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998. p. 103-104.

MAGALOTTI, D.; MARCHESINI, G.; RAMILLI, S.; BERZIGOTTI, A.; BIANCHI, G.; ZOLI, M. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary /pharmacological treatment. A pilot study. *Digestive and liver disease*, v.36, p.406-411, 2004.

MAMPRIM, M.J. *Doença hepática difusa em cães: estudo ultra-sonográfico comparativo com exames bioquímicos, biopsia e citologia aspirativa com agulha fina*. 1999. 102p. Dissertação (Doutorado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus Botucatu, Botucatu.

MAMPRIM, M.J. Ultrassom Doppler de fígado. In: CARVALHO, C.F. *Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais*. 1. ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 41-62.

MANCINI, M.; PRINSTER, A.; ANNUZZI, G.; LIUZZI, R.; GIACCO, R.; MEDAGLI, C.; CREMONE, M.; CLEMENTE, G.; MAUREA, S.; RICCARDI, G.; RIVELLESE, A.A.; SALVATORE, M. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism Clinical and Experimental*, v.58, p. 1724-1730, 2009.

MCGREEVY, P.D.; THOMSON, P.C.; PRIDE, C.; FAWCETT, A.; GRASSI, T.; JONES, B. Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. *Veterinary Record*, v.156, p.695-707, 2005.

MIHMANLI, I.; KANTARCI, F.; YILMAZ, M.H.; GURSES, B.; SELCUK, D.; OGUT, G.; ALTUG, A.; UYSAL, O. Effect of diffuse fatty infiltration of the liver on hepatic artery resistance index. *Journal of Clinical Ultrasound*, v.33, p.95-99, 2004.

MISHRA, P.; YOUNOSSI, Z.M. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *American Journal of Gastroenterology*, v.102, p.2716-2717, 2007.

MOHAMMADI, A.; GHASEMI-RAD, M.; ZAHEDI, H.; TOLDI, G.; ALINIA, T. Effect of severity of steatosis as assessed ultrasonographically on hepatic vascular indices in non-alcoholic fatty liver disease. *Medical Ultrasonography*, v.13, p.200-206, 2011.

MORIYASU, F.; NISHIDA, O.; BAN, N.; NAKAMURA, T.; SAKAI, M.; MIYAKE, T.; UCHINO, H. "Congestion index" of the portal vein. *American Journal of Radiology*, v.146, p.735-739, 1986.

MORIYASU, F.; LIJIMA, H.; TSUCHIYA, K.; ET AL. Diagnosis of NASH using delayed parenchymal imaging of contrast ultrasound. *Hepatology Research*, v.33, p.97-99, 2005.

MOROOKA, T.; NIIYAMA, M.; UCHIDA, E.; UEMURA, M.; MIYOSHI, K.; SAITO, M. Measurement of the back fat layer in beagles for estimation of obesity using two-dimensional ultrasonography. *Journal of Small Animal Practice*, v.42, p.56-59, 2001.

NYLAND, T.G.; FISHER, P.E. Evaluation of experimentally induced canine hepatic cirrhosis using duplex Doppler ultrasound. *Veterinary radiology*, v.31, n.4, p.189-194, 1990.

OGUZKURT, L.; YILDIRIM, D.T.; TORUN, D.; TERCAN, F.; KIZILKILIC, O.; NIRON, E.A. Hepatic vein Doppler waveform in patients with diffuse fatty infiltration of the liver. *European Journal of Radiology*, v.54, n.2, p.253-257, 2005.

OLIVA, M.R.; MORTELE, K.J.; SEGATTO, E.; GLICKMAN, J.N.; ERTURK, S.M.; ROS, P.R.; SILVERMAN, S.G. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *Journal of Computed Assisted Tomography*, v.30, p.37-43, 2006.

OSAWA, H.; MORI, Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *Journal of Clinical Ultrasound*, v.24, p.25-29, 1996.

PAREKH, S.; ANANIA, F.A. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, v.132, p.2191-2207, 2007.

RECTOR, R.S.; THYFAULT, J.P.; WEI, Y.; IBDAH, J.A. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World Journal of Gastroenterology*, v.14, n.2, p.185-192, 2008.

RUDERMAN, N.; CHISHOLM, D.; PI-SUNYER, X.; SCHNEIDER, S. The metabolically obese, normal weight individual revisited. *Diabetes*, v.47, p.699-713, 1998.

SAADEH, S.; YOUNOSSI, Z.M.; REMER, E.M.; GRAMLICH, T.; ONG, J.P.; HURLEY, M.; MULLEN, K.D.; COOPER, J.N.; SHERIDAN, M.J. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, v.123, p.745-750, 2002.

SANYAL, A.G. A technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, v.123, p.1705-1725, 2002.

SARTOR, R.; MAMPRIM, M.J.; TAKAHIRA, R.F.; ALMEIDA, M.F. Hemodynamic evaluation of the right portal vein in healthy dogs of different body weights. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v.52, n.36, p.1-5, 2010.

SARTOR, R. *Ultrassonografia Doppler em cães com hepatopatias difusas*. 2012. 110p. Dissertação (Doutorado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu.

SCHINDHELM, R.K.; DIAMANT, M.; DEKKER, J.M.; TUSHUIZEN, M.E.; TEERLINK, T.; HEINE, R.J. Alanine aminotransferase as a marker of nonalcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v.22, p.437-443, 2006.

SCHWENZER, N.F.; SPRINGER, F.; SCHRAML, C.; STEFAN, N.; MACHANN, J.; SCHICK, F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of Hepatology*, v.51, p.433-445, 2009.

SEIDELL, J.C.; BAKKER, C.J.G.; KOOY, K. Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution – a comparison between computed tomography and 1.5T magnetic resonance. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.51, p.953-957, 1990.

SHIH, C.; YANG, S.; HU, J.; LIN, C.; LAI, Y.; CHANG, C. Portal vein pulsatility index is a more important indicator than congestion index in the clinical evaluation of right heart function. *World Journal of Gastroenterology*, v.12, n.5, p.768-771, 2006.

SINGH, R.; LAFLAMME, D.P.; SIDEBOTTOM-NIELSEN, M. Owner perceptions of canine body condition score. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.16, p.362, 2002.

SUGIMOTO, H.; KANEKO, T.; INOUE, S.; TAKEDA, S.; NAKAO, A. Simultaneous Doppler measurement of portal venous peak velocity, hepatic arterial peak velocity, and splenic arterial pulsatility index for assessment of hepatic circulation. *Hepato-gastroenterology*, v.49, n.45, p.793-797, 2002.

SZATMÁRI, V.; SÓTONYI, P.; VÖRÖS, K. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.42, n.2, p.93-107, 2001.

TRIBUDDHARATANA, T.; KONGPIROMCHEAN, Y.; SRIBHEN, K.; SRIBHEN, C. Biochemical alterations and their relationships with the metabolic syndrome components in canine obesity. *Natural Science*, v.45, p.622-628, 2011.

VERKEST, K.R. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. *The Veterinary Journal*, v.199, p.24-30, 2014.

WARREN-SMITH, C.M.R.; ANDREW, S.; MANTIS, P.; LAMB, C.R. Lack of associations between ultrasonographic appearance of parenchymal lesions of the canine liver and histological diagnosis. *Journal of Small Animal Practice*, v.50, n.5, p.513-518, 2009.

WAJCHENBERG, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine reviews*, v.21, p.697-738, 2000.

WEBB, M.; YESHUA, H.; ZELBER-SAGI, S.; SANTO, E.; BRAZOWSKI, E.; HALPERN, Z.; OREN, R. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *American Journal of Radiology*, v.192, p.909-914, 2009.

WILKINSON, M.J.; MCEWAN, N.A. Use of ultrasound in the measurement of subcutaneous fat and prediction of total body fat in dogs. *The Journal of Nutrition*, v.121, p.47-50, 1991.

XENOULIS, P.G.; STEINER, J.M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *The Veterinary Journal*, v.183, p.12-21, 2010.

YAMKA, R.M.; FRIESEN, K.G.; FRANTZ, N.Z. Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, v.4, n.4, p.282-292, 2006.

YOUNOSSI, Z.M.; DIEHL, A.M.; ONG, J.P. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology*, v.35, p.746-752, 2002.

ZORAN, D.L. Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.40, n.2, p.221-39, 2010.