

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER  
EM CÃES COM HEPATOPATIAS DIFUSAS

RAQUEL SARTOR

Botucatu - SP  
Fevereiro 2012

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER  
EM CÃES COM HEPATOPATIAS DIFUSAS

RAQUEL SARTOR

Tese apresentada junto ao  
Programa de Pós-Graduação  
em Medicina Veterinária para  
obtenção de título de Doutor.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Adj. Maria Jaqueline  
Mamprim

Botucatu - SP  
Fevereiro 2012

Autor: Raquel Sartor

Título: Ultrassonografia Doppler em cães com hepatopatias difusas.

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Maria Jaqueline Mamprim  
Presidente e Orientadora  
Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária  
FMVZ - UNESP - Botucatu

---

Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado  
Membro  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ – UNESP - Botucatu

---

Profa. Dra. Luciana Del Rio Pinoti Ciarlini  
Membro  
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal  
FMVA – UNESP - Araçatuba

---

Profa. Dra. Tilde Rodrigues Froes  
Membro  
Departamento de Medicina Veterinária  
UFPR - Curitiba

---

Prof. Dr. Fabiano Séllos Costa  
Membro  
Departamento de Medicina Veterinária  
UFRPE - Pernambuco

Data da defesa: 01 de fevereiro de 2012.

*“A grandeza de uma nação pode ser julgada pelo modo como seus animais são tratados.” (Mahatma Gandhi)*

## **AGRADECIMENTOS**

*“Minhas imperfeições e fracassos são como uma benção de Deus, assim como meus sucessos e meus talentos, eu coloco ambos aos seus pés” (Mahatma Gandhi).*

*A toda minha família, especialmente aos meus pais, Izidoro e Roseli, agradeço pelo apoio, compreensão e amor incondicional, sem os quais a realização deste sonho não seria possível.*

*A minha orientadora Profa. Dra. Maria Jaqueline Mamprim pela oportunidade, e por tantos ensinamentos fundamentais para o meu crescimento profissional. Agradeço também pela confiança, amizade e conselhos indispensáveis.*

*Aos professores, funcionários, residentes e colegas pós-graduandos do hospital veterinário, em especial aos colegas do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, pelo suporte técnico, pela disponibilidade em auxiliar na pesquisa e pela amizade.*

*Aos meus amigos e ao meu namorado Rafael, essenciais em minha vida, por tornarem o dia-a-dia muito melhor, por me fazerem rir mesmo nos momentos mais difíceis. Pessoas que para sempre terão um lugar muito especial em meu coração.*

*Aos proprietários dos animais que participaram do projeto.*

*Enfim, todos aqueles que estiveram presentes nestes momentos, e que se tornaram pessoas essenciais para o meu aprimoramento pessoal e profissional.*

*A CAPES e a FAPESP pelo apoio financeiro para a pesquisa.*

## LISTA DE QUADROS

### CAPÍTULO 1

- Quadro 1 - Principais causas de hipertensão portal intra-hepática nos cães (adaptado de BUOB et al., 2011)..... 10
- Quadro 2 - Classificação da Hipertensão portal de acordo com o local do aumento da resistência vascular e mecanismos do aumento da resistência intra-hepática (adaptado de Martinelli, 2004) ..... 12

### CAPÍTULO 3

- Quadro 1 - Perfil hemodinâmico delineado pela ultrassonografia Doppler em cães com hepatite crônica, cirrose e neoplasia hepática difusa..... 66

**LISTA DE TABELAS**

## CAPÍTULO 3

- Tabela 1 - Percentual de presença das alterações qualitativas visibilizadas pela ultrassonografia em modo B, Doppler colorido e espectral em cães hípidos, com hepatite crônica em diversos estágios de evolução leve, moderada e cirrose ..... 62
- Tabela 2 - Média ( $\pm$  desvio padrão) das variáveis quantitativas mensuradas pela ultrassonografia Doppler espectral em cães hípidos, com hepatite crônica leve, moderada e cirrose ..... 62
- Tabela 3 - Eficiência global para predição das doenças inflamatórias crônicas hepáticas das variáveis quantitativas mensuradas ao Doppler ..... 63
- Tabela 4 - Média ( $\pm$  desvio padrão) das variáveis quantitativas mensuradas pela ultrassonografia Doppler espectral em cães hípidos e cães com infiltração neoplásica difusa ..... 65

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO 2

- Figura 1 - A e B: Imagem ultrassonográfica em modo B do fígado de um cão com hepatite crônica leve. Nota-se o parênquima hiperecogênico com a ecotextura discretamente heterogênea, com discretas áreas micronodulares (cabeças de alfinete – setas) (padrão tipo I) ..... 50
- Figura 2 - A e B: Imagem ultrassonográfica em modo B do fígado de um cão com hepatite crônica moderada. Nota-se o parênquima hiperecogênico com a ecotextura moderadamente heterogênea, com áreas micronodulares e macronodulares (setas) (padrão tipo II) ..... 50
- Figura 3 - A e B: Imagem ultrassonográfica em modo B do fígado de um cão com hepatite crônica moderada. Nota-se o parênquima hiperecogênico com a ecotextura moderadamente heterogênea, com lesões hipoeecogênicas focais (setas) (padrão tipo III). Observa-se líquido livre na cavidade abdominal (\*) ..... 51
- Figura 4 - A e B: Imagem ultrassonográfica em modo B do fígado de um cão com cirrose hepática. Nota-se o parênquima hiperecogênico com a ecotextura heterogênea, bordos acentuadamente irregulares e dimensões marcadamente diminuídas (padrão tipo IV). Observa-se líquido livre na cavidade abdominal (\*). VB: vesícula biliar ..... 51
- Figura 5 - Percentual de ocorrência da hepatite crônica (HC) leve, hepatite crônica moderada e da cirrose hepática dentre os diferentes padrões ultrassonográficos de ecotextura do parênquima hepático..... 44
- Figura 6 - Frequência de elevação dos níveis séricos das enzimas fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT) e gama – glutamil transferase (GGT), em cães com hepatite crônica (HC) leve, hepatite crônica moderada e cirrose hepática ..... 44



## CAPÍTULO 3

- Figura 1 - Imagens ultrassonográficas em Doppler colorido na região da *porta hepatitis* em cão, corte sagital na parede abdominal direita. A- animal hígido: observa-se a proporção normal entre o diâmetro da veia porta (VP) e da artéria hepática (AH). B- animal com hepatite crônica moderada: nota-se a dilatação da artéria hepática, que passou a ter dimensões semelhantes a da veia porta. VCC: veia cava caudal ..... 80
- Figura 2 - Ultrassonografia Doppler colorido e espectral da veia hepática do lobo caudato em um cão com cirrose hepática. Nota-se a perda do espectro trifásico do fluxo da veia hepática, denominada “portalização” da veia hepática ..... 80
- Figura 3 - Ultrassonografia Doppler abdominal em cão com cirrose hepática. A: veia porta (VP) e artéria hepática (AH) na *porta hepatitis*, observa-se fluxo em direção oposta nos dois vasos, devido ao fluxo hepatofugal na veia porta. B-D: circulação portal colateral adquirida, devido à hipertensão portal intra-hepática. B: dilatação da veia gonadal esquerda (VGE), observada adjacente à veia cava caudal (VCC), drenando para a veia renal esquerda (VRE). C: múltiplos vasos tortuosos cranial ao rim esquerdo (RE), e líquido livre abdominal (\*). D: múltiplos vasos tortuosos na região mesentérica ..... 81
- Figura 4 - A-C: Imagens *post mortem* de circulação portal colateral adquirida em um cão com cirrose hepática. Observam-se múltiplos vasos tortuosos oriundos da região mesogástrica esquerda, drenando para a veia cava caudal, superfície hepática irregular (seta) (A, B), e um vaso de aspecto enovelado entre as alças intestinais (C). Nota-se a irregularidade da superfície hepática cirrótica. D: Fotomicrografia de corte do fígado cirrótico na qual se visualizam formações nodulares de hepatócitos (asterisco) circundados por intenso estroma conjuntivo (seta), tricrômico de Masson, 100X ..... 82
- Figura 5 - Sensibilidade e 1-especificidade da velocidade média e do volume de fluxo da veia porta no diagnóstico da hepatite crônica leve em cães ..... 63

- Figura 6 - Sensibilidade e 1-especificidade da velocidade média do fluxo portal e do índice de resistividade da artéria hepática (IR) no diagnóstico da cirrose hepática em cães ..... 64
- Figura 7 - Ultrassonografia Doppler hepática em infiltração neoplásica difusa. A - Doppler colorido do parênquima hepático de um cão com linfoma, observa-se o trajeto desviado dos vasos, auxiliando na identificação de nódulos isoecogênicos ao parênquima hepático. B - Doppler colorido do parênquima hepático de um cão com carcinoma hepatocelular, nota-se hipervascularização e distribuição caótica dos vasos intra-hepáticos. C e D - Doppler colorido e espectral de um cão com linfoma hepático, nota-se dois diferentes padrões de fluxo arterial intra-hepático; C - elevado pico sistólico (variação de frequência Doppler próxima a 4KHz); D - baixo índice de resistividade (0,33), caracterizado por diástole alta ..... 83
- Figura 8 - Velocidade média e volume de fluxo portal segundo o estágio da hepatite crônica em cães. HC: hepatite crônica; V<sub>méd</sub>: velocidade média; VFVP: volume de fluxo na veia porta..... 69
- Figura 9 - Percentual de alterações vasculares detectadas ao Doppler, segundo o estágio da doença hepática crônica no cão. HC: hepatite crônica; CPCA: circulação portal colateral adquirida; VH: veia hepática ..... 73

#### CAPÍTULO 4

- Figura 1 - Comparação entre as medidas do Lmean (média e desvio padrão) pela técnica do histograma, realizada na imagem ultrassonográfica do fígado de cães saudáveis, com doença hepática degenerativa (Deg) ou hepatite crônica (HC), diagnosticadas histologicamente. a, b - em cada coluna, médias seguidas pela mesma letra não diferiram na comparação múltipla de Dunnett ( $p > 0,05$ ) ..... 90
- Figura 2 - Comparação entre as medidas da relação NMOST/NALL (média e desvio padrão) pela técnica do histograma, realizada na imagem ultrassonográfica do fígado de cães saudáveis, com doença hepática degenerativa (Deg) ou hepatite crônica (HC), diagnosticadas

- histologicamente. a, b – em cada coluna, médias seguidas pela mesma letra não diferiram na comparação múltipla de Dunnet ( $p > 0,05$ ) ..... 91
- Figura 3 - Comparação entre as medidas do SD (média e desvio padrão) pela técnica do histograma, realizada na imagem ultrassonográfica do fígado de cães saudáveis, com doença hepática degenerativa (Deg) ou hepatite crônica (HC), diagnosticadas histologicamente. a, b – em cada coluna, médias seguidas pela mesma letra não diferiram na comparação múltipla de Dunnet ( $p > 0,05$ ) ..... 91
- Figura 4 - A - C: Imagens ultrassonográficas, em corte transversal, do parênquima hepático de cães, e seus respectivos histogramas, realizados nas regiões de interesse selecionadas. A: fígado normal. B: degeneração gordurosa hepática. C: hepatite crônica. Nota-se o aumento da ecogenicidade (maior Lmean) nos parênquimas hepáticos alterados (B, C) em relação ao normal (A); assim como aumento da heterogeneidade (ampla distribuição do gráfico, maior SD, menor Nmost/Nall [count]) na presença de hepatite crônica (C) em relação aos demais (A, B) ..... 92

**LISTA DE ABREVIACÕES**

<b>A</b>	Área
<b>AH</b>	Artéria hepática
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>CPCA</b>	Circulação portal colateral adquirida
<b>D</b>	Diâmetro
<b>FA</b>	Fosfatase alcalina
<b>GGT</b>	Gama – glutamil transferase
<b>HC</b>	Hepatite crônica
<b>HP</b>	Hipertensão portal
<b>IH</b>	Intra-hepática
<b>kHz</b>	Kilohertz
<b>IR</b>	Índice de resistividade
<b>IRAH</b>	Índice de resistividade da artéria hepática
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>VCC</b>	Veia cava caudal
<b>VFVP</b>	Volume de fluxo na veia porta
<b>VH</b>	Veia hepática
<b>V<sub>méd</sub></b>	Velocidade média de fluxo portal
<b>VP</b>	Veia porta
<b>VGE</b>	Veia gonadal esquerda
<b>VRE</b>	Veia renal esquerda

## SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	XIV
ABSTRACT.....	XVI
CAPÍTULO 1	
INTRODUÇÃO .....	02
REVISÃO DE LITERATURA .....	04
Anatomia e Fisiologia .....	04
Doenças hepatobiliares nos cães .....	06
Diagnóstico das doenças hepatobiliares nos cães.....	16
Exames bioquímicos .....	16
Exame ultrassonográfico .....	17
Biopsia e citologia aspirativa por agulha fina .....	19
Ultrassonografia Doppler .....	23
Histograma .....	31
CAPÍTULO 2	
TRABALHO CIENTÍFICO 01: PADRÃO ULTRASSONOGRÁFICO DAS HEPATITES CRÔNICAS CANINAS SEGUNDO O GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA .....	39
Resumo .....	39
Abstract .....	39
Introdução .....	40
Material e métodos .....	41
Resultados .....	43
Discussão .....	45
Conclusões .....	47
Bibliografia .....	48

## CAPÍTULO 3

TRABALHO CIENTÍFICO 02: ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER EM DOENÇAS HEPÁTICAS DIFUSAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS E NEOPLÁSICAS EM CÃES.....	53
Resumo .....	53
Abstract .....	53
Introdução .....	54
Material e métodos .....	55
Resultados .....	59
Discussão .....	66
Conclusões .....	75
Bibliografia .....	76

## CAPÍTULO 4

TRABALHO CIENTÍFICO 03: ULTRASSONOGRAFIA QUANTITATIVA NA DEGENERAÇÃO GORDUROSA HEPÁTICA E NA HEPATITE CRÔNICA EM CÃES.....	85
Resumo .....	85
Abstract .....	85
Introdução .....	86
Material e métodos .....	87
Resultados .....	89
Discussão .....	93
Conclusões .....	94
Bibliografia .....	95

## CAPÍTULO 5

DISCUSSÃO GERAL.....	98
CONCLUSÕES GERAIS.....	102
BIBLIOGRAFIA.....	103

SARTOR, R. **Ultrassonografia Doppler em cães com hepatopatias difusas**. Botucatu, 2012. 110p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

## **RESUMO**

O objetivo do estudo foi avaliar as alterações parenquimatosas difusas hepáticas pela ultrassonografia em modo B e, quantitativamente, através do histograma, assim como as alterações vasculares, através da ferramenta Doppler, a fim de correlacionar os resultados obtidos às afecções hepáticas diagnosticadas pelo exame histopatológico. Foram submetidos à biopsia percutânea 41 cães com alterações hepáticas difusas detectadas pela ultrassonografia. O trabalho foi dividido em três etapas. No primeiro estudo 25 cães com hepatite crônica, agrupados segundo o grau de fibrose, foram avaliados pela ultrassonografia em modo B. Quatro padrões de ecotextura foram descritos, concomitante ao aumento difuso da ecogenicidade hepática, sendo possível associar três destes padrões ao grau da fibrose hepática. Em um segundo estudo 25 cães com hepatite crônica e 11 cães com neoplasia hepática foram avaliados através da ultrassonografia Doppler. Mapeamento vascular do parênquima hepático foi realizado através do Doppler colorido e mensurações quantitativas pelo Doppler espectral. As alterações hemodinâmicas observadas na doença hepática crônica como portalização do fluxo da veia hepática, dilatação da artéria hepática, circulação portal colateral adquirida e fluxo portal hepatofugal, tornaram-se mais evidentes à medida que o grau de fibrose se agravou, permitindo a associação de alterações hemodinâmicas significativas com o estágio avançado da doença, conferindo, assim, um valor prognóstico à avaliação Doppler na doença hepática crônica dos cães. O estudo Doppler também auxiliou a diferenciar as hepatites crônicas das neoplasias hepáticas difusas, através da detecção de alterações vasculares sugestivas de malignidade, como hipervascularização caótica do parênquima hepático. No terceiro estudo uma avaliação quantitativa da ecotextura e ecogenicidade hepática foi realizada através do histograma em 10 cães hígidos, 5 cães com degeneração gordurosa hepática e 25 cães com hepatite crônica. Observou-se, quantitativamente, aumento da ecogenicidade hepática tanto nas degenerações gordurosas como nos processos inflamatórios crônicos, enquanto o aumento da heterogeneidade do parênquima foi visibilizado apenas nos animais com hepatite crônica. Concluiu-se que a associação de ferramentas complementares à

ultrassonografia convencional, como o Doppler e o histograma, conferiram maior acuidade diagnóstica ao exame ultrassonográfico, adicionando informações importantes ao ultrassonografista e ao clínico no estabelecimento de um diagnóstico, tratamento e prognóstico adequados para as doenças hepáticas crônicas.

**Palavras chave:** Fígado, Ultrassom, Vascularização, Doppler, Histograma, Cães.



SARTOR, R. **Doppler ultrasonography in dogs with diffuse hepatic diseases.** Botucatu, 2012. 110p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

### **ABSTRACT**

The aim of this study was to assess diffuse hepatic parenchymal changes, subjectively, by B mode ultrasonography and, quantitatively, by histogram, as well as the vascular changes, by Doppler ultrasound, in order to correlate the results to hepatic disorders, diagnosed by histopathology. A total of 41 dogs with diffuse liver disorders detected by ultrasonography underwent percutaneous hepatic biopsy. In the first study 25 dogs with chronic hepatitis, grouped based on the severity of fibrosis, were evaluated by B mode ultrasonography. Diffuse increase in hepatic echogenicity and four different echotexture patterns were described, and in 3 cases, associated with the degree of fibrosis. In the second study 25 dogs with chronic hepatic disease, grouped based on the severity of fibrosis, and 11 dogs with diffuse neoplasia, were assessed by Doppler ultrasonography. Vascular mapping of the hepatic parenchyma was performed using color Doppler, and quantitative measurements by spectral Doppler. Hemodynamic changes detected in chronic liver disease such as hepatic vein flow portalization, hepatic artery dilatation, acquired portal collateral circulation and hepatofugal flow in the portal vein were more evident as the degree of fibrosis became worse, thus significant hemodynamic changes were associated with the advanced stage of disease in dogs. Doppler studies also aided to differentiated chronic hepatitis and diffuse hepatic neoplasia, detecting vascular changes suggestive of malignance, such as chaotic hypervascularity of liver parenchyma. In the third study quantitative assessment of liver echogenicity and echotexture by histogram was performed in 10 healthy dogs, 5 dogs with hepatic fatty degeneration and 25 dogs with chronic hepatitis. It was observed quantitatively increased echogenicity in dogs with hepatic fatty degeneration and chronic inflammatory disorder, while increased heterogeneity of the parenchyma could be seen only in dogs with chronic hepatitis. It was conclude that the association of complementary tools, such as Doppler and histogram, to conventional ultrasonography improved its diagnostic accuracy, adding important information to the sonographer and the clinician to make an appropriate diagnosis, treatment and prognosis for chronic hepatic diseases.

Key words: Liver, Ultrasound, Vascularization, Doppler, Histogram, Dogs.

# ***CAPÍTULO 1***

## ***Introdução e Revisão de Literatura***

## 1. INTRODUÇÃO

Os exames de imagem, principalmente o ultrassom, têm sido utilizados frequentemente na rotina clínica veterinária na avaliação de pacientes com suspeita de doença hepática. A importância da ultrassonografia na abordagem desses pacientes é indiscutível devido a algumas características conferidas a essa técnica, como a inocuidade, a rapidez e o baixo custo (NYLAND et al., 1995).

A ultrassonografia é considerada altamente eficiente em diagnosticar lesões focais, mesmo as de pequeno calibre, e caracterizá-las; porém, questiona-se sua acuidade em diagnosticar e, principalmente, em diferenciar as alterações hepáticas difusas (FEENEY et al., 2008).

Com o objetivo de aumentar a sensibilidade e a especificidade do ultrassom no diagnóstico das alterações hepáticas, associou-se ao exame ultrassonográfico em modo B, o Doppler colorido e o Doppler espectral, acrescentando ao exame convencional a capacidade de avaliar a hemodinâmica hepática, expandindo a aplicação clínica da ultrassonografia (MACHADO et al., 2004).

Na medicina, mensurações quantitativas realizadas com o Doppler espectral na veia porta, na artéria hepática e nas veias hepáticas passaram a fazer parte da abordagem diagnóstica do paciente com doença hepática, principalmente daqueles com doença inflamatória crônica e hipertensão portal; por outro lado, o mapeamento vascular através do Doppler colorido ou do power Doppler tornou-se parte importante na diferenciação de lesões malignas e benignas (SHAPIRO et al., 1998; O'DONOHUE et al., 2004).

O desenvolvimento da técnica e dos equipamentos permitiu que uma correlação entre as alterações hemodinâmicas e os diversos processos patológicos hepáticos fosse estabelecida em seres humanos (BOOTE, 2003). Com o uso do Doppler a ultrassonografia passou a ter também um maior valor prognóstico, pois a hipertensão portal, um importante indicador da severidade do quadro clínico nas doenças inflamatórias crônicas, passou a ser monitorada de maneira não invasiva (O'DONOHUE et al., 2004).

Na medicina veterinária, a utilização do Doppler depara-se com algumas dificuldades, como por exemplo, a presença de artefatos formados pelo movimento respiratório do animal, o tamanho diminuto de alguns vasos quando comparados aos dos seres humanos e as variações entre as raças ou entre as espécies. Assim, para que uma

imagem adequada seja obtida e as mensurações feitas pelo Doppler sejam consideradas fidedignas, o exame pode requerer um tempo mais prolongado para ser realizado.

Tais dificuldades somadas à introdução de novas modalidades diagnósticas na medicina veterinária, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, fizeram com que a técnica fosse subutilizada, quando comparada à Medicina, sem que seu valor clínico e diagnóstico diante das diversas afecções que podem acometer o fígado fosse conhecido.

Assim como o Doppler, novas ferramentas auxiliares para avaliação da imagem ultrassonográfica, têm sido estudadas a fim de aumentar a sensibilidade e a especificidade do exame. Dentre as várias aplicações dessas ferramentas, a mensuração, ou a avaliação quantitativa dos pixels da imagem ultrassonográfica, através de histogramas, tem sido utilizada como uma maneira de quantificar a densidade do parênquima de órgãos como o fígado, e dessa maneira determinar a presença de gordura ou fibrose no parênquima hepático (OSAWA e MORI, 1996; SANTOS et al., 2009).

Ressalta-se que apesar de existirem técnicas como a elastografia, desenvolvidas especialmente para esta finalidade (RUST et al., 2007), o alto custo dos aparelhos nos quais essa ferramenta encontra-se disponível, dificulta ou impossibilita a utilização da mesma pelos médicos veterinários, enquanto o oposto ocorre em relação aos programas de computadores, disponíveis muitas vezes gratuitamente, sem agregar custo ao exame ultrassonográfico convencional.

Diante do exposto, o objetivo geral do trabalho foi avaliar as alterações parenquimatosas hepáticas, subjetivamente, através da ultrassonografia em modo B e, quantitativamente, através do histograma, assim como as alterações vasculares, através da ferramenta Doppler, a fim de correlacionar os resultados obtidos, aos diversos tipos de afecções hepáticas classificadas pelo exame histopatológico.

O estudo está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação da FMVZ-UNESP, Botucatu, SP (protocolo nº 197/2008 – CEEA).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Anatomia e Fisiologia

O fígado é a maior glândula do corpo e desempenha papel homeostático fundamental no equilíbrio de numerosos processos biológicos, executando papel importante no metabolismo dos carboidratos, lipídios, proteínas, vitaminas e hormônios. É responsável também por funções de armazenamento, imunológicas, hematológicas, secretórias, excretórias e de desintoxicação (SISSON, 1996; MATHEWS & BUNCH, 2005).

O principal componente celular do fígado, capaz de desempenhar as diferentes funções descritas e tornar esse órgão essencial ao funcionamento do organismo são os hepatócitos. Estas células multifuncionais agrupam-se em placas, constituindo a unidade morfológica do fígado, denominada lóbulo hepático. Nos lóbulos os hepatócitos estão dispostos radialmente e os capilares sinusóides interpostos entre eles. Em cada canto desse poliedro encontra-se uma região denominada espaço porta, composta por uma vênula, uma arteríola, um ducto biliar e um vaso linfático (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

Macroscopicamente, na maioria dos cães, o fígado divide-se em seis lobos, denominados lobo quadrado, medial direito, medial esquerdo, lateral direito, lateral esquerdo e lobo caudato, o qual é composto pelos processos caudato e papilar. A vesícula biliar situa-se entre os lobos quadrado e medial direito. A *porta hepatis* representa a fissura transversal na superfície ventral do fígado, onde a veia porta, a artéria hepática, o ducto biliar principal e os vasos linfáticos ingressam e saem do fígado (MATHEWS & BUNCH, 2005).

Mesmo sendo um dos maiores órgãos do corpo, o fígado normalmente representa apenas cerca de 3% do peso corpóreo nos cães, porém, recebe, em média, 25% do volume de fluxo do débito cardíaco total (LAUTT & GREENWAY, 1987). A irrigação hepática é considerada peculiar, pois, diferentemente dos demais órgãos, que são irrigados apenas por fluxo arterial, o fígado recebe considerável quantidade de fluxo venoso (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

Esse sistema duplo de irrigação hepática é composto pela artéria hepática e pelo sistema portal. Nos cães, a maior parte do fluxo hepático, cerca de 70%, é transportada

pela veia porta. Este sangue é rico em nutrientes que são essenciais para as funções metabólicas realizadas no fígado e na determinação das dimensões hepáticas, pois, contém fatores hepatotróficos os quais determinam o tamanho de cada hepatócito. O sangue arterializado trazido pela artéria hepática é responsável pela oxigenação do parênquima hepático (NICKEL et al., 1979; MATHEWS & BUNCH, 2005).

O sistema portal se inicia nos capilares viscerais e termina no fígado, transportando sangue venoso do pâncreas, baço e de todo trato gastrointestinal, exceto do canal anal (EVANS, 1993). A veia porta é formada pela confluência das veias mesentéricas cranial e caudal, recebendo o sangue da veia esplênica e da veia gastroduodenal. A veia gástrica esquerda é tributária da veia esplênica, enquanto a veia gástrica direita pode ser tributária da veia gastroduodenal ou drenar diretamente para a veia porta (DUARTE, 1989; SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006).

No hilo hepático, região também chamada de *porta hepatis*, a veia porta bifurca-se em um ramo direito, menor, que cursa dorsalmente, irrigando o lobo lateral direito e o lobo caudato; e em um ramo esquerdo, mais longo, que leva suprimento sanguíneo aos lobos lateral e medial esquerdos, quadrado e lobo medial direito (EVANS, 1993; SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006).

A ramificação mais cranial da aorta abdominal é a artéria celíaca, a qual, por sua vez, origina três ramos: a artéria hepática, a artéria gástrica esquerda e a artéria esplênica. A artéria hepática é o maior dos três vasos, possui trajeto em direção cranial, entre a veia porta e a veia cava caudal, sendo responsável por cerca de 30% do volume de fluxo que irriga o fígado (EVANS, 1993; SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006).

No parênquima hepático a veia porta e a artéria hepática, que caminham em conjunto com os ductos biliares, ramificam-se em vasos cada vez menores, passando ao nível dos lóbulos hepáticos para capilares, nos quais o sangue arterial e o sangue venoso se misturam. Estes capilares caminham entre os hepatócitos levando oxigênio e nutrientes às células hepáticas (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

Os fluxos arterial e venoso já misturados são então transportados da periferia para o centro dos lóbulos hepáticos, até as veias centrais ou centrolobulares, as quais se unem formando as veias sublobulares e, sequentemente, veias cada vez mais calibrosas, até constituírem as veias hepáticas, as quais desembocam na veia cava caudal, terminando no átrio direito do coração (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; EVANS, 1993).

Como o sangue percorre os sinusóides da periferia para o centro dos lóbulos, as células hepáticas mais periféricas recebem primeiro tanto nutrientes e oxigênio, como também eventuais substâncias tóxicas trazidas pela veia porta e pela artéria hepática, determinando diferentes tipos de lesões celulares conforme a localização do hepatócito no lóbulo hepático (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 200).

## **2.2. Doenças Hepatobiliares nos Cães**

O fígado é vulnerável a uma grande variedade de insultos metabólicos, tóxicos, microbianos, circulatórios e neoplásicos. Segundo Rocha et al. (1999) as lesões hepáticas mais frequentemente observadas em necropsias na região de Botucatu foram as inflamatórias (68,4%), seguidas das degenerações (29,11%) e neoplasias (2,53%).

Dentre as doenças inflamatórias hepáticas, as lesões crônicas são as de maiores destaques na atualidade (CRAWFORD, 2004), acometendo cães com uma frequência muito mais importante que os processos inflamatórios agudos (BUNCH, 2001).

Segundo dados do Arquivo do Laboratório de Patologia Veterinária, as doenças crônicas do fígado, rins, coração e ossos são as principais causas de morte de cães idosos (ALPV apud SILVA, 2005) e, devido ao aumento da expectativa de vida dos cães, essas doenças passaram a serem diagnosticadas com alta frequência na rotina clínica veterinária (DIMSKI, 1999).

A hepatite crônica canina não é uma entidade única, muitas causas diferentes podem resultar em inflamação hepática e subsequente necrose e fibrose. Conforme a gravidade da inflamação pode-se evoluir para cirrose (DIMSKI, 1999; BOISCLAIR et al., 2001).

Independente da etiologia, as hepatites crônicas compartilham características clínicas, bioquímicas e, algumas vezes, histopatológicas. Em fases iniciais, geralmente são assintomáticas ou apresentam sintomas inespecíficos, e quando estes se tornam específicos, o parênquima hepático está seriamente comprometido, dificultando um diagnóstico precoce (CENTER, 1992; BOISCLAIR et al., 2001; BUNCH, 2001).

Durante muitos anos foi pressuposto que o curso da hepatite crônica e o subsequente desenvolvimento da cirrose canina seriam idênticos ao da espécie humana, levando a uma caracterização inadequada da doença nos cães. O estabelecimento de uma classificação histológica adequada à espécie, assim como, a caracterização dos

termos aplicados, a fim de proporcionar um melhor entendimento da doença no cão, tornaram-se objetos de discussões na medicina veterinária (BOISCLAIR et al., 2001; STOCKHAUS et al., 2004).

Para auxiliar na caracterização das hepatites crônicas caninas, estas foram classificadas segundo os achados histológicos como hepatite crônica ativa, hepatite crônica progressiva e hepatite dissecante lobular (BOISCLAIR et al., 2001).

Porém, quanto à aplicação correta do termo cirrose, algumas discrepâncias ainda são observadas na literatura veterinária e uma padronização faz-se necessária para um melhor entendimento entre os profissionais.

Cirrose significa amarelo-fulvo ou amarelo tostado (do grego *kirrhos*). Em humanos o diagnóstico de cirrose baseia-se na presença de perda da arquitetura hepática, com nódulos bem definidos circundados por tecido fibroso ou pela presença de septos fibrosos em ponte, estendendo-se de espaço porta a espaço porta ou de espaço porta a centrolobular, com nódulos ocasionais (GAIANI et al., 1997)

Na medicina veterinária alguns autores descrevem a cirrose semelhante àquela descrita no homem, com grau extenso de fibrose e nódulos óbvios, levando a total desorganização da arquitetura hepática (JOHNSON, 2004; JONES et al. apud SILVA et al., 2007). Enquanto outros autores afirmam que, nos cães, as alterações encontradas são diferentes daquelas descritas em humanos, tornando incorreta a utilização deste termo (KELLY, 1993; CULLEN apud SILVA et al., 2007).

Quanto à etiologia das hepatites crônicas e da cirrose no cão, diversos agentes infecciosos, tóxicos e medicamentosos foram descritos. Adenovírus canino tipo I, *Leptospira interrogans*, vírus da hepatite de células acidófilas canina, acúmulo de cobre, administração de drogas (anticonvulsivantes e glicocorticóides) e reação imunomediada foram citados como possíveis causas de hepatite crônica e cirrose nos cães (BOISCLAIR et al., 2001; SILVA et al., 2007).

Porém, mesmo diante dos diversos métodos de diagnóstico disponíveis atualmente, na maior parte dos casos clínicos, a hepatite é classificada como idiopática, pois o agente etiológico raramente é identificado (BOISCLAIR et al., 2001; ROTHUIZEN, et al., 2006).

Nos homens os quadros de hepatite crônica e cirrose podem ainda evoluir para lesões displásicas e, conseqüentemente, neoplásicas. Nos cães, essa situação ainda não foi bem definida, porém, um estudo com marcadores imunohistoquímicos evidenciou



que, em cães com hepatite crônica, as células hepáticas têm maior potencial de sofrer alterações neoplásicas que em um animal sadio, enfatizando ainda mais a importância dessa doença nos dias atuais (TEIXEIRA, 2007).

Mesmo podendo ser uma consequência final do processo de hepatite crônica (TEIXEIRA, 2007), as neoplasias hepáticas são menos frequentes que os processos inflamatórios em cães (MAMPRIM, 1999).

Dentre os tumores que acometem o fígado, as neoplasias metastáticas são mais frequentes que as primárias. O tumor hepático primário mais comum em cães é o carcinoma hepatocelular. As metástases normalmente estão associadas ao adenocarcinoma gastrointestinal, pancreático e mamário. O acometimento do fígado também é muito frequente em cães com linfoma (BUNCH, 2001).

Os sinais clínicos das doenças hepáticas geralmente são inespecíficos e insuficientes para diferenciar o tipo e o grau de lesão do parênquima. Porém, uma consequência de aspecto clínico muito importante das doenças hepáticas crônicas, principalmente aquelas que cursam com fibrose e nódulos de regeneração, é a hipertensão portal (HP) (GENECIN & GROSZMANN, 1993).

Define-se HP como o aumento patológico da pressão na veia porta acima dos limites de normalidade (GENECIN & GROSZMANN, 1993). Em cães, segundo estudos experimentais em animais anestesiados, a pressão na veia porta varia, conforme a literatura, entre 7 a 10,8 mmHg (SCHMIDT & SUTER, 1980) e 10,2 a 12,2 mmHg (JOHNSON, 1987).

Essa síndrome é considerada a principal causa de morte em pacientes humanos cirróticos (MARTINELLI, 2004). Em cães as complicações resultantes de seu desenvolvimento, como a ascite, a formação de circulação portal colateral adquirida e, conseqüentemente, o quadro de encefalopatia hepática, aumentam significativamente a morbidade e a mortalidade no decorrer dos quadros de hepatite crônica e cirrose hepática. Assim, conhecer os aspectos fisiopatológicos da HP é essencial na abordagem diagnóstica e no tratamento desses pacientes (BUOB et al., 2011).

A pressão no sistema portal ( $\Delta P$ ) é o resultado da interação entre o volume de fluxo sanguíneo na circulação portal ( $Q$ ) e a resistência vascular ( $R$ ) que se opõe a esse fluxo. Representada pela lei de Ohm:  $\Delta P = Q \times R$  (MARTINELLI, 2004).

O fígado normal possui adaptações estruturais, em diferentes níveis, que permitem receber um volume de fluxo sanguíneo inconstante, sem que ocorram alterações na

pressão portal (EKATAKSIN & KANEDA, 1999). Porém, quando uma das variáveis, resistência venosa vascular ou volume de fluxo portal, aumentam além do limiar crítico, ou ocorre um mau funcionamento deste sistema de adaptação, a HP é estabelecida (MATHEWS & BUNCH, 2005).

Os fatores que levam ao aumento da resistência venosa intra-hepática ou do volume de fluxo na circulação portal são complexos. Apesar da ocorrência da HP ser conhecida em pacientes humanos há muitos anos, e diversos estudos objetivarem o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e manutenção dessa síndrome, o avanço tecnológico das últimas décadas na medicina, tem proporcionado descobertas e gerado novos paradigmas sobre a HP.

*- Aumento da resistência venosa intra-hepática:*

O aumento da resistência ao fluxo sanguíneo portal é considerado por alguns autores o fator principal responsável pelo aumento da pressão no sistema portal. Essa alteração pode ocorrer em diferentes locais do sistema venoso, como no trajeto da veia porta e suas tributárias, nos sinusoides intra-hepáticos ou nas veias que recebem o fluxo portal após sair do fígado. Assim, apesar de a principal causa de HP nos cães ser a doença hepática crônica, ela também pode desenvolver-se em pacientes com afecções de outra natureza (SCHMIDT & SUTER, 1980; BOSCH et al., 1992).

Segundo o local em que o aumento da resistência ocorre a HP é classificada (MARTINELLI, 2004; MATHEWS & BUNCH, 2005; SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006):

HP pré-hepática: aumento da resistência venosa ocorre na veia porta extra-hepática ou em suas tributárias antes de entrar no fígado; geralmente deve-se a processos obstrutivos como trombos e neoplasias intra ou extraluminais.

HP pós-hepática: o aumento da resistência venosa ocorre nas veias ou compartimentos que recebem o fluxo portal ao sair do fígado (veias hepáticas maiores, veia cava caudal e átrio direito do coração); geralmente é decorrente falha cardíaca direita ou processos obstrutivos na veia cava (nestes casos conhecidos como síndrome de Budd-Chiari) como, por exemplo, trombos e neoplasias;

HP intra-hepática: o aumento da resistência ocorre no parênquima hepático. Pode ocorrer nas microscópicas tributárias da veia porta (HP intra-hepática pré-sinusoidal), nos sinusoides (HP intra-hepática sinusoidal) ou nas pequenas veias hepáticas (HP intra-

hepática pós-sinusoidal) (BUOB et al., 2011). O quadro a seguir descreve as principais causas de HP intra-hepática nos cães (Quadro 1).

QUADRO 1: Principais causas de hipertensão portal intra-hepática nos cães (adaptado de BUOB et al., 2011):

HIPERTENSÃO PORTAL INTRA-HEPÁTICA		
PRÉ-SINUSOIDAL	SINUSOIDAL	PÓS-SINUSOIDAL
Hipertensão portal não cirrótica	Cirrose e hepatite crônica	Doença venosa oclusiva
Colangite crônica	Colangiohepatite crônica	
Fístula arteriovenosa hepática	Fibrose hepática congênita	
Hiperplasia nodular		
Esquistossomose		

A HP intra-hepática sinusoidal é a de maior frequência nos cães, uma vez que seu desenvolvimento está relacionado às hepatopatias fibróticas, como a hepatite crônica e a cirrose hepática. Nesses casos o aumento da resistência venosa intra-hepática é decorrente de uma série de alterações estruturais e dinâmicas do fígado (SZATMÁRI et al., 2004). As alterações estruturais, consideradas irreversíveis, alteram a estrutura da microcirculação hepática; enquanto as alterações dinâmicas estão relacionadas às alterações do tônus vascular (GENECIN & GROSZMANN, 1993; BUOB et al., 2011).

A fibrose e os nódulos de regeneração distorcem o trajeto dos sinusoides hepáticos. Estas são as alterações estruturais mais conhecidas e mais facilmente visualizadas no desenvolvimento da HP intra-hepática (MARTINELLI, 2004).

A oclusão vascular ou capilarização dos sinusoides, leva à perda das fenestrações das células do endotélio vascular sinusoidal. Neste processo, descrito por microscopia eletrônica, os sinusoides são envolvidos por uma rede de capilares impermeáveis, dificultando a drenagem linfática e levando ao edema do espaço de Disse (espaço entre os sinusoides e os hepatócitos) (GENECIN & GROSZMANN, 1993).

Além do edema pode-se visualizar também um aumento da deposição de colágeno no espaço de Disse, tornando-o mais largo, causando compressão dos sinusoides e dificultando a captação de oxigênio e nutrientes necessários para o funcionamento

normal dos hepatócitos (BOSH, 2008). Estudos recentes sugerem que essa relativa hipóxia hepática induziria a liberação de fatores que estimulam a angiogênese (BOSCH et al., 2010).

Por outro lado, os fatores dinâmicos, relacionados a alterações no tônus vascular dos sinusoides hepáticos, são responsáveis por cerca de 30% do aumento da resistência venosa vascular intra-hepática, em pacientes humanos cirróticos (BOSH, 2008).

O tônus vascular intra-hepático é controlado pelo sistema nervoso autônomo, através de receptores nas células endoteliais dos sinusoides, que respondem às substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras. Em um cão ou em um ser humano sadio, situações fisiológicas, como o período pós-prandial, podem aumentar o volume de fluxo na circulação portal. Nestas ocasiões, substâncias vasodilatadoras, como por exemplo, o óxido nítrico, são liberadas pelas células endoteliais dos sinusoides, distendendo o leito vascular, permitindo acomodar o fluxo sanguíneo excedente sem que a HP ocorra (GENECIN & GROSZMANN, 1993; BUOB et al., 2011).

Em um fígado doente a produção exacerbada de vasoconstrictores e diminuída de vasodilatadores, ou uma alteração na resposta a essas substâncias, refletem um distúrbio funcional da circulação intra-hepática, impedindo o processo normal de vasodilatação (BOSCH et al., 2010). Estudos sugerem que pacientes humanos portadores de cirrose têm uma importante diminuição na produção do óxido nítrico (MARTINELLI, 2004).

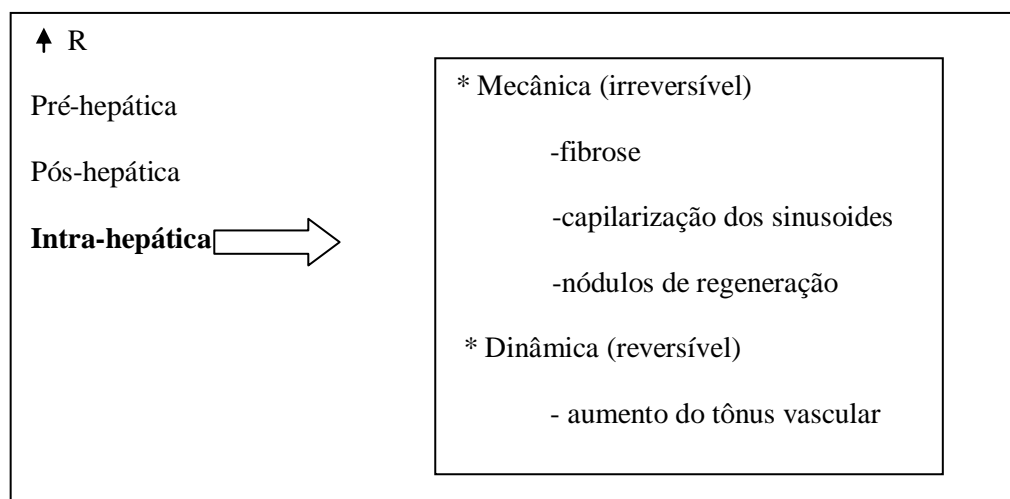
Estas substâncias vasoativas agem não somente nas células da musculatura lisa do endotélio vascular, como também nos miofibroblastos e nas células estelares (BOSH, 2008). As células estelares estão localizadas no espaço de Disse e possuem extensões que envolvem os sinusoides e os hepatócitos. A presença de substâncias vasoativas leva a contração desses grupos celulares, diminuindo o diâmetro dos sinusoides e, conseqüente, aumentando o tônus vascular (REYNAERT et al., 2002).

A ação concomitante de todos esses mecanismos (Quadro 2) leva à diminuição do fluxo sanguíneo portal intra-hepático, fator desfavorável a evolução do quadro do paciente, uma vez que este fluxo é essencial à manutenção dos hepatócitos (MARTINELLI, 2004).

Essa diminuição do fluxo portal, chamada de circulação hipodinâmica intra-hepática, leva a uma série de alterações na microcirculação do fígado, a fim de manter um volume de fluxo intra-hepático normal. Tais alterações foram bem descritas em ratos (YOKOYAMA et al., 2001) e humanos (WACHSBERG et al., 2002) com HP,

através de microscopia eletrônica de varredura. Grande quantidade de vasos neoformados originados nos ramos arteriais hepáticos e terminando em ramos portais foram visualizados. Velocidades extremamente altas foram observadas no fluxo destas neovascularizações em direção aos ramos portais, contribuindo para a manutenção da HP pré-existente e causando um fluxo retrógrado através do sistema portal. Em cães supõe-se que essa mesma alteração ocorra, porém, não foi cientificamente comprovado (SZATMÁRI et al., 2004b)

QUADRO 2: Classificação da Hipertensão portal de acordo com o local do aumento da resistência vascular e mecanismos do aumento da resistência intra-hepática (adaptado de Martinelli, 2004):



- *Aumento do volume de fluxo sanguíneo na circulação portal extra-hepática:*

Através da avaliação de pacientes humanos em uma fase mais tardia da doença hepática crônica, notou-se que o volume de fluxo na circulação portal extra-hepática altera-se de maneira completamente oposta ao da circulação portal intra-hepática, ou seja, ocorre uma importante vasodilatação local levando ao aumento do volume de fluxo e à chamada circulação hiperdinâmica (BOSCH et al., 1992).

As substâncias vasoativas não são produzidas apenas no endotélio vascular. Sua produção também ocorre sistemicamente, em resposta a estímulos mecânicos e químicos (BOSH, 2008). Na circulação portal extra-hepática os vasodilatadores, como o óxido nítrico, encontram-se em uma quantidade excessiva, levando a uma importante e progressiva vasodilatação, aumentando o fluxo sanguíneo no baço, intestinos, estômago

e pâncreas em até 50%, agravando assim o quadro de HP (GENECIN & GROSZMANN, 1993; BUOB et al., 2011).

Com o fluxo sanguíneo direcionado para circulação portal e a queda da resistência vascular periférica, ocorre uma diminuição da pressão arterial média, conseqüentemente, a fim de tentar restabelecer essa pressão, a frequência e o débito cardíaco aumentam (BOSH et al., 1992; MARTINELLI, 2004).

Algumas vezes, os fatores inotrópicos e cronotrópicos não são suficientes para manter a pressão arterial, ocorrendo então a ativação de diversos mecanismos neuro-humorais como: sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da vasopressina e aumento da produção de prostanoídes, fatores que acabam contribuindo ainda mais para o aumento do volume de fluxo na circulação portal extra-hepático e perpetuam a HP (BOSH et al., 1992).

- *Consequências da Hipertensão Portal:*

- Circulação Portal Colateral Adquirida (CPCA):

Circulação portal colateral caracteriza-se por formações vasculares únicas ou múltiplas, de origem congênita ou adquirida, que desviam o sangue da circulação portal direto para a circulação sistêmica, sem passar pelo fígado (SZATMÁRI et al., 2004b).

Esses desvios vasculares podem ser congênitos ou adquiridos. Nos cães, a CPCA é a forma mais frequente e ocorre secundariamente a HP intra-hepática ou pré-hepática, quando a pressão na veia porta ultrapassa 12 mmHg (SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006; BUOB et al., 2011), na tentativa de descomprimir o sistema portal. É resultante da interação de todos os fatores anteriormente descritos, hemodinâmicos, estruturais e angiogênicos (BOSH, 2008; BERTOLINI, 2010).

HP pós-hepática não leva a formação de CPCA, pois neste caso, a pressão da veia cava caudal também está consideravelmente aumentada, e a circulação sistêmica deixa de ser uma boa válvula de escape (SZATMÁRI et al., 2004b; BERTOLINI, 2010).

Inicialmente o fluxo sanguíneo na CPCA pode diminuir a pressão portal, porém, o aumento do volume de fluxo, devido à vasodilatação, eventualmente restabelece a HP (BUOB et al., 2011).

A ocorrência da CPCA perante quadros de hepatite crônica e cirrose tem sido cada vez mais consistentemente relatada e, atualmente, essas são consideradas as causas mais comuns de CPCA em cães (BUOB et al., 2011).

Os fatores determinantes para o desenvolvimento da CPCA em um paciente com HP são: a velocidade de desenvolvimento e a magnitude da HP, além da localização anatômica dos fatores causais. Em estudo experimental, através da ligadura parcial da veia porta de cães e gatos, o desenvolvimento dos desvios portossistêmicos ocorreu em cerca de um a dois meses após a cirurgia (MATHEWS & BUNCH, 2005).

Clinicamente a principal manifestação da CPCA em cães é a encefalopatia hepática, a qual é resultado da exposição do córtex cerebral a uma série de toxinas absorvidas pelo intestino e que deixaram de ser removidas pelo fígado. Dentre estas toxinas a amônia é considerada a mais importante no desenvolvimento do quadro, apesar de não haver correlação entre a gravidade dos sinais clínicos apresentados e o grau de hiperamonemia sanguínea (SZATMÁRI et al., 2004 b).

Níveis de amônia elevados no sangue podem ocorrer secundariamente a três situações distintas nos cães: CPCA, shunts portossistêmicos congênitos e na deficiência de enzimas do ciclo da uréia. Como esta terceira condição é uma alteração congênita considerada muito rara em cães, a hiperamonemia está intimamente correlacionada à presença de desvios portossistêmicos congênitos ou adquiridos em cães (SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006).

Nos casos de hepatite crônica ou cirrose a elevação dos níveis de amônia no sangue é agravada pela metabolização deficiente da amônia devido à redução da massa funcional hepática (BUNCH, 2001).

As principais manifestações clínicas da encefalopatia hepática são: alterações de comportamento, andar em círculo, ataxia, cegueira cortical, tremor, convulsão, coma, hipersalivação e pressionar a cabeça contra objetos (BUNCH, 2001).

- Acúmulo de líquido livre abdominal:

Outra consequência comum da HP em cães é o acúmulo de líquido livre abdominal. Os mecanismos fisiopatológicos de formação da ascite nesses pacientes são complexos, e, provavelmente, resultam do aumento da pressão hidrostática na circulação portal, associada à diminuição da pressão oncótica, secundária a hipoalbuminemia (GENECIN & GROSZMANN, 1993; SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006).

Não existem características clínicas que diferenciem claramente os pacientes que formarão e os que não formarão ascite, porém sabendo-se que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem importante contribuição na perpetuação da ascite,

os diuréticos mais eficazes nestes pacientes são os antagonistas da aldosterona (MARTINELLI, 2004; MATHEWS & BUNCH, 2005).

Clinicamente a ascite é observada pelo aumento de volume abdominal. Através da paracentese o fluido pode ser coletado e analisado, as características do fluido abdominal dependem do local de origem da HP, sendo o transudato simples ou modificado mais frequentes (SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006).

O teor de proteína no fluido auxilia na localização anatômica da HP. HP pré-hepática tende a acumular fluido com baixa concentração de proteína; HP pós-hepática: o fluido acumulado tende a ter altas concentrações de proteína; HP intra-hepática: os componentes do fluido variam conforme a doença hepática e o local do espaço porta acometido (BUNCH, 2001).

A presença de ascite em cães com hepatite crônica é um fator desfavorável de prognóstico. Porém a ausência de ascite não deve excluir a presença da HP (SZATMÁRI et al., 2004b, BUOB et al., 2011).

- Demais complicações secundárias à hipertensão portal:

Devido à vasodilatação periférica o organismo ativa vários mecanismos na tentativa de reter líquido e aumentar o volume de fluxo circulante. Quando o hormônio antidiurético é ativado a hiponatremia pode ocorrer. Em humanos cirróticos a hiponatremia ocorre na fase final da doença, sendo considerada um sinal de prognóstico desfavorável (BUOB et al., 2011).

A gastropatia hipertensiva denomina uma série de alterações na microcirculação do estômago como a presença de vasos dilatados, edema e espessamento da camada muscular da parede gástrica e comunicações arteriovenosas na submucosa, sem infiltrado inflamatório. Alterações similares podem ocorrer também nas alças intestinais. Manifesta-se clinicamente como sangramento digestivo e é bem descrita em humanos com cirrose (MARTINELLI, 2004). Em cães com HP, alterações similares foram relatadas, apenas recentemente, através angiografia, na camada muscular do estômago e das alças intestinais, muitas vezes seguidas de ulcerações e sangramentos gastrointestinais (BERTOLINI, 2010).

Manifestações clínicas sistêmicas como taquicardia de repouso e redução nos níveis da pressão arterial estão associadas à circulação hiperdinâmica (MARTINELLI, 2004).



Outras complicações da HP foram descritas em humanos, porém ainda não relatadas em cães em associação ao desenvolvimento clínico da HP. Destacam-se as síndromes hepatorenal, hepatopulmonar e portopulmonar; o hidrotórax hepático, a peritonite bacteriana espontânea e o hiperesplenismo (BUOB et al., 2011).

### **2.3. Diagnóstico das Doenças Hepatobiliares nos Cães**

Não há um exame único que identifique adequadamente a doença hepática e sua causa. Por esta razão a avaliação do sistema hepatobiliar envolve uma série de exames. Recomendam-se como exames de triagem: hemograma, perfil bioquímico sérico, urinálise, análise fecal, avaliação radiográfica ou ultrassonográfica abdominal (BUNCH, 2001).

#### **2.3.1. Exames bioquímicos**

O teste bioquímico mais utilizado na medicina veterinária em cães com suspeita de hepatopatia é a mensuração da atividade das enzimas hepáticas no soro, particularmente da fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT) e gama – glutamil transferase (GGT) (MADDISON, 1990).

Porém é importante ressaltar que um distúrbio funcional grave do sistema hepatobiliar pode resultar em discretas alterações da atividade enzimática, assim como o funcionamento do fígado pode estar normal diante de valores de atividade enzimática extremamente alterados (MAMPRIM, 1990; BUNCH, 2001).

Johnson (1997) considera que os testes bioquímicos devem ser apenas auxiliares no diagnóstico de cirrose, pois os resultados podem ser vagos ou insidiosos. Mamprim (1999) descreveu níveis séricos de atividade enzimática normal para cães com cirrose diagnosticada histopatologicamente. Assim, valores séricos de atividade enzimática dentro da normalidade não devem excluir uma investigação adicional, especialmente diante da presença de sinais clínicos e outros testes laboratoriais sugestivos de doença hepática (BUNCH, 2001).

Estes testes associados normalmente identificam a presença da doença hepática, porém não são capazes de definir a natureza dessa lesão e realizar o diagnóstico diferencial, essencial para o estabelecimento do melhor tratamento e do prognóstico do paciente. Assim, exames mais específicos, como a citologia aspirativa por agulha fina

(CAAF) e, muitas vezes, a histopatologia, são necessários para o diagnóstico diferencial das hepatopatias (BUNCH, 1998; BEM et al., 2006).

### **2.3.2 Exame ultrassonográfico**

Além dos testes bioquímicos, os exames de imagem, principalmente o ultrassom, têm sido utilizados frequentemente na rotina clínica veterinária para abordagem de pacientes com suspeita de doença hepática (NYLAND et al., 1995).

Este método, apesar de ser altamente eficiente em diagnosticar lesões focais, mesmo as de pequeno calibre, e caracterizá-las, não distingue processos malignos e benignos. Nos casos de lesões hepáticas difusas, existe uma maior dificuldade em se distinguir a natureza da lesão. Parâmetros como dimensões hepáticas, regularidade dos bordos, ecogenicidade, ecotextura e atenuação da onda sonora são utilizados rotineiramente para identificar a doença hepática difusa (FEENEY et al., 2008).

Porém, quando comparados tais parâmetros ultrassonográficos ao exame histopatológico ou citológico hepático, em mais de duzentos cães, concluiu-se que tais parâmetros não são capazes de diferenciar doenças hepáticas difusas como inflamação, lipidose, doença vacuolar, lesões pré-neoplásicas, entre outras. Tais parâmetros avaliados separadamente ou em conjunto não foram considerados eficientes nem mesmo para identificar a presença da alteração hepática, diferenciando animais normais e hepatopatas (FEENEY et al., 2008).

Quando associados os achados ultrassonográficos aos exames hematológicos a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico das doenças hepáticas difusas aumentaram discretamente, sendo o diagnóstico diferencial realizado apenas pela biopsia ou citologia. Considerando-se que, mesmo diante de um fígado com aspecto ultrassonográfico normal, não foi possível descartar a presença de uma doença hepática infiltrativa (FEENEY et al., 2008).

Dentre os parâmetros ultrassonográficos utilizados na identificação da doença hepática difusa, alterações de ecogenicidade e ecotextura são frequentemente relatadas. Uma série de doenças hepáticas deve ser diferenciada quando um aumento ou uma diminuição da ecogenicidade é observado (NYLAND et al., 1995).

As doenças hepáticas difusas que cursam com hiperecogenicidade são frequentemente observadas na clínica veterinária. Geralmente, este aumento de ecogenicidade está associado às inflamações crônicas, infiltração gordurosa, hepatopatia

por esteróide, *diabetes mellitus*, linfoma e algumas hepatopatias tóxicas (BILLER et al., 1992; NYLAND et al., 1995; SZATMÁRI et al., 2004).

Quando o aumento da ecogenicidade do parênquima hepático é acompanhado por uma ecotextura heterogênea, normalmente a fibrose está presente (MAMPRIM, 1999). Com a evolução da doença e a instalação da cirrose geralmente a heterogeneidade é mais intensa, devido a severidade da fibrose, as dimensões hepáticas diminuídas, os bordos retraídos e irregulares e os nódulos de regeneração, geralmente hipoeecogênicos, podem ser observados (TAMURA, 1993). Porém, vale ressaltar que dimensões normais não descartam a presença da cirrose (BILLER et al., 1992; D'ANJOU, 2008).

Na tentativa de aumentar a eficácia do exame ultrassonográfico em identificar a doença inflamatória crônica e a intensidade da fibrose, nos casos de aumento difuso de ecogenicidade, Weill (1990) estabeleceu, em humanos, os padrões frequentemente associados ao aumento difuso da ecogenicidade hepática, classificando-os em quatro tipos conforme a severidade da lesão:

- tipo I: parênquima hiperecogênico homogêneo; associado à doença crônica em estágio inicial, sem fibrose.

- tipo II: parênquima hiperecogênico homogêneo com atenuação da onda sonora posterior; associado à esteatose hepática.

- tipo III: parênquima hepático hiperecogênico e heterogêneo, com superfície irregular. Subdividido em a e b: tipo IIIa: parênquima heterogêneo com raras zonas micronodulares, e tipo IIIb: caracteriza um parênquima hiperecogênico heterogêneo com múltiplas áreas de micro e macronodulações, além de uma maior irregularidade dos bordos. Essa heterogeneidade da ecotextura hepática foi associada à presença de fibrose no parênquima hepático. Quanto maior o grau de heterogeneidade e nodulações no parênquima, maior o grau da fibrose.

- tipo IV: parênquima hepático hiperecogênico intensamente heterogêneo com contornos irregulares e dimensões diminuídas; associado à cirrose hepática.

Outra forma de apresentação ultrassonográfica das doenças hepáticas difusas é a diminuição da ecogenicidade do fígado, tornando as paredes das veias portais mais evidentes, e o parênquima hepático hipoeecogênico quando comparado ao do córtex renal. Esse padrão ultrassonográfico pode caracterizar hepatites agudas, linfomas, leucemias e congestão passiva crônica (NYLAND et al., 1989; LAMB, 1990; BILLER et al., 1992).

Segundo Mamprim (1999) o padrão de diminuição difusa da ecogenicidade representa cerca de 20% das alterações de ecogenicidade do parênquima hepático em cães, sendo 83% destes casos devido à hepatite aguda.

A ecogenicidade do fígado pode ainda estar difusamente alterada intercalando áreas hiperecogênicas e hipoeecogênicas, conhecida como ecogenicidade mista. Esse padrão foi associado às neoplasias, mas foi observado também nos casos de hepatite crônica (MAMPRIM, 1999; D'ANJOU, 2008).

Infiltração neoplásica no parênquima hepático pode estar associada a qualquer padrão ultrassonográfico, sejam lesões difusas, focais ou multifocais, hipoeecóicas, hipereecóicas ou mistas, pois as imagens são a interação de diversos componentes teciduais resultantes de edema, necrose, fibrose, neovascularização e componentes inflamatórios (NYLAND et al., 1995; D'ANJOU, 2008).

Assim, diante de qualquer padrão de alteração ultrassonográfica difusa, as neoplasias devem ser consideradas um diagnóstico diferencial, e, mesmo diante de um fígado com aspecto ultrassonográfico normal, não é possível excluir a presença de infiltração neoplásica (MAMPRIM, 1999). Sendo a biopsia e a citologia indispensáveis no diagnóstico diferencial das alterações difusas do fígado (ROTHUIZEN et al., 2006).

### **2.3.3 Biopsia e citologia aspirativa por agulha fina**

Diante da inespecificidade dos sinais clínicos, dos exames laboratoriais e mesmo do exame ultrassonográfico, a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) e a biopsia hepática são necessárias para o diagnóstico definitivo da doença hepática, essencial para o clínico estabelecer o melhor tratamento e o prognóstico do paciente (BUNCH, 1998).

A CAAF e a biopsia hepática são exames amplamente utilizados na medicina, e devem ser considerados ainda mais essenciais na medicina veterinária, pois os testes sorológicos não podem ser utilizados no diagnóstico das hepatites caninas, uma vez que a etiologia dessas doenças ainda não é conhecida (ROTHUIZEN et al., 2006).

A coleta de amostras guiadas por exames de imagem diminuem efetivamente o risco de hemorragia e aumentam as chances de se obter uma amostra representativa da doença hepática (TAYLOR & ROSS, 1998; TOSTES & BANDARRA, 2002).

Dentre as técnicas disponíveis, o exame ultrassonográfico é considerado o método mais eficiente e seguro para guiar a coleta de amostras do parênquima hepático, e sua realização, antes da coleta de material é essencial para definir a lesão como difusa ou

focal e determinar os locais ideais a serem biopsiados evitando-se assim áreas de necrose ou profusamente vascularizadas (TAYLOR & ROSS, 1998).

A ultrassonografia auxilia também na escolha do método a ser utilizado para coleta da amostra. Doenças hepáticas com padrão difuso e ecogenicidade diminuída ou mista, normalmente estão relacionadas a doenças inflamatórias agudas e neoplasias, respectivamente, e a amostra obtida pela CAAF normalmente é suficiente para o diagnóstico da lesão (MAMPRIM, 1999).

Porém, nos casos de alterações hepáticas difusas com aumento da ecogenicidade do parênquima, a biopsia é necessária, uma vez que as doenças mais comumente encontradas nestes casos são os processos inflamatórios crônicos, os quais muitas vezes são acompanhados de fibrose e, assim, são pouco esfoliativos, não produzindo amostras satisfatórias na CAAF (MAMPRIM, 1999).

A CAAF quando comparada à biopsia tem acuidade controversa. O valor diagnóstico da citologia é limitado pela ausência de avaliação da arquitetura tecidual e vascular, e pela pouca sensibilidade em detectar inflamação (GUILLOT et al., 2009). Assim a CAAF deve ser considerada principalmente para a diferenciação dos processos inflamatórios e neoplásicos em um curto prazo de tempo (MENARD et al., 1986).

A biopsia é considerada o exame “padrão ouro” para o diagnóstico definitivo das doenças hepáticas. Sua realização é necessária para o diagnóstico diferencial de grande parte das hepatopatias, além do estabelecimento de um prognóstico adequado, principalmente para as doenças inflamatórias crônicas, que, geralmente, não produzem amostras satisfatórias na CAAF (MAMPRIM, 1999; BOISCLAIR et al., 2001; ROTHUIZEN et al., 2006).

A análise histopatológica pode diferenciar lesões de caráter congênito, inflamatório, fibrótico e vascular, porém o diagnóstico definitivo deve ser baseado na interação entre clínicos, patologistas, ultrassonografistas e, em alguns casos, demais especialidades (BOISCLAIR et al., 2001; BUOB et al., 2011).

O valor diagnóstico da biopsia nas hepatites crônicas caninas é indiscutível, porém, a avaliação histopatológica não é capaz de definir o agente etiológico da lesão, uma vez que, independente da causa da hepatite, os achados histológicos são similares (BOISCLAIR et al., 2001; ROTHUIZEN et al., 2006).

Boisclair et al. (2001) comprovaram que em cães portadores de hepatite crônica, quando o grau de fibrose se torna moderado ou severo, a inflamação, a necrose tecidual,

o grau de colestase e a proliferação dos ductos biliares aumentam significativamente, em relação aos animais saudáveis. Estabelecendo a importância prognóstica da avaliação histopatológica do parênquima hepático em cães, principalmente em relação à determinação do grau de fibrose, pela coloração de tricrômico de Masson.

Diante de sua importância diagnóstica e também prognóstica a biópsia tem se tornado mais importante a cada dia na rotina clínica veterinária.

Algumas técnicas de biópsia estão disponíveis aos clínicos: biópsia com agulha percutânea, biópsia cirúrgica e biópsia com fórceps por laparoscopia. A escolha da técnica de biópsia a ser realizada, depende de uma série de fatores como das condições clínicas do animal, do tipo de leão, da disponibilidade de equipamentos e do treinamento técnico da equipe (ROTHUIZEN et al., 2006).

Atualmente, a técnica mais recomendada é a biópsia realizada com agulha percutânea, pois evita a laparotomia, a qual é mais invasiva, oferece maiores riscos anestésicos, além de ter um custo maior (TOSTES & BANDARRA, 2002).

Existem dois tipos de agulhas disponíveis para biópsia hepática percutânea, aquelas do tipo cortante, conhecidas como agulha Tru-cut, e aquelas do tipo aspirativas, conhecidas como agulha Menghini; as duas agulhas oferecem excelentes amostras para o exame histopatológico (com cerca de 1,5cm de comprimento), cada uma com certas vantagens e desvantagens. A escolha entre os tipos de agulha depende do treinamento técnico da equipe (TOSTES & BANDARRA, 2002; ROTHUIZEN et al., 2006).

A agulha tipo Menghini tem superfície menos cortante e permite que, após certo tempo de treinamento, o operador realize a biópsia às cegas. A agulha tipo Tru-cut, por ter a superfície mais cortante, necessita que a ultrassonografia seja utilizada como guia para o procedimento e, por esse mesmo motivo, este tipo de agulha é mais eficiente para coletar material nos casos de hepatite crônica com presença de fibrose, quando a superfície hepática se torna mais enrijecida (TOSTES & BANDARRA, 2002; ROTHUIZEN et al., 2006).

Após a coleta, o manuseio correto do material é essencial para a obtenção de uma amostra adequada. Para a maioria das colorações e técnicas de análise o material deve ser acondicionado rapidamente em solução de formalina tamponada a 10%, porém para algumas técnicas imunohistoquímicas a amostra deve ser congelada (BARR, 1995; ROTHUIZEN et al., 2006).

As técnicas de coloração mais utilizadas para avaliação histopatológica do fígado são hematoxilina-eosina, a qual permite uma boa avaliação do tecido hepático e o tricrômico de Masson ideal para avaliar a presença de fibrose e alterações estruturais da arquitetura hepática devido à cirrose. Colorações especiais podem ser realizadas para detectar substâncias como ferro, cobre e bilirrubina (TOSTES & BANDARRA, 2006; ROTHUIZEN et al., 2006).

Algumas precauções devem ser tomadas perante a realização da CAAF e da biopsia hepática, pois existem alguns riscos inerentes a esses procedimentos. A taxa de complicações e mortalidade decorrentes da biopsia hepática é muito variável na literatura. Alguns exames como hemograma com contagem de plaquetas e testes de coagulação sanguínea, quando realizados previamente, e um operador experiente, diminuem consideravelmente os riscos de sangramento (BUNCH, 2001).

Utilizando testes de coagulação sanguínea como parâmetro de inclusão dos cães na pesquisa, foram realizadas biopsias percutâneas em 940 cães. Quadro hemorrágico foi detectado em apenas três animais, sendo nenhum deles fatal (ROTHUIZEN et al., 2006).

Mesmo diante da realização dos testes laboratoriais a biopsia é contra-indicada em algumas situações: animais com coagulopatias, peritonite, dilatação de ductos biliares, congestão hepática e suspeita de tumores hipervascularizados (SMITH, 1985).

A presença de ascite tende a dificultar a coleta da amostra, uma vez que o fígado flutuante movimenta-se mais facilmente. Nestes casos a utilização de uma agulha automática (com pistola de disparo) facilita a obtenção de amostras (BARR, 1995).

O exame ultrassonográfico repetido de 1 a 4 h após a biopsia é suficiente para detectar qualquer hemorragia importante que deva ser submetida à intervenção cirúrgica (BARR, 1995).

A avaliação histopatológica é fundamental no diagnóstico e acompanhamento da evolução da doença hepática no cão, auxiliando o clínico a conduzir o tratamento baseado em evidências sólidas sobre a natureza da lesão e estabelecer um prognóstico adequado (STOCKHAUS et al., 2004; SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006; FEENEY et al., 2008).

Porém, quando as condições clínicas não permitem que procedimentos invasivos sejam realizados, dificulta-se o estabelecimento do diagnóstico. Assim, o

desenvolvimento de novas técnicas, com mínimos riscos ao paciente é um assunto muito discutido na atualidade.

#### **2.3.4.Ultrassonografia Doppler**

A importância do exame ultrassonográfico na abordagem de pacientes hepatopatas é indiscutível, tanto na medicina como na veterinária. Aumentar a sensibilidade e a especificidade deste exame para o diagnóstico diferencial das doenças hepáticas, principalmente aquelas de aspecto difuso, é um desafio atual.

Com esse intuito, associou-se ao exame ultrassonográfico em modo B, o Doppler colorido e o Doppler espectral, acrescentando ao exame ultrassonográfico convencional a capacidade de avaliar a hemodinâmica hepática, expandindo a aplicação clínica da ultrassonografia (MACHADO et al., 2004).

O desenvolvimento da técnica e dos equipamentos permitiu que uma correlação entre as alterações hemodinâmicas e os diversos processos patológicos hepáticos fosse estabelecida em seres humanos (BOOTE, 2003). Com o uso do Doppler a ultrassonografia passou a ter também um maior valor prognóstico, pois a hipertensão portal, um importante indicador da severidade do quadro clínico nas doenças inflamatórias crônicas, passou a ser monitorada de maneira não invasiva (O'DONOHUE et al., 2004).

A avaliação da vascularização do fígado ao Doppler baseia-se no estudo dos principais vasos hepáticos, como o sistema portal e a artéria hepática, os quais são responsáveis pela irrigação; e as veias hepáticas, responsáveis pela drenagem sanguínea do órgão (SHAPIRO et al., 1998; LAMB et al., 1999; LEMOS, 2002).

Na veia porta e em seus ramos intra-hepáticos o estudo Doppler baseia-se na avaliação da morfologia da onda espectral, na determinação da direção do fluxo e na mensuração da velocidade média, do volume de fluxo sanguíneo e do índice de congestão portal (LEMOS, 2002).

Na artéria hepática as principais mensurações realizadas são relacionadas aos índices que refletem a complacência hepática, como os índices de resistividade e de pulsatilidade. Os valores absolutos de velocidade de pico sistólico e velocidade diastólica final também podem ser mensurados, porém o pequeno diâmetro da artéria dificulta a correção do ângulo de insonação no Doppler espectral, podendo levar a obtenção de valores pouco fidedignos (LAMB et al., 1999).



Em relação às veias hepáticas mensurações quantitativas não são rotineiramente realizadas. Porém, deve-se avaliar o padrão de sua onda espectral, pois este é importante indicador de diversas hepatopatias em seres humanos (SHAPIRO et al., 1998). O espectro de onda da veia hepática tem padrão trifásico, sendo dois picos abaixo da linha de base, os quais estão relacionados à diástole atrial e ventricular, e um pico acima da linha de base, relacionado ao aumento de pressão no átrio direito durante a sístole atrial (PEDERSEN et al., 2004).

As anormalidades no fluxo destes vasos sanguíneos podem ocorrer em doenças hepáticas focais e difusas. Mesmo diante de muitas divergências a respeito da utilidade dos parâmetros mensurados através da ultrassonografia Doppler, a literatura da medicina, de maneira geral, concorda que a maior aplicabilidade deste exame está relacionada às doenças difusas crônicas que cursam com fibrose e hipertensão portal, pois, nestes casos, as alterações hemodinâmicas são mais evidentes, refletindo uma série de mudanças no fluxo venoso e, direta ou indiretamente, no fluxo arterial hepático (SHAPIRO et al., 1998; LAMB et al., 1999; O'DONOHUE et al., 2004).

Os parâmetros hemodinâmicos hepáticos como diâmetro da veia porta, velocidade média e volume de fluxo portal e índices de resistividade e pulsatilidade da artéria hepática foram mensurados em pessoas hígdas, pacientes com hepatite aguda, esteatose hepática e hepatite crônica em estágio inicial. Quando comparações foram realizadas entre os grupos nenhuma diferença foi observada na análise das variáveis. Concluiu-se que o estudo Doppler da vascularização hepática não fornece qualquer informação relevante ao diagnóstico e ao prognóstico dessas doenças (SUGIMOTO et al., 2002; O'DONOHUE et al., 2004).

Assim, atualmente, os estudos visam principalmente estabelecer possíveis interações entre as alterações hemodinâmicas e as doenças hepáticas inflamatórias em estágio mais avançado, a fim de estabelecer um diagnóstico diferencial entre as hepatites com diferentes graus de fibrose e a cirrose hepática (TAOUREL et al., 1998; SUGIMOTO et al., 2002; O'DONOHUE et al., 2004).

Variações como o aumento do calibre da veia porta e diminuição da velocidade média do fluxo portal foram relatadas em pacientes com cirrose hepática, quando comparados com pessoas hígdas e pacientes com hepatite crônica, sendo considerados importantes no diagnóstico diferencial destas condições (IWAO et al., 1997; TAOUREL et al., 1998; SUGIMOTO et al., 2002).

Quanto ao volume de fluxo na veia porta parte-se do princípio que o organismo tenta sempre manter um valor constante, assim, a diminuição da velocidade do fluxo portal em pacientes cirróticos, seria compensada pelo aumento do calibre da veia porta, mantendo um volume final de fluxo inalterado, até o desenvolvimento do grau mais grave de lesão hepática, quando este se torna diminuído (CERRI et al., 1998).

Porém valores muito divergentes de fluxo portal podem ser encontrados em pacientes cirróticos, uma vez que alterações no calibre e na velocidade de fluxo portal, nem sempre estão presentes ou são proporcionais (CERRI et al., 1998).

O aumento da resistência venosa intra-hepática devido à distorção da arquitetura vascular, à capilarização dos sinusóides e a alteração na concentração de substâncias vasoativas, seria o principal fator responsável pela diminuição da velocidade e do volume de fluxo portal em pacientes com hipertensão portal devido à fibrose hepática (IWAO et al., 1997).

Quanto maior o grau de fibrose hepática, mais evidente são essas alterações estruturais parenquimais e, conseqüentemente, maior o grau de hipertensão portal. Uma correlação negativa foi estabelecida entre a diminuição da velocidade e do volume de fluxo portal e o grau de hipertensão portal e de lesão hepática. Conferindo um valor prognóstico para a mensuração destes parâmetros (TAOUREL et al., 1998).

Alterações do índice de resistividade e do índice de pulsatilidade da artéria hepática (SACERDOTI et al., 1995; IWAO et al., 1997), assim como a perda do padrão espectral trifásico das veias hepáticas (SHAPIRO et al., 1998), também foram descritos em pacientes cirróticos. Essas alterações ocorreriam em decorrência do mesmo mecanismo de alteração da complacência hepática que leva à alteração do fluxo portal (SHAPIRO et al., 1998; TAOUREL et al., 1998).

Apesar de alguns achados serem mais consistentemente relatados em humanos com cirrose hepática e hipertensão portal, ainda não existe uma unanimidade na literatura a respeito do valor de cada parâmetro mensurado pela ultrassonografia Doppler, em relação ao diagnóstico e ao prognóstico das doenças hepáticas.

Em estudo mais recente não foram encontradas alterações significativas no diâmetro, na velocidade e no volume de fluxo da veia porta ou no índice de resistividade da artéria hepática, entre humanos hígidos e portadores de cirrose hepática, questionando-se o valor de tais mensurações nesses pacientes e levantando a hipótese de variações entre diferentes equipamentos ultrassonográficos (DONOHUE et al., 2004).

Dentre as variáveis Doppler estudadas, as mais questionadas têm sido os índices de resistividade e de pulsatilidade da artéria hepática, devido a resultados conflitantes de índices normais, aumentados ou diminuídos em pacientes cirróticos (SACERDOTI et al., 1995; IWAO et al., 1997; TAOUREL et al., 1998; O' DONOHUE et al., 2004).

Tais resultados poderiam ser explicados pelo fato que ao mesmo tempo em que um aumento dos índices é esperado, refletindo o aumento da resistência vascular hepática, uma vasodilatação arterial com diminuição desses valores deveria ocorrer em resposta ao “mecanismo tampão hepático” (TAOUREL et al., 1998).

“Mecanismo tampão hepático” ou “*Hepatic buffer response*”, é um mecanismo descrito em diversas espécies, através do qual um aumento do fluxo portal leva a uma diminuição do fluxo arterial e vice e versa, a fim de manter um volume de fluxo hepático constante (TAOUREL et al., 1998; LAMB et al., 1999).

Tal situação é bem descrita durante o período pós-prandial em humanos, no qual o aumento do volume de fluxo portal é compensado por um aumento do índice de resistividade da artéria hepática, na tentativa de manter um volume de fluxo total inalterado no fígado (JOYNT apud LAMB et al., 1999).

Relata-se que, diante de algumas hepatopatias, esse mecanismo deixaria de funcionar corretamente e a vasodilatação arterial, assim como as alterações de fluxo pós-prandial, deixariam de ocorrer, como sinal de uma doença hepática grave (CERRI et al., 1998; TAOUREL et al., 1998). Assim, não se sabe ao certo o que esperar do fluxo arterial hepático nos pacientes cirróticos.

Além das mensurações quantitativas do fluxo hepático, uma varredura completa da cavidade abdominal é necessária em pacientes suspeitos de hepatopia e hipertensão portal, a fim de detectar alterações vasculares extra-hepáticas como CPCA a qual permite um rápido diagnóstico de hipertensão portal ou o reforça quando suspeitado (WACHSBERG et al., 2002; O' DONOHUE et al., 2004).

CPCA pode estar associada à presença de fluxo portal hepatofugal, decorrente da formação de micro-fístulas intra-hepáticas. Fluxo hepatofugal na veia porta é considerado patognomônico de hipertensão portal em seres humanos (CERRI et al., 1998; WACHSBERG et al., 2002).

A formação da CPCA em indivíduos cirróticos ocorre em diversos locais do organismo. No abdome a forma mais frequente de CPCA são as ligações entre a veia esplênica e a veia renal esquerda (chamado desvio esplenorrenal). Porém, os desvios

vasculares conhecidos como varizes são os de maior importância clínica (MARTINELLI, 2004).

Denominam-se varizes desvios vasculares compostos por vasos pequenos, numerosos e tortuosos. As varizes mais frequentes em seres humanos localizam-se na submucosa do esôfago e estômago, submucosa do reto, parede abdominal anterior e na veia renal esquerda. As complicações decorrentes do sangramento pela ruptura dessas varizes representam a principal causa de hospitalização, morte e transplante hepático em pacientes portadores de cirrose (BEM et al., 2006; BOSCH, 2008).

Em cães a avaliação Doppler da vascularização hepática baseia-se em princípios similares e na mensuração das mesmas variáveis descritas em humanos. Assim, algumas tentativas de se estabelecer uma correlação entre as alterações hemodinâmicas e a presença e o tipo de lesão hepática, como na espécie humana, têm sido realizadas (NYLAND & FISHER, 1990; LAMB et al., 1999; SZATMÁRI et al., 2004 b) .

Durante mais de trinta anos foram feitos inúmeros estudos na espécie humana com essa finalidade, e, ainda nos dias atuais, alguns questionamentos persistem. Na medicina veterinária tais estudos são mais recentes e escassos, assim as incertezas são ainda mais evidentes.

Algumas diferenças entre as espécies puderam ser notadas nos estudos realizados. Observou-se, por exemplo, que o aumento no calibre da veia porta não ocorreu em cães cirróticos, como relatado em seres humanos. Acredita-se que a mensuração do diâmetro portal não possui o mesmo valor diagnóstico para as diferentes espécies (NYLAND & FISHER, 1990).

Em relação à diminuição da velocidade e do volume de fluxo na veia porta, não se sabe ao certo se tais alterações estão presentes em cães com hepatite crônica ou cirrose, na mesma intensidade em que são relatados em humanos (SZATMÁRI et al., 2004 a). Diminuições da velocidade e do volume de fluxo na veia porta foram relatadas em dez cães nos quais a cirrose foi experimentalmente induzida (NYLAND & FISHER, 1990), porém, em estudos com doença clínica, observou-se que nem sempre essa alteração estava presente (D'ANJOU et al., 2004; SZATMÁRI et al., 2004b).

Como o número de animais com hepatite crônica ou cirrose clínica nos estudos foi pequeno, não se sabe ao certo o comportamento da velocidade e do volume de fluxo portal diante destas condições (SZATMÁRI et al., 2004b). Os demais relatos de

alterações do fluxo portal em cães foram baseados em quadros de hipertensão portal de natureza distinta, como na hipertensão portal não cirrótica.

Fluxo portal hepatofugal foi descrito em cães com cirrose e CPCA, porém em um pequeno número de animais (SZATMÁRI et al., 2004b).

O índice de resistividade da artéria hepática foi mensurado e comparado entre cães hígidos, três cães com trombose portal e dois cães com insuficiência hepática adquirida. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos, questionando-se a importância da mensuração do índice na espécie canina. Porém o número de animais com insuficiência hepática (dois) foi muito pequeno para permitir conclusões mais concretas (LAMB et al., 1999).

Atualmente, questiona-se o valor diagnóstico dessas variáveis e a presença dessas alterações diante de quadros de cirrose hepática e hipertensão portal em cães, pois, sabe-se, que alguns desses cães apresentam direção e velocidade de fluxo portal (SZATMÁRI et al., 2004) e índice de resistividade da artéria hepática inalterados (LAMB et al., 1999).

Por outro lado, mais recentemente, passou a se observar que a presença da CPCA é muito mais comum do que se imaginava em cães com hepatite crônica e cirrose, e que complicações clínicas importantes, como a encefalopatia hepática, decorrem desta alteração circulatória (SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006; BERTOLINI, 2010).

A facilidade em formar CPCA pode ser o motivo pelo qual não se observa aumento do diâmetro da veia porta em cães com cirrose e hipertensão portal, como ocorre em humanos, uma vez que grande parte do fluxo é desviada para essa nova circulação, evitando a dilatação (NYLAND & FISHER, 1990).

Apesar de não terem sido visibilizados ultrassonograficamente, desvios vasculares foram diagnosticados durante a necropsia dos dez cães com cirrose hepática experimentalmente induzida e diminuição da velocidade da veia porta ao Doppler (NYLAND & FISHER, 1990). Diagnóstico ultrassonográfico de CPCA associada a fluxo portal hepatofugal foi relatado em dois cães com doença hepática crônica (SZATMÁRI et al., 2004).

Assim, estudos com o objetivo de mensurar variáveis na veia porta e na artéria hepática com o Doppler deixaram de ser realizados ao longo dos anos e as pesquisas atuais sobre possíveis alterações vasculares decorrentes de doença hepática, passaram a

ter como principal objetivo diagnosticar e descrever as características da CPCA (SZATMÁRI et al., 2004; BERTOLINI, 2010).

Além da ultrassonografia Doppler a angiografia realizada pela tomografia computadorizada foi utilizada para caracterizar a CPCA em cães. A CPCA ocorre através da recanalização de vasos rudimentares, que ligam a circulação portal à circulação sistêmica, na vida embrionária; porém, possuem fluxo muito reduzido, ou praticamente ausente, após o nascimento. O desenvolvimento da hipertensão portal pode levar a reabertura desses vasos, que se tornam dilatados e, algumas vezes, tortuosos (SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006; BERTOLINI, 2010).

A alteração vascular mais comumente associada à presença de CPCA em cães é a dilatação da veia gonadal esquerda, observada no exame ultrassonográfico como um vaso paralelo à veia cava caudal, que se comunica com a veia renal esquerda, podendo ter um trajeto retilíneo ou tortuoso e um diâmetro similar ao da veia renal. Geralmente, diversos, pequenos e tortuosos vasos são visibilizados ao redor da veia gonadal dilatada (D'ANJOU et al., 2004; SZATMÁRI et al., 2004b).

Essa alteração vascular foi descrita em cães com hipertensão portal pré-hepática (trombose e neoplasia) e intra-hepática (fístula arteriovenosa, hipoplasia primária da veia porta, hepatite crônica e cirrose) (D'ANJOU et al., 2004; SZATMÁRI et al., 2004b; BERTOLINI, 2010).

Delinear ultrassonograficamente todo o trajeto da veia gonadal é difícil e não pode ser realizado na maioria dos cães. Em alguns casos foi possível acompanhar seu trajeto e visibilizar sua origem na veia esplênica ou em um aglomerado de pequenos vasos (D'ANJOU et al., 2004; SZATMÁRI et al., 2004b).

Em algumas situações pode-se visibilizar a CPCA em localização muito semelhante ao shunt congênito extra-hepático esplenocaval. Fluxo hepatofugal na veia porta principal, cranial ao desvio, pode estar presente nas duas situações. Nestes casos, a dilatação concomitante da veia gonadal esquerda auxilia no diagnóstico diferencial (SZATMÁRI et al., 2004b).

Os desvios vasculares denominados varizes em seres humanos são relatados com menor frequência e importância clínica nos cães. Talvez essas varizes sejam subdiagnosticadas, pois, a ultrassonografia Doppler que tem sido utilizada constantemente nos cães para avaliação vascular, não é um método eficaz para esse visibilização desses vasos na parede gástrica e esofágica (BERTOLINI, 2010).

A avaliação de oito cães portadores de hipertensão pré-hepática e intra-hepática pela angiografia detectou a presença de diversos tipos de varizes drenando para a veia cava, como varizes gástricas, esofágicas, coledocais, pancreatoduodenais, gastrofrênicas, mesentéricas, omentais e abdominais (BERTOLINI, 2010).

A caracterização dos shunts e das varizes através das técnicas de diagnóstico por imagem é altamente relevante, a CPCA frequentemente apresenta esse aspecto típico descrito, auxiliando no reconhecimento e na diferenciação dos desvios portossistêmicos congênitos. Identificar a natureza do desvio vascular é extremamente importante na determinação do tratamento, pois, a alteração congênita, deve ser corrigida cirurgicamente, enquanto nos casos adquiridos a cirurgia é completamente contraindicada (SZATMÁRI et al., 2004).

Outras características observadas no exame ultrassonográfico da cavidade abdominal auxiliam na diferenciação dos shunts congênitos e adquiridos: diâmetro da veia porta - diminuído apenas nos casos congênitos; ascite - ausente ou presente apenas em pequena quantidade nos shunts congênitos, uma vez que estes não cursam com hipertensão portal ou hipoalbuminemia significativa; dimensões hepáticas - normalmente reduzidas nos casos congênitos, e aumentadas ou reduzidas nos casos adquiridos (SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006).

A associação dos achados ultrassonográficos, clínicos e laboratoriais de doença hepática crônica indica a hipertensão portal decorrente de hepática crônica, porém, a avaliação histopatológica do fígado deve ser realizada para confirmar o diagnóstico da doença hepática (SZATMÁRI et al., 2004 a).

O Doppler hepático também pode ser utilizado nos casos em que se suspeita de neoplasia hepática, como complemento ao exame ultrassonográfico em modo-B, com a finalidade principal de realizar o mapeamento vascular do tumor, detectando a presença de neovascularização (CERRI et al., 1998).

Tanto o Doppler colorido como o power Doppler podem ser utilizados para realizar o mapeamento vascular, porém o power Doppler é mais sensível para detectar fluxos de baixa velocidade. Em pacientes humanos, o padrão vascular encontrado pode auxiliar o ultrassonografista a distinguir lesões com maior ou menor grau de malignidade (MACHADO et al., 2004), porém, na medicina veterinária, estudos que padronizem os aspectos vasculares das diferentes neoplasias hepáticas ainda são necessários.

O Doppler pulsado pode ser utilizado para observar o padrão espectral das neovascularizações. As mensurações das velocidades não representam dados importantes nestes casos, uma vez que a determinação do ângulo de insonação correto não pode ser realizada com precisão (CERRI et al., 1998). Porém, sabe-se que em cães e humanos sadios, ou portadores de lesões benignas, as variações de frequências observadas nos vasos hepáticos não ultrapassam 1kHz, enquanto diante de lesões malignas e neovascularização, tais variações podem ultrapassar 4kHz (NYLAND et al., 1995; CERRI et al., 1998).

Assim, muitas são as perspectivas em relação à aplicação clínica da ultrassonografia Doppler na Medicina veterinária, porém, estudos são necessários para se conhecer as particularidades entre as espécies e para que seja possível relacionar as alterações hemodinâmicas à doença hepática, conferindo uma maior acuidade diagnóstica à ultrassonografia.

### **2.3.5 Histograma**

Além do Doppler outras técnicas têm sido estudadas em associação a ultrassonografia em modo B, a fim de aumentar a acuidade diagnóstica deste exame nas alterações hepáticas.

A fim de minimizar a subjetividade da avaliação ultrassonográfica, principalmente diante de alterações hepáticas difusas, as quais são detectadas por alterações de ecogenicidade e ecotextura, sujeitas a variações inter-observador (FEENEY et al., 2008), é possível realizar uma análise da imagem de forma quantitativa através de softwares capazes de reconhecer diferentes tons de cinza com uma acuidade muito maior que o olho humano.

O método do histograma possibilita uma avaliação quantitativa da ecotextura e ecogenicidade de uma região previamente selecionada, demonstrando a distribuição de frequência na intensidade do eco na região de interesse e mensurando a quantidade de níveis de cinza (SANTOS et al., 2009).

Cada pixel de uma imagem tem uma cor que foi produzida por uma combinação de cores primárias. Cada uma dessas cores pode ter um brilho que varia de 0 a 255. Um histograma é produzido quando o computador varre a imagem em cada um desses valores de brilho e conta quantos pixels há em cada nível de 0 a 255 (<http://www.cambridgeincolour.com/pt/tutoriais/histogramas1.htm>).



A imagem ultrassonográfica é gerada em tons de cinza. Variando entre o preto absoluto, com valor zero, diversas tonalidades de cinzas, até o branco absoluto, com valor de 255, a técnica do histograma quantifica os níveis de cinza da região de interesse (PATROCINIO et al., 2004; SANTOS et al., 2009; <http://www.cambridgeincolour.com/pt/tutoriais/histogramas1.htm>).

Lee et al. (2006) avaliaram a aplicabilidade do histograma, realizado por um sistema de avaliação de imagens conhecido por PACS, através da mensuração do desvio padrão como um indicador de homogeneidade e heterogeneidade do parênquima hepático em humanos. A ecogenicidade do fígado foi mensurada em regiões pré-determinadas e o padrão dos ecos foram classificados como normais, fígado gorduroso e doença hepática crônica. Observou-se um aumento significativo do desvio padrão nos pacientes com doença hepática crônica quando comparados àqueles com fígado gorduroso ou sadio.

Osawa & Mori (1996) avaliaram a técnica de histograma, realizada pelo próprio aparelho ultrassonográfico, para o diagnóstico de fígado gorduroso em humanos, comparando a densidade entre fígado e rim. Foi observado que a diferença entre a densidade dos órgãos aumentou quando a doença hepática estava presente, concluindo que o histograma é uma técnica válida para o diagnóstico de fígado gorduroso.

Santos et al. (2009) avaliaram o fígado de gatos com tirotoxicose pela técnica do histograma, realizado pelo aparelho ultrassonográfico HS 2000 da Honda, afim de detectar as possíveis alterações hepáticas decorrentes do excesso de hormônio tireoidiano. Os animais foram avaliados antes e depois da doença ser experimentalmente induzida.

No histograma a ecotextura hepática (homogênea ou heterogênea) foi avaliada pelas variáveis: - NMOST/NALL (NMOST é referente a todos os pontos luminosos semelhantes e NALL aos pontos luminosos totais presentes na região selecionada); e pela mensuração do “standard deviation” (SD: desvio padrão da amplitude do eco). Quanto maior o valor da relação NMOST/NALL e menor o SD mais homogênea foi considerada a imagem.

A ecogenicidade foi representada pela variável (LMEAN), que indicou a luminosidade média da região selecionada. Médias baixas do LMEAN indicaram imagens mais escuras, e médias altas, corresponderam a imagens mais claras.

Não foram encontradas diferenças significativas quando comparadas as variáveis antes e depois da indução da tirotoxicose. Porém houve uma tendência de diminuição dos valores de LMEAN, compatível com diminuição da ecogenicidade do parênquima hepático causado pelo quadro de lesão aguda induzida.

Diante dos resultados observados nos estudos, a análise quantitativa da imagem ultrassonográfica pelo histograma, foi considerada promissora, auxiliando a minimizar a subjetividade do exame (OSAWA & MORI; 1996).

## REVISTA CIÊNCIA RURAL

### Normas para publicação

**1. CIÊNCIA RURAL** - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

**2. Os artigos científicos, revisões e notas** devem ser encaminhados via eletrônica e editados em idioma Português ou Inglês. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. **O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras.** Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que **não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem.**

**3. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências; Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo .doc, .pdf).

**4. A revisão bibliográfica deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo .doc, .pdf).

**5. A nota deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** (Modelo .doc, .pdf).

**6.** Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista [www.scielo.br/cr](http://www.scielo.br/cr).

7. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

9. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

#### 9.1. Citação de livro:

JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

#### 9.2. Capítulo de livro com autoria:

GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

#### 9.3. Capítulo de livro sem autoria:

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: \_\_\_\_\_. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.

TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: \_\_\_\_\_. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

#### 9.4. Artigo completo:

O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICH, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Acesso em: 20 nov. 2008. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Resposta de *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) e *Oryzaephilus surinamensis* (L.) a diferentes concentrações de terra de diatomácea em trigo armazenado a granel. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-)

84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 nov. 2008. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

#### 9.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

#### 9.6. Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

#### 9.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

#### 9.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

#### 9.9. Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Acessado em 12 fev. 2007. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In:

SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

**10.** Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

**11.** Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

**12.** Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

**13.** Lista de verificação (Checklist .doc, .pdf).

**14.** Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

**15.** Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

**16.** Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

## ***CAPÍTULO 2***

### ***Trabalho científico (1)***

## **PADRÃO ULTRASSONOGRÁFICO DAS HEPATITES CRÔNICAS CANINAS SEGUNDO O GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA**

### **Resumo-**

Os objetivos do estudo foram descrever detalhadamente os diferentes padrões de ecotextura hepática e mensurar a atividade sérica das enzimas hepáticas (ALT, FA, GGT), em cães com hepatite crônica diagnosticada histopatologicamente, agrupados segundo o grau de fibrose hepática. Foram avaliados 25 cães em diferentes estágios da doença. Aumento difuso da ecogenicidade hepática foi observado em todos os animais, quatro diferentes padrões de ecotextura foram descritos, e em alguns casos, associados ao grau de fibrose. A análise detalhada da ecotextura hepática auxiliou a identificar a severidade da doença hepática crônica e, conseqüentemente, a elaborar um prognóstico adequado ao paciente, diferentemente da mensuração das enzimas hepáticas que não contribuiu para diferenciar graus leves a severos de fibrose hepática.

Palavras chave: fígado, ultrassonografia, ecotextura, cães.

### **Abstract-**

The aims of this study were to describe in detail the ultrasonographic echotexture patterns and to measure serum activity of hepatic enzymes in dogs with chronic hepatitis diagnosed by histopathology, grouped according to degree of liver fibrosis. 25 dogs at different stages of the disease were studied. Diffuse increase in hepatic echogenicity was observed in all animals, four different echotexture patterns were described, and in some cases, associated with the degree of fibrosis. A detailed analysis of echotexture aided to identify the severity of chronic liver disease and, consequently to develop an adequate prognosis, unlike the measurement of hepatic enzymes that did not contribute to differentiate mild to severe degrees of hepatic fibrosis.

Key words: liver, ultrasonography, echotexture, dogs.



### **Introdução:**

A ultrassonografia é considerada eficiente em diagnosticar lesões focais hepáticas, mesmo as de pequenas dimensões. Porém, nos casos de lesões hepáticas difusas, como as inflamações, relata-se uma maior dificuldade em detectar a alteração parenquimal e, principalmente, em distinguir a natureza da lesão. Parâmetros como dimensões hepáticas, regularidade dos bordos, ecogenicidade e ecotextura são utilizados rotineiramente para identificar a doença inflamatória do fígado. Porém, a aplicabilidade clínica desses parâmetros tem sido discutida (FEENEY et al., 2008; GUILLOT et al., 2009).

As tentativas de estabelecer uma correlação entre parâmetros ultrassonográficos e a hepatite crônica não obtiveram sucesso, seja pela falta do “exame ouro” para o diagnóstico da inflamação, a biopsia, ou devido à utilização de parâmetros ultrassonográficos pouco específicos, como a classificação da ecotextura hepática em homogênea ou grosseira (FEENEY et al., 2008; GUILLOT et al., 2009).

Apesar das hepatites poderem ter características ultrassonográficas variáveis, sabe-se que as hepatites crônicas, tendem a apresentar um aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático, devido à instalação da fibrose. Padrão de ecotextura heterogênea associado ao aumento da ecogenicidade hepática foi descrito em cães com hepatite crônica, devido à presença de necrose e edema concomitantes à inflamação (D’ANJOU, 2008).

Com o intuito de aumentar a eficácia do exame ultrassonográfico em identificar a doença inflamatória crônica e a intensidade da fibrose em humanos, Weill (1990) estabeleceu, padrões detalhados de ecotextura frequentemente associados ao aumento difuso da ecogenicidade hepática nas hepatites crônicas. Através destes parâmetros foi possível estabelecer uma correlação entre a imagem ultrassonográfica e a presença da inflamação, além de correlacionar alguns padrões ultrassonográficos ao grau de fibrose hepática.

Assim, este estudo teve como objetivos descrever detalhadamente os diferentes padrões de ecotextura hepática e avaliar a atividade sérica das enzimas ALT, FA e GGT, em cães com hepatite crônica diagnosticada histopatologicamente, agrupados segundo o grau de fibrose hepática.

## Material e Métodos

Os critérios de inclusão no estudo foram cães submetidos ao exame ultrassonográfico, que tivessem os níveis de ALT, FA e GGT séricos mensurados, e diagnóstico histopatológico de hepatite crônica.

Para realização da ultrassonografia e da biopsia os animais foram devidamente preparados, submetidos a jejum alimentar (8 horas) e hídrico (2 horas) antes do exame. O jejum foi necessário devido ao procedimento anestésico ao qual o animal seria posteriormente submetido para coleta da biopsia, além de evitar a distensão gasosa na região epigástrica. Para auxiliar a diminuir o gás no trato gastrointestinal foi prescrito dimeticona<sup>1</sup>, via oral, na dose de 4 gotas/kg, administrada três vezes, desde o início do jejum até 20 minutos antes do exame ultrassonográfico. Realizou-se tricotomia ampla do abdome ventral, desde o 8º espaço intercostal até o púbis, e lateralmente, na mesma extensão, até a região dos músculos sublombares. Após essa manobra, foi aplicada sobre a pele grande quantidade de substância gel<sup>2</sup> para uma boa coaptação do transdutor.

Os exames foram realizados por um único ultrassonografista, em um aparelho modelo LOGIC 3<sup>3</sup>, com um transdutor convexo de 3,5-5 MHz e um linear de 6-10 MHz. Os *presets* do aparelho foram ajustados individualmente a fim de obter a melhor qualidade de imagem em cada exame. Procedeu-se a ultrassonografia com o animal contido apenas fisicamente. Para uma avaliação detalhada do parênquima hepático o animal foi posicionado em decúbitos lateral esquerdo, dorsal e lateral direito, e os cortes ultrassonográficos sagital, transversal e dorsal foram realizados.

A ecogenicidade hepática foi classificada segundo Nyland et al. (1995) e as alterações de ecotextura foram classificadas segundo a forma de distribuição dos ecos no parênquima, adaptando-se a proposta de Weill (1990), aos achados ultrassonográficos.

Amostras de sangue total foram obtidas por punção venosa da jugular ou da radial, e centrifugadas para obtenção do soro e quantificação das enzimas hepáticas (ALT, FA, GGT). Uma segunda amostra de sangue foi colhida para realização do hemograma com contagem plaquetária e avaliação do tempo de coagulação sanguínea, a

---

<sup>1</sup> dimeticolin<sup>®</sup> 75mg/ml- laboratório HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA- Borges Sabará- MG.

<sup>2</sup> ULTRA-GEL Multigel Ltda - São Paulo – SP.

<sup>3</sup> Marca GE Health Care do Brasil

fim de saber se o animal tinha condições clínicas para ser submetido à biopsia hepática, ou seja, contagem plaquetária e tempo de coagulação normais.

Os animais foram então anestesiados com a utilização do seguinte protocolo: morfina intramuscular na dose de 0,5 mg/kg e propofol intravenoso na dose de 5,0 mg/kg e bloqueio anestésico com lidocaína sem vasoconstritor no local selecionado para realização da biopsia. A técnica utilizada para coleta de amostra para o exame histopatológico foi a biopsia percutânea guiada por ultrassom, com agulha do tipo cortante “Tru-cut”<sup>4</sup>, semi-automática e calibre de 14 G.

A escolha do local a ser biopsiado baseou-se na análise de alguns fatores conjuntamente, optando-se sempre pela região na qual a alteração fosse mais evidente e priorizando-se a segurança do exame, evitando as regiões mais vascularizadas e mantendo uma distância segura da vesícula biliar.

Após definida a área alvo o transdutor foi mantido nessa posição e, imediatamente cranial a ele, foi feita uma pequena incisão na pele, com lâmina de bisturi estéril nº 21, por onde foi introduzida a agulha de biopsia, calibrada para obter uma amostra de 2 cm de comprimento. A decisão de obter uma segunda ou até mesmo uma terceira amostra foi tomada quando a primeira não era satisfatória (não atingia entre 1,5 a 2,0cm) e o animal apresentava-se em condições clínicas favoráveis.

Após o procedimento foi realizada a monitorização do parênquima a fim de detectar possíveis complicações, principalmente as hemorragias. O exame ultrassonográfico foi repetido a cada 10 minutos durante os primeiros 30 minutos, e posteriormente a cada 30 minutos até o final do período de 4 horas.

Os fragmentos adquiridos pela biopsia foram imediatamente fixados em formalina a 10% tamponada. As seguintes colorações foram realizadas nas lâminas a fim de diagnosticar a hepatite crônica e quantificar a fibrose, respectivamente: hematoxilina - eosina (H & E) e tricrômico de Masson. Segundo o resultado obtido os animais foram agrupados conforme o grau de fibrose hepática: hepatite crônica leve ou inicial (grau de fibrose leve); hepatite crônica moderada ou intermediária (grau de fibrose moderado) e cirrose (grau extenso de fibrose, com a formação de pontes fibróticas de espaço porta a espaço porta, ou espaço porta a centrolobular, e formação de nódulos).

Procedeu-se a análise descritiva dos resultados obtidos.

---

<sup>4</sup> Bard® Maxi Core Disposable Biopsy Instrument- BARD- USA

O estudo está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação da FMVZ-UNESP, Botucatu, SP (protocolo nº 197/2008 – CEEA).

### **Resultados**

Um total de 25 cães com doença hepática inflamatória crônica foram incluídos no estudo, sendo 8 animais com hepatite leve, 10 animais com hepatite moderada e 7 animais com cirrose. Dentre esses cães 48% eram machos e 52% fêmeas, o peso corpóreo variou de 3 a 34 kg e a idade de 7 a 156 meses, 12 raças foram representadas, e os animais sem raça definida tiveram a maior frequência (52 %).

Através da ultrassonografia observou-se que 100% dos cães apresentavam aumento difuso da ecogenicidade hepática, porém, as alterações de ecotextura e dimensões associadas, apresentaram aspectos variados, e foram classificadas em quatro tipos, adaptando-se a classificação sugerida por Weill (1990), em seres humanos.

-tipo I: parênquima hepático hiperecogênico e levemente heterogêneo, devido à micronodulações, também hiperecogênicas (< 0,5cm; semelhantes a cabeças de alfinete); dimensões aumentadas, normais ou diminuídas (Figura 1);

-tipo II: parênquima hiperecogênico e moderadamente heterogêneo, devido a múltiplas áreas de micro (< 0,5cm) e macronodulações (0,5 a 1,0cm), também hiperecogênicas, dimensões normais ou diminuídas (Figura 2);

-tipo III: parênquima hiperecogênico com micronodulações hiperecogênicas associadas a lesões hipoeecogênicas focais (< 1,0cm) distribuídas irregularmente pelo parênquima, dimensões normais ou diminuídas (Figura 3);

-tipo IV: parênquima hepático hiperecogênico intensamente heterogêneo, podendo conter micro ou macronodulações hiperecogênicas, assim como lesões hipoeecogênicas, contornos acentuadamente irregulares e dimensões moderada a acentuadamente diminuídas (Figura 4).

Dentre os padrões ultrassonográficos descritos, os mais visibilizados, em ordem decrescente foram: tipo I (36%), tipo III (28%), tipo II (20%), tipo IV (16%). A frequência de ocorrência de cada padrão segundo a severidade da doença hepática crônica foi apresentada na Figura 5.

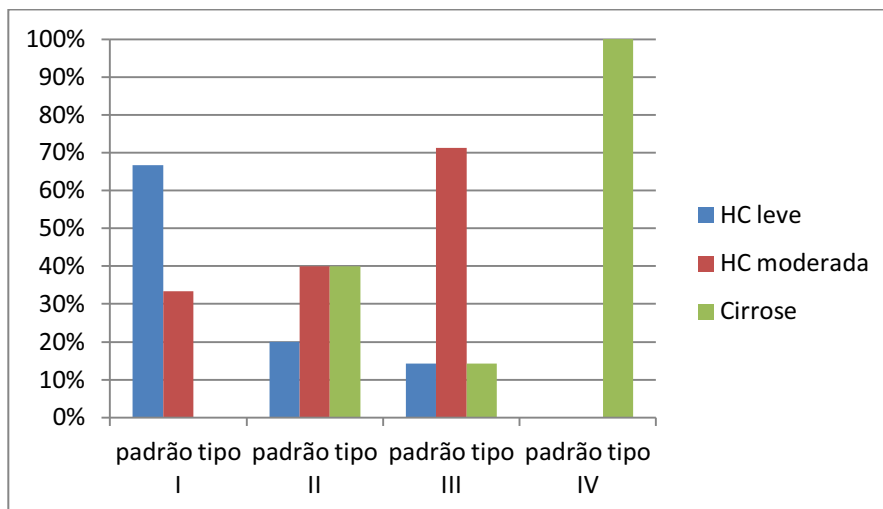


FIGURA 5: Percentual de ocorrência da hepatite crônica (HC) leve, hepatite crônica moderada e da cirrose hepática dentre os diferentes padrões ultrassonográficos de ecotextura do parênquima hepático.

Mensurações das atividades séricas de pelo menos uma das enzimas hepáticas acima dos limites de normalidade estabelecidos (ALT: 21 a 73 U/L; GGT: 1,2 a 6,4 U/L; FA: 20 a 156 U/L) foram observados em 92% dos animais. O aumento concomitante das três enzimas em um mesmo animal foi observado em 28% dos casos. A frequência de animais com aumento dos níveis séricos de cada enzima foi: FA- 68%, GGT- 68%, e ALT- 56%. A distribuição da frequência dos níveis elevados das enzimas segundo o grau de fibrose hepática foi apresentada na Figura 6.

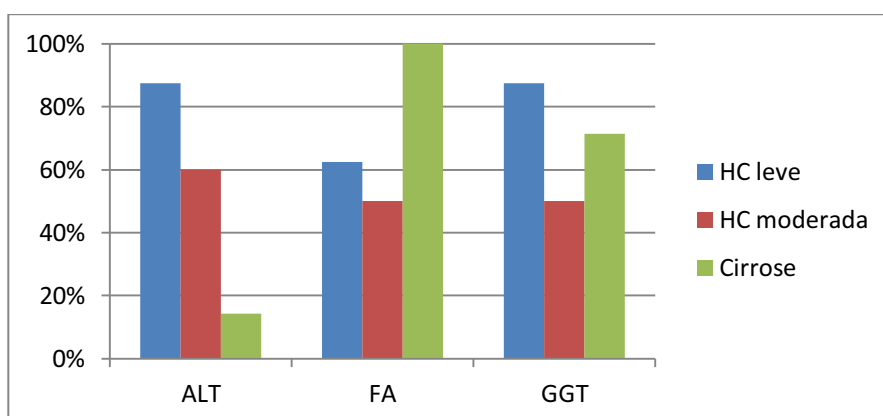


FIGURA 6: Frequência de elevação dos níveis séricos das enzimas fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT) e gama – glutamil transferase (GGT), em cães com hepatite crônica (HC) leve, hepatite crônica moderada e cirrose hepática.

## **Discussão**

Neste estudo minucioso da ecotextura hepática, quatro diferentes padrões ultrassonográficos associados ao aumento de ecogenicidade na doença hepática crônica foram descritos, sendo possível associar três destes padrões à severidade da hepatite crônica, determinada pelo grau de fibrose presente no exame histopatológico.

O padrão tipo I, descreveu uma ecotextura heterogênea, porém discreta. As alterações mínimas condizem com o baixo grau de fibrose, uma vez que 67% dos cães assim classificados tinham hepatite crônica leve.

O padrão tipo II, descreveu alterações semelhantes ao tipo I, porém, mais acentuadas. De forma condizente à maior heterogeneidade do parênquima, apenas 20% dos animais com esse padrão tinham grau leve de hepatite, e as formas mais severas da doença tornaram-se mais frequentes. Tanto a hepatite crônica moderada quanto a cirrose, ocorreram em um mesmo percentual (40%), assim a detecção do padrão não auxiliou na diferenciação destas condições.

O padrão tipo III, diferentemente dos demais, descreveu a presença de lesões focais hipocogênicas no parênquima. Este padrão foi associado ao grau moderado de hepatite crônica. Na maior parte dos casos estas lesões tinham contornos irregulares e pouco definidos.

O padrão tipo IV, além de uma ecotextura evidentemente heterogênea, com áreas micro e macronodulares evidentes, descreveu uma diminuição acentuada das dimensões hepáticas. Este padrão foi encontrado apenas em cães com cirrose hepática, pois, uma diminuição tão severa do fígado ocorre apenas quando a fibrose substitui grande parte do parênquima hepático normal.

Mesmo diante de uma série de avanços nas modalidades diagnósticas disponíveis na medicina veterinária, a biopsia hepática, permanece como o “padrão ouro”, sendo indispensável no diagnóstico de grande parte das doenças hepáticas, principalmente aquelas de aspecto difuso, como as hepatites crônicas (ROTHUIZEN, et al., 2006).

Devido às hepatites crônicas serem assintomáticas ou cursarem apenas com sintomas inespecíficos nos estágios iniciais da doença, um diagnóstico precoce muitas vezes não é obtido. Nos quadros mais severos, quando os sinais clínicos tornam-se mais evidentes, a realização da biopsia para confirmação do diagnóstico, apesar de essencial, pode deparar-se com alguns empecilhos, pois um fígado cirrótico tende a tornar-se enrijecido e com dimensões reduzidas, dificultando a coleta de material; além disso, em

alguns casos, alterações na coagulação sanguínea tornam o procedimento de alto risco (ROTHUIZEN, et al., 2006).

Assim, a ultrassonografia é essencial na abordagem diagnóstica destes pacientes, uma vez que, alterações na arquitetura do parênquima hepático podem ser detectadas previamente à manifestação dos sinais clínicos (NYLAND et al., 1995). Porém, diante da subjetividade dos critérios utilizados para diagnóstico das alterações hepáticas difusas, a acuidade do ultrassom em identificar a natureza da doença tem sido questionada (FEENEY et al., 1998).

O aumento da ecogenicidade e a ecotextura grosseira do parênquima hepático têm sido associados à fibrose na doença hepática crônica (TAMURA, 1993), e os nódulos hiperecogênicos ou hipocogênicos foram descritos como nódulos de regeneração (D'ANJOU, 2008).

Porém, classificar a ecotextura hepática apenas em uniforme ou grosseira, mostrou-se muito superficial, uma vez que o termo “grosseira” abrange diferentes caracterizações da alteração da ecotextura nos diversos graus de fibrose, não fazendo distinção entre eles. Diferentemente, uma classificação mais minuciosa, como a realizada neste estudo, descreveu diferentes padrões de ecotextura encontrados em graus mais leves ou extensos de fibrose, auxiliando na elaboração do prognóstico da doença hepática crônica.

Na maior parte dos padrões propostos foi possível identificar o grau mais provável de fibrose no parênquima. Porém, é essencial ressaltar que o padrão indica a maior probabilidade da ocorrência de um estágio da doença, porém não descarta os demais.

A cirrose hepática cursou mais frequentemente com o padrão ultrassonográfico tipo IV, descrito há muito anos, como a forma clássica e exclusiva dessa doença (NYLAND et al., 1995), porém, relata-se a dificuldade no diagnóstico da forma não clássica da cirrose, na qual a doença pode ter características geralmente associadas a formas menos severa da doença, ou mesmo, mimetizar uma infiltração neoplásica (D'ANJOU, 2008). Os resultados obtidos corroboram com a literatura, pois a cirrose, apesar de mais frequente no padrão tipo IV, também ocorreu nos padrões II e III, impossibilitando diferenciá-la das hepatites. Apenas no padrão tipo I, associado a formas mais brandas da doença, a cirrose não ocorreu.

Assim, a classificação proposta, quando somada à clínica do paciente e aos demais exames disponíveis, pode contribuir para aumentar a acuidade diagnóstica do

ultrassom nas doenças hepáticas crônicas, auxiliando a identificar o estágio de evolução da doença, previamente à realização de exames invasivos, ou quando estes não puderem ser realizados.

Quanto às mensurações das enzimas ALT, FA e GGT no soro, sabe-se que poucas informações relevantes podem ser obtidas em relação à gravidade da doença hepática (BUNCH, 2001). Porém, como essas enzimas são rotineiramente avaliadas em conjunto com a ultrassonografia, as mensurações foram realizadas, como um complemento do estudo.

Optou-se por apresentar apenas um resultado categorizado (valor aumentado ou normal) dessas mensurações, uma vez que trabalhar com médias dos valores numéricos foi inviável, pois, em alguns casos, o desvio padrão ultrapassou o valor da média, como no caso das hepatites leves, nas quais o valor de ALT variou entre 53 e 1159 U/L. Essa informação de que valores extremamente ou pouco aumentados não tiveram qualquer relação com a gravidade da doença, corroborou com relatos anteriores (MAMPRIM, 1999; BUNCH, 2001).

Quanto aos dados categorizados, ou seja, o percentual de aumento das enzimas, observou-se que, de forma semelhante aos valores numéricos, não foi possível estabelecer uma correlação entre o percentual de casos em que as enzimas encontraram-se acima dos padrões de normalidade e a severidade da hepatite crônica (BUSH, 2004).

O percentual de aumento da atividade sérica da ALT nos casos de cirrose foi evidentemente menor que nos casos de hepatite crônica. A ALT é uma enzima hepato-específica, considerada indicativa de lesão hepatocelular, diferentemente da GGT e da FA que indicam colestase. Níveis moderadamente elevados de ALT são esperados nas hepatites crônicas e na cirrose, porém sabe-se que nos casos mais severos, estes valores podem estar normais (BUSH, 2004), assim como o observado em 86% dos cães cirróticos neste estudo.

### **Conclusões**

Os padrões de ecotextura hepática descritos neste estudo auxiliaram na identificação da severidade da doença hepática crônica, determinada pelo exame histopatológico e, conseqüentemente, a elaborar um prognóstico adequado ao paciente. Por outro lado, a mensuração das enzimas hepáticas que não contribuiu para diferenciar graus leves a severos de fibrose hepática.



### Bibliografia

- BOISCLAIR, J.; DORÉ, M.; BEAUCHAMP, G.; CHOUINARD, L.; GIRARD, C. Characterization of the inflammatory infiltrate in canine chronic hepatitis. *Veterinary Pathology*, v. 38, p. 628-635, 2001.
- BUNCH, S. E. Distúrbios hepatobiliares e pancreáticos exócrinos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2001, p. 377-451
- BUSH, B. M. *Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais*. 1 ed. São Paulo: Roca, 2004, 384p.
- CRAWFORD, J. M. Liver and biliary tract. In: KUMAN, V.; ABBAS, A. D.; FAUSTO, N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease*. 7. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 877-937.
- D'ANJOU, M. A. Liver. In: PENNINGCK, D.; D'ANJOU, M. A. *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. Iowa: Blackwell, 2008. chap. 6, p. 217-262.
- DIMSKI, D. S. Fígado e pâncreas exócrino. In: GOLDSTON, R. T.; HOSKINS, J. D. *Geriatrics e gerontologia - Cão e gato*. São Paulo: Roca, 1999. p. 227-250.
- FEENEY, D. A.; ANDERSON, K. L.; ZIEGLER, L. E.; JESSEN, C. R.; DAUBS, B. M.; HARDY, R. M. Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 69, p. 212-221, 2008.
- GUILLOT, M.; D'ANJOU, M. A.; 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, p. 513-518, 2009.
- MADDISON, J. E. The diagnostic approach to hepatic disease in the dog. *Australian Veterinary Practitioner*, v. 20, p. 2-7, 1990.
- MAMPRIM, M. J. *Doença hepática difusa em cães: estudo ultra-sonográfico comparativo com exames bioquímicos, biopsia e citologia aspirativa com agulha fina*. Botucatu, 102p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP- Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". 1999.

MANDIGERS, P. J. J.; van den INGH, T. S. G. A. M.; SPEE, B.; PENNING, L. C.; BODE, P.; ROTHUIZEN, J. Chronic hepatitis in Doberman Pinschers, a review. *Veterinary Quarterly*, v. 26, p. 98-106, 2004.

NYLAND, T. G.; MATOON, F. S.; WISNER, E. R. Ultrasonography of the Liver. In: NYLAND, T. G.; MATOON, F. S. *Veterinary Diagnostic Ultrasound*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 52-73.

ROCHA, N. S.; BANDARRA, E. P.; SEQUEIRA, J. L.; FIGUEIREDO, L. M. A.; COELHO, K. I. Lesões hepáticas em cães submetidos à necropsia no serviço de patologia veterinária da FMVZ-Unesp, Botucatu (SP), de 1993 a 1995. *Cães & Gatos*, n.81, p. 28-29, 1999.

ROTHUIZEN, J.; DESMET, V. J.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; TWEDT, D.; BUNCH, S. E.; WASHABAU, R. J. Sampling and handling of liver tissue. In: WSAVA Liver Standardization Group. *WSAVA Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 5-14

TAMURA, T. Ultrasonography of hepatic lesions in dogs and cats. *Japanese Journal of Veterinary Research*, v. 41, p. 51, 1993.

WEILL, F. S. *Ultrasound diagnosis of digestive diseases*. 3.ed. Berlin: Spring-Verlag, 1990. 649p.

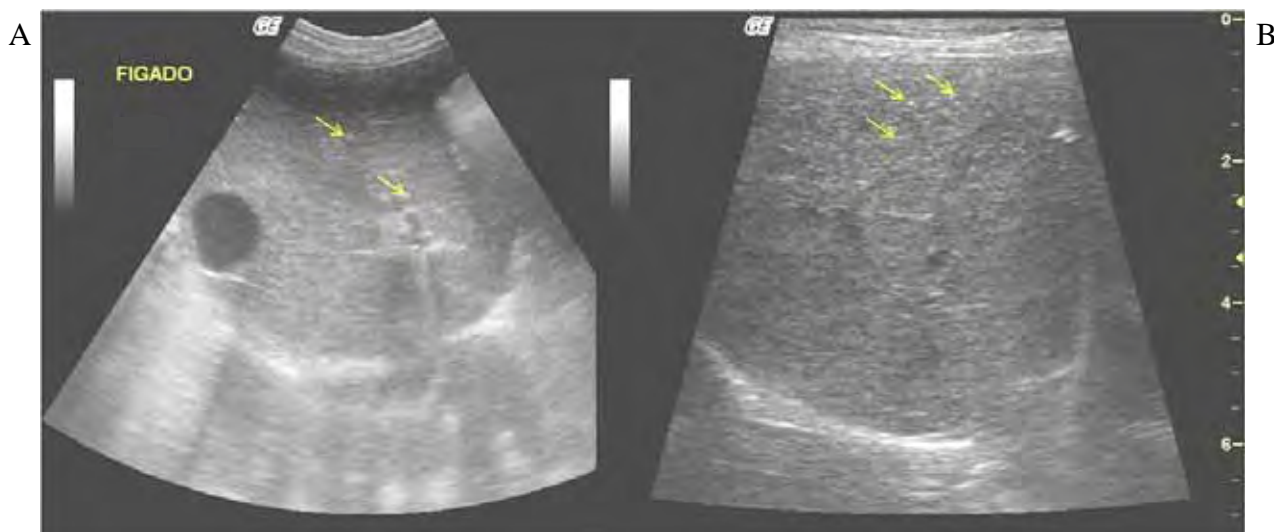


FIGURA 1: A e B- Imagem ultrassonográfica em modo B do fígado de um cão com hepatite crônica leve. Nota-se o parênquima hiperecogênico com a ecotextura discretamente heterogênea, com discretas áreas micronodulares (cabeças de alfinete - setas) (padrão tipo I).

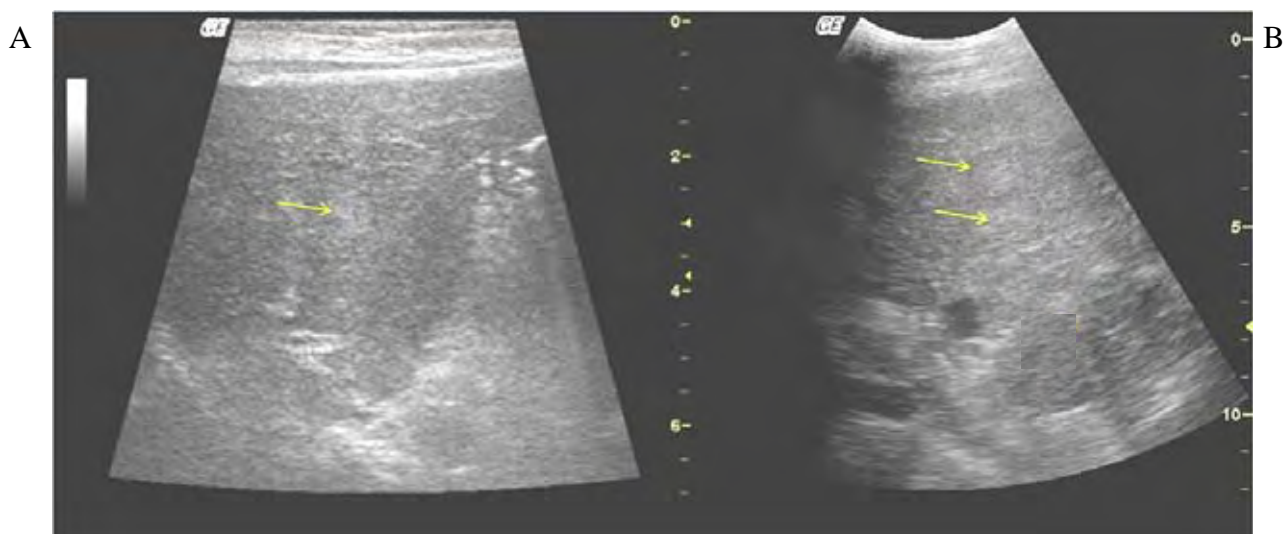


FIGURA 2: A e B- Imagem ultrassonográfica em modo B do fígado de um cão com hepatite crônica moderada. Nota-se o parênquima hiperecogênico com a ecotextura moderadamente heterogênea, com áreas micronodulares e macronodulares (setas) (padrão tipo II).

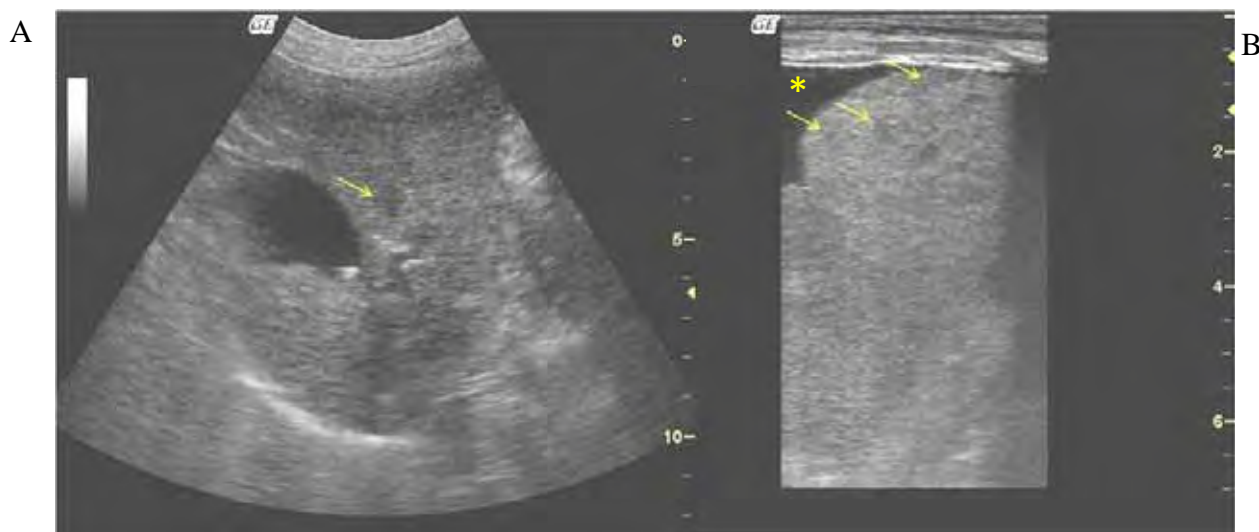


FIGURA 3: A e B- Imagem ultrassonográfica em modo B do fígado de um cão com hepatite crônica moderada. Nota-se o parênquima hiperecogênico com a ecotextura moderadamente heterogênea, com lesões hipoeecogênicas focais (setas) (padrão tipo III). Observa-se líquido livre na cavidade abdominal (\*).

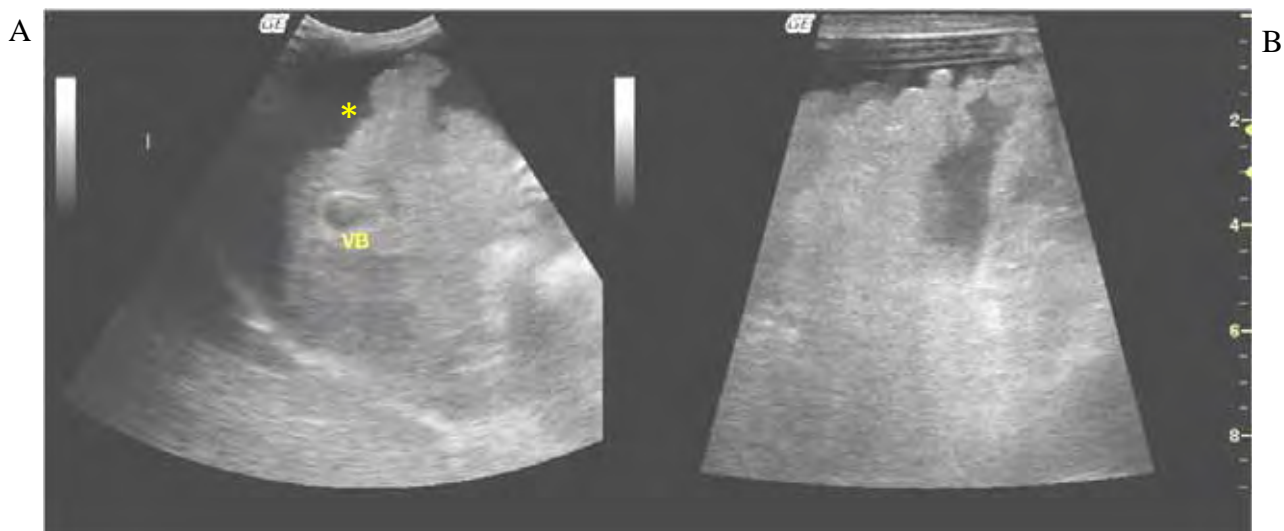


FIGURA 4: A e B- Imagem ultrassonográfica em modo B do fígado de um cão com cirrose hepática. Nota-se o parênquima hiperecogênico com a ecotextura heterogênea, bordos acentuadamente irregulares e dimensões marcadamente diminuídas (padrão tipo IV). Observa-se líquido livre na cavidade abdominal (\*). VB: vesícula biliar.

## ***CAPÍTULO 3***

### ***Trabalho científico (2)***

## ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER EM DOENÇAS HEPÁTICAS DIFUSAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS E NEOPLÁSICAS EM CÃES

### **Resumo-**

O objetivo do estudo foi delinear as alterações hemodinâmicas presentes em cães com alterações hepáticas difusas, neoplásicas ou inflamatórias em diversos estágios de desenvolvimento, ou seja, antes da instalação da fibrose até a cirrose, a fim de se conhecer o valor diagnóstico da ultrassonografia Doppler nestas doenças. Foram avaliados 25 cães com doença hepática crônica, agrupados segundo a severidade da fibrose, e 11 cães com neoplasia hepática difusa. Um grupo de 10 animais hígidos foi utilizado como controle. As alterações hemodinâmicas observadas na doença hepática crônica como portalização do fluxo da veia hepática, dilatação da artéria hepática, circulação portal colateral adquirida e fluxo portal hepatofugal, tornaram-se mais evidentes à medida que o grau de fibrose se agravou, assim, alterações hemodinâmicas significativas foram associadas apenas ao estágio avançado da doença, conferindo um valor prognóstico à avaliação Doppler na doença hepática crônica dos cães. O estudo Doppler também auxiliou a diferenciar as hepatites crônicas das neoplasias hepáticas difusas, através da detecção de alterações vasculares sugestivas de malignidade, como hipervascularização caótica do parênquima hepático.

Palavras chave: fígado, hepatite, cirrose, neoplasia, ultrassom, canino.

### **Abstract-**

The aim of this study was to delineate hemodynamic alterations in dogs with diffuse hepatic disease, neoplastic or inflammatory in different stages of development, prior the presence of fibrosis to cirrhosis, in order to establish the diagnostic value of Doppler ultrasound in those conditions. 25 dogs with chronic hepatic disease, grouped based on the severity of fibrosis, and 11 dogs with diffuse neoplasia, were evaluated. 10 healthy dogs were used as controls. Hemodynamic changes detected in chronic liver disease such as hepatic vein flow portalization, hepatic artery dilatation, acquired portal collateral circulation and hepatofugal flow in the portal vein were more evident as the degree of fibrosis became worse, thus, significant hemodynamic changes were associated only with the advanced stage of disease, providing prognostic value of Doppler assessment of chronic liver disease in dogs. Doppler studies also aided to

differentiated chronic hepatitis and diffuse hepatic neoplasia, detecting vascular changes suggestive of malignance, such as chaotic hypervascularity of liver parenchyma.

Key words: liver, hepatitis, cirrhosis, neoplasia, ultrasound, canine.

### **Introdução**

Com o intuito de aumentar a acuidade diagnóstica do ultrassom, associou-se ao exame ultrassonográfico em modo B, o Doppler, acrescentando ao exame convencional a capacidade de avaliar a hemodinâmica hepática, expandindo assim a aplicação clínica da ultrassonografia (WACHBERG et al., 2002; BOSCH et al., 2010).

Com o Doppler tornou-se possível visibilizar anormalidades vasculares, como a neovascularização, que auxiliam no diagnóstico diferencial das lesões hepáticas malignas e benignas (TANAKA et al., 1992), assim como detectar a presença de alterações hemodinâmicas compatíveis com hipertensão portal, como circulação portal colateral adquirida e fluxo portal hepatofugal, que, associadas a alterações parenquimatosas hepáticas, podem auxiliar no diagnóstico das hepatites crônicas (D'ANJOU, 2007; BOSCH et al., 2010).

Na medicina o Doppler tem sido amplamente utilizado não somente no diagnóstico das hepatites crônicas e da cirrose, como no monitoramento da evolução da doença, pois, quanto mais intensa a fibrose hepática, maior o grau de hipertensão portal e mais evidentes as alterações hemodinâmicas (TAOUREL et al., 1998). Assim, diante de hepatite crônica em estágios iniciais ou intermediários de fibrose, as alterações vasculares encontradas são discretas e o Doppler possui baixa acuidade diagnóstica, porém, nos quadros de cirrose instalada, as alterações vasculares tornam-se evidentes, e o Doppler passa a ter alta acuidade em visibilizar e monitorar essas alterações (IWAO et al., 1997; SUGIMOTO et al., 2002).

Em cães foram relatadas alterações vasculares semelhantes às encontradas em seres humanos diante de quadros de hepatite crônica com ou sem cirrose instalada (NYLAND & FISHER, 1990; SZATMÁRI et al., 2004; D'ANJOU, 2007), como fluxo portal com velocidade diminuída ou hepatofugal e circulação portal colateral adquirida. Porém sabe-se que nem sempre tais alterações vasculares estão presentes (SZATMÁRI et al., 2004; D'ANJOU, 2007), possivelmente porque sua presença seja dependente do grau de fibrose parenquimal, tornando-se mais evidentes conforme a severidade da

doença, como descrito em seres humanos, além de possíveis variações fisiopatológicas entre as espécies.

Conhecer o estágio da doença hepática crônica no qual as alterações vasculares tornam-se presentes ao Doppler, assim como reconhecer possíveis sinais hemodinâmicos indicativos de malignidade, poderia auxiliar no diagnóstico e no prognóstico das hepatites crônicas e das neoplasias, anteriormente à realização da biópsia, aumentando o valor e aplicabilidade clínica da ultrassonografia na medicina veterinária.

Assim, este estudo teve como objetivo delinear as alterações hemodinâmicas presentes em cães com alterações hepáticas difusas, neoplásicas ou inflamatórias em diversos estágios de desenvolvimento, ou seja, antes da instalação da fibrose até o desenvolvimento da cirrose, através da ultrassonografia Doppler.

### **Material e métodos**

Foram incluídos no estudo animais da espécie canina, de várias raças, machos e fêmeas, com pesos variados, provenientes do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Os critérios de inclusão foram cães com suspeita de doença hepática, baseada em achados clinicopatológicos (exame clínico, hemograma, mensuração da fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e gama – glutamil transferase séricas e ultrassonografia abdominal), que apresentaram alterações ultrassonográficas difusas do parênquima hepático e diagnóstico histopatológico de doença inflamatória crônica ou neoplasia.

O grupo controle foi composto por dez cães considerados hígidos através de uma análise clinicopatológica, estes animais foram submetidos ao mesmo protocolo de exame dos animais com doença hepática, com exceção da biópsia.

Os animais foram devidamente preparados, submetidos a jejum alimentar (8 horas) e hídrico (2 horas) antes do exame. O jejum foi necessário devido ao procedimento anestésico ao qual o animal com alteração hepática seria posteriormente submetido para a realização da biópsia, além de evitar a distensão gasosa na região epigástrica e possíveis variações nas mensurações feitas pelo Doppler (CERRI et al.,



1998). Para auxiliar a diminuir o gás no trato gastrointestinal foi prescrito dimeticona<sup>5</sup>, via oral, na dose de 4 gotas/kg, administrada três vezes, desde o início do jejum até 20 minutos antes do exame ultrassonográfico. Realizou-se tricotomia ampla do abdome ventral, desde o 8º espaço intercostal até o púbis, e lateralmente, na mesma extensão, até a região dos músculos sublombares. Após essa manobra, foi aplicada sobre a pele grande quantidade de substância gel<sup>6</sup> para uma boa coaptação do transdutor à pele.

Os exames ultrassonográficos foram realizados por um único examinador, com o animal contido apenas fisicamente, em um aparelho modelo LOGIC 3<sup>7</sup>, *triplex Doppler*, com um transdutor convexo de 3,5-5 MHz e um linear de 6-10 MHz. Os *presets* do aparelho foram ajustados individualmente a fim de obter a melhor qualidade de imagem em cada exame, realizados segundo o protocolo descrito a seguir.

Com os animais posicionados primeiramente em decúbito lateral esquerdo, seguido dos decúbitos dorsal e lateral direito, o parênquima hepático foi avaliado nos cortes sagital, transversal e dorsal. Alterações difusas de ecogenicidade foram classificadas segundo as comparações com a cortical renal direita, o parênquima esplênico e o ligamento falciforme. A ecotextura do parênquima hepático foi classificada em homogênea e heterogênea, segundo a forma de distribuição dos ecos no parênquima. Presença ou ausência de líquido livre na cavidade abdominal foi registrada.

O diâmetro (D) e a área (A) da veia porta foram mensurados em modo B a fim de se observar possíveis alterações nas suas dimensões e para que, posteriormente, o volume de fluxo na veia porta fosse mensurado. Optou-se por apresentar os valores obtidos segundo a classificação realizada (aumentado, normal, diminuído), conforme as comparações com valores de normalidade determinados segundo a faixa de peso corpóreo do animal (SARTOR et al., 2010), em detrimento ao grupo controle, devido a variações segundo o porte do cão. Para realizar tais mensurações o animal foi posicionado em decúbito lateral esquerdo e o transdutor posicionado na parede abdominal lateral direita, em corte transversal, na altura do 10º e 11º espaços intercostais, como proposto por Szatmári et al. (2004).

A partir dos diâmetros foi realizado o cálculo das áreas dos vasos pela fórmula proposta por Nyland e Fisher (1990):  $A = (D)^2 \times \pi / 4$ .

---

<sup>5</sup> dimeticolin® 75mg/ml- laboratório HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA- Borges Sabará- MG.

<sup>6</sup> ULTRA-GEL Multigel Ltda - São Paulo – SP.

<sup>7</sup> Marca GE Health Care do Brasil

Após o exame em modo B procedeu-se a avaliação da hemodinâmica hepática, inicialmente realizada pelo Doppler colorido, com a finalidade de mapear a vascularização do fígado e identificar possíveis turbilhonamentos ou alterações na distribuição vascular. Avaliações qualitativas e quantitativas foram então realizadas na veia porta, na artéria hepática e na veia hepática do lobo caudato, associando-se ao Doppler colorido o espectral. Todas as mensurações realizadas em modo B ou Doppler foram repetidas três vezes e uma média foi obtida.

A veia porta principal foi identificada primeiramente em corte transversal na região da *porta hepatis*, e o transdutor foi então rotacionado cerca de 90° para que uma imagem em corte longitudinal fosse obtida. A direção do fluxo portal foi classificada como hepatopetal ou hepatofugal e, nos cães com fluxo hepatopetal, a velocidade média e o volume de fluxo foram mensurados. A velocidade média foi mensurada através da técnica da insonação uniforme (NYLAND & FISHER, 1990), priorizando-se um ângulo de insonação máximo de 60° (LAMB & MAHONEY, 1994).

Para o cálculo do volume de fluxo na veia porta (VFVP) utilizou-se a fórmula proposta por Kantrowitz et al. (1989):

$$VFVP(ml / min/ kg) = \frac{Vméd(cm / min) \times A(cm)^2}{p(kg)} *$$

\* *Vméd*: velocidade média do fluxo portal; *A*: área da veia porta; *p*: peso corpóreo.

Seguiu-se a avaliação hemodinâmica através das análises na artéria hepática. As mensurações foram realizadas na região da *porta hepatis*, onde a artéria hepática pode ser identificada posicionando-se a janela do Doppler colorido adjacente a veia porta. Nos casos em que não foi possível sua visibilização, posicionou-se a janela do Doppler espectral no local, até que um fluxo com padrão arterial fosse obtido (LAMB et al., 1999). Diante de um espectro com três ondas consecutivas semelhantes, a velocidade de pico sistólica e a velocidade diastólica final foram marcadas, e o índice de resistividade (IR) calculado automaticamente pelo software do ultrassom. Uma análise subjetiva do diâmetro da artéria hepática, comparado a veia porta, foi realizada e artéria hepática classificada como normal ou dilatada.

Finalmente, procedeu-se a avaliação das veias hepáticas, representadas pela veia hepática do lobo caudato. Optou-se pela avaliação deste segmento venoso, devido à facilidade de obtenção de uma boa imagem e de um ângulo de insonação adequado, mantendo-se o animal em decúbito lateral esquerdo e o transdutor em corte longitudinal

na parede abdominal direita. As análises foram realizadas em uma região intermediária, entre sua inserção na veia cava caudal e a periferia do lobo hepático, e seu espectro foi classificado como preservado (trifásico) ou alterado (bifásico ou monofásico).

A fim de detectar a presença de circulação portal colateral adquirida devido à hipertensão portal intra-hepática, todo o trajeto da circulação portal extra-hepática, principalmente as regiões onde estes vasos são mais frequentemente encontrados, próximo ao rim e à veia renal esquerda (SZATMÁRI et al., 2004; BERTOLINI, 2010), foram minuciosamente avaliadas pelo modo B e Doppler colorido.

Após a ultrassonografia foram colhidas amostras de sangue para realização do hemograma com contagem plaquetária e avaliação do tempo de coagulação sanguínea, apenas animais com esses valores dentro dos parâmetros de normalidade foram incluídos no estudo e submetidos à biopsia hepática.

Os animais foram então anestesiados com a utilização do seguinte protocolo: morfina intramuscular na dose de 0,5 mg/kg e propofol intravenoso na dose de 5,0 mg/kg e bloqueio anestésico local com lidocaína sem vasoconstritor no local selecionado para realização da biopsia. Para coleta de material para o exame histopatológico utilizou-se a técnica de biopsia percutânea por agulha, guiada por ultrassom. Foram utilizadas agulhas do tipo cortante “Tru-cut”<sup>8</sup>, semi-automática, com calibre de 14 G.

O procedimento de biopsia hepática foi realizado segundo a literatura (ROTHUIZEN et al., 2006). A escolha do local a ser biopsiado foi feita analisando-se alguns fatores conjuntamente. Optou-se sempre por colher material da região onde a alteração fosse mais evidente, priorizando-se a segurança do exame, evitando as regiões mais vascularizadas e mantendo uma distância segura da vesícula biliar.

A decisão de obter uma segunda ou até mesmo uma terceira amostra foi tomada quando a primeira não era satisfatória (não atingia entre 1,5 a 2,0cm) e o animal apresentava-se em condições clínicas favoráveis. Após o procedimento foi realizada a monitorização do parênquima a fim de detectar possíveis complicações, principalmente as hemorragias. Essa monitorização foi realizada a cada 10 minutos durante os primeiros 30 minutos, e posteriormente a cada 30 minutos até o final do período de 4 horas.

---

<sup>8</sup> Bard® Maxi Core Disposable Biopsy Instrument- BARD- USA

Os fragmentos adquiridos pela biopsia foram imediatamente fixados em formalina a 10% tamponada. As seguintes colorações foram realizadas nas lâminas a fim de diagnosticar a doença hepática e quantificar a fibrose, respectivamente: hematoxilina - eosina (H & E) e tricrômico de Masson. Segundo a histopatologia os animais foram divididos em grupos: hepatite crônica em estágio inicial (grau de fibrose ausente ou leve), hepatite crônica em estágio intermediário (fibrose moderada), cirrose (grau extenso de fibrose, com a formação de pontes fibróticas de espaço porta a espaço porta, ou espaço porta a centrolobular, e formação de nódulos), e neoplasia.

Os resultados obtidos em cada grupo foram comparados ao grupo controle. As comparações das variáveis qualitativas ou categóricas foram realizadas pelo Teste Exato de Fisher e as variáveis quantitativas ou numéricas pelo Teste T, no nível de 5% de probabilidade. A eficiência das medidas quantitativas para a discriminação de cada grupo de doença hepática foi analisada através da curva ROC.

O estudo está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação da FMVZ-UNESP, Botucatu, SP (protocolo nº 197/2008 – CEEA).

## **Resultados**

Um total de 46 animais foram incluídos no estudo, sendo 10 animais sadios parte de um grupo controle, e 36 animais com alterações hepáticas, que atenderam aos critérios de inclusão: 25 animais com hepatite crônica ou cirrose e 11 animais com neoplasia hepática difusa. Dentre os animais com alterações hepáticas, 44,4 % eram machos e 55,6 % fêmeas, o peso corpóreo variou de 3 a 34 kg e a idade de 7 a 156 meses. As raças foram variadas, 14 diferentes raças foram representadas, e os animais sem raça definida tiveram a maior frequência (50%).

A avaliação Doppler foi realizada em todos os cães, porém, animais muito agitados, com respiração ofegante, presença de líquido livre abdominal ou diminuição das dimensões hepáticas, aumentaram o grau de dificuldade técnica do exame, levando à formação de artefatos e aumentando o tempo necessário para obtenção dos dados. Nos casos em que o líquido livre foi detectado em quantidade moderada ou acentuada no ultrassom, procedeu-se a drenagem para realização do exame.

### *Grupo controle*

Foram incluídos neste grupo dez cães, de raças, sexo, idade e peso variados. Todas as mensurações quantitativas propostas foram realizadas, a velocidade média do fluxo portal foi de  $17,5 \pm 3,9$ cm/s; o volume de fluxo na veia porta de  $41,1 \pm 8,3$ ml/min/kg e o índice de resistividade da artéria hepática  $0,67 \pm 0,04$ . Quanto às análises qualitativas, nenhuma alteração vascular ou parenquimal hepática foi observada. Os valores obtidos foram utilizados como parâmetro na comparação com os grupos de animais com doença hepática.

### *Hepatite crônica e cirrose*

Os animais com doença inflamatória crônica (25) foram reagrupados segundo o grau de fibrose presente no parênquima hepático: 8 cães com hepatite crônica em estágio inicial, 10 cães com hepatite crônica em estágio intermediário e 7 cães com cirrose hepática.

Na avaliação ultrassonográfica em modo B todos os animais com doença hepática crônica tinham aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático, associado à ecotextura heterogênea, de discreta à nodular. As dimensões hepáticas variaram entre normal, diminuída e aumentada nos cães com hepatite, enquanto 100% dos animais com cirrose tiveram as dimensões hepáticas diminuídas. Aumento do diâmetro da veia porta ocorreu em apenas 3 animais (12%), sendo dois deles cirróticos; líquido livre abdominal foi detectado em 52% dos casos de doença hepática crônica, aumentando sua frequência de ocorrência com a severidade da doença (25% na hepatite inicial, 40% na hepatite intermediária e 100% na cirrose).

O mapeamento Doppler colorido possibilitou identificar os principais vasos intra-hepáticos. Apenas nos animais com dimensões do fígado acentuadamente diminuídas (16%) não foi possível mapear adequadamente a vascularização intra-hepática. Todos os animais avaliados apresentaram distribuição vascular inalterada, não houve desvios nos trajetos dos vasos, compressão de lúmen vascular, presença de vasos anômalos ou turbilhonamento de fluxo.

A veia porta foi identificada na *porta hepatis*, e seu diâmetro mensurado e o fluxo avaliado em 100% dos cães. Fluxo portal hepatofugal foi detectado em quatro animais (16%) impossibilitando as mensurações de velocidade e volume de fluxo.

A artéria hepática comum foi identificada em 100% dos cães, adjacente à veia porta principal, seja pelo Doppler colorido ou espectral. Porém um espectro ideal da

artéria hepática (três ondas semelhantes consecutivas) não foi obtido em quatro cães (16%), impossibilitando a mensuração do índice de resistividade. Em 11 animais (44%) foi detectada, subjetivamente, uma dilatação da artéria hepática, tornando seu fluxo mais evidente, em relação ao grupo controle (Figura 1).

O espectro da veia hepática do lobo caudato foi delineado em todos os animais e, alteração no padrão espectral do fluxo (monofásico ou bifásico), denominada “portalização”, foi observado em 48% dos cães (Figura 2).

Circulação portal colateral adquirida foi visibilizada em sete animais (28%), através de múltiplos vasos pequenos e tortuosos adjacentes ao rim esquerdo, associados à dilatação da veia gonadal esquerda. Em três destes cães observou-se adicionalmente colaterais em outros locais, como no mesentério e adjacente ao rim direito. Dentre os sete animais com circulação portal colateral adquirida, quatro apresentavam fluxo portal hepatofugal, um velocidade média portal diminuída (8,5 cm/s) e dois velocidades preservadas (13,8 e 15,6cm/s) (Figuras 3 e 4).

Os percentuais de dilatação da artéria hepática, portalização do fluxo da veia hepática, presença de fluxo portal hepatofugal e circulação portal colateral adquirida, segundo o estágio da hepatite crônica, foram apresentados na tabela 1. Os valores da velocidade média, volume de fluxo portal e dos índices de resistividade da artéria hepática, foram descritos na tabela 2.

Não houve associação entre as alterações detectadas pelo Doppler e as hepatites crônicas iniciais e intermediárias. Diferenças significativas foram observadas apenas para os animais cirróticos em relação aos animais sadios. Foi possível estabelecer uma associação entre diminuição do índice de resistividade e dilatação da artéria hepática, portalização da veia hepática e presença de circulação portal colateral adquirida com a presença de cirrose (Tabelas 1 e 2) (Quadro 1).

TABELA 1: Percentual de presença das alterações qualitativas visibilizadas pela ultrassonografia em modo B, Doppler colorido e espectral, em cães hígidos e com hepatite crônica em diversos estágios de evolução inicial, intermediária e cirrose.

<i>Variáveis qualitativas</i>	<i>HC inicial</i> (n = 8)	<i>HC intermediária</i> (n = 10)	<i>Cirrose</i> (n = 7)
Fluxo portal hepatofugal	0%	10%	42,86%
Dilatação da AH	0%	40%	85,7% *
Portalização do fluxo da VH	25%	30%	100% *
CPCA	0%	20%	71,4% *
Distribuição vascular IH alterada	0%	0%	0%

\* significativo quando comparado ao grupo controle (n=10, alterações = 0%), pelo teste exato de Fisher ( $p < 0,05$ ). HC: hepatite crônica; AH: artéria hepática; VH: veia hepática; CPCA: circulação portal colateral adquirida; IH: intra-hepática.

TABELA 2: Média ( $\pm$  desvio padrão) das variáveis quantitativas mensuradas pela ultrassonografia Doppler espectral em cães hígidos, com hepatite crônica inicial, intermediária e cirrose.

<i>Variáveis quantitativas</i>	<i>Controle</i> (n = 10)	<i>HC inicial</i> (n = 8)	<i>HC intermediária</i> (n = 10)	<i>Cirrose</i> (n = 7)
V <sub>méd</sub> VP (cm/s)	17,5 $\pm$ 3,9	27,7 $\pm$ 13,1	18,4 $\pm$ 6,5	12,8 $\pm$ 3,5
VFVP (ml/min/kg)	41,1 $\pm$ 8,3	58,8 $\pm$ 41,6	43,6 $\pm$ 30,8	36,6 $\pm$ 2,4
IRAH	0,67 $\pm$ 0,04	0,60 $\pm$ 0,11	0,61 $\pm$ 0,14	0,57 $\pm$ 0,04 *

\* difere significativamente quando comparado ao grupo controle pelo teste T ( $p < 0,001$ ). HC: hepatite crônica; V<sub>méd</sub> VP: velocidade média do fluxo na veia porta; VFVP: volume de fluxo na veia porta; IRAH: índice de resistividade da artéria hepática.

Não foi possível detectar diferenças significativas entre as variáveis quantitativas mensuradas ao Doppler, quando os animais hígidos (grupo controle) foram comparados aos portadores de hepatite crônica ou cirrose ( $p > 0,05$ ), com exceção da diminuição do índice de resistividade observada nos cães cirróticos. Porém, observou-se uma forte tendência a um aumento da velocidade média ( $p = 0,06$ ) nos casos de hepatite crônica inicial e uma diminuição destes valores nos animais cirróticos ( $p = 0,08$ ).

Assim, a eficiência global das medidas quantitativas para discriminação da hepatite crônica e da cirrose foi analisada através da construção da curva de ROC. A área sob a curva representa a eficiência global na predição da doença, quanto mais próximo de 1, maior essa eficiência (Tabela 3).

TABELA 3: Eficiência global para predição das doenças inflamatórias crônicas hepáticas das variáveis quantitativas mensuradas ao Doppler.

<i>Variável</i>	<i>Área HC inicial</i>	<i>Área HC intermediária</i>	<i>Área Cirrose</i>
V <sub>méd</sub> VP	0,843	0,529	0,767
VFVP	0,757	0,657	0,600
IRAH	0,357	0,450	1,000

HC: hepatite crônica; V<sub>méd</sub> VP: velocidade média do fluxo na veia porta; VFVP: volume de fluxo na veia porta; IRAH: índice de resistividade da artéria hepática.

Através da curva de ROC observou-se que a velocidade média e o volume de fluxo portal apresentaram adequada eficiência global (próximo de 0,8) na predição da hepatite crônica inicial; assim como a velocidade e o índice de resistividade para detecção da cirrose. Nenhuma variável teve boa eficiência para o diagnóstico das hepatites crônicas intermediárias.

Assim, o melhor ponto de corte para cada variável que apresentou boa eficiência global foi definido. O ponto de corte que apresentou os valores de sensibilidade e especificidade mais satisfatórios para velocidade média do fluxo portal no diagnóstico de hepatite crônica leve foi  $\geq 19,5$  cm/s com sensibilidade de 85,7% e especificidade de 70%, e para o volume  $\geq 49,5$  ml/min/kg com sensibilidade de 71,4% e especificidade de 90% (Figura 5).

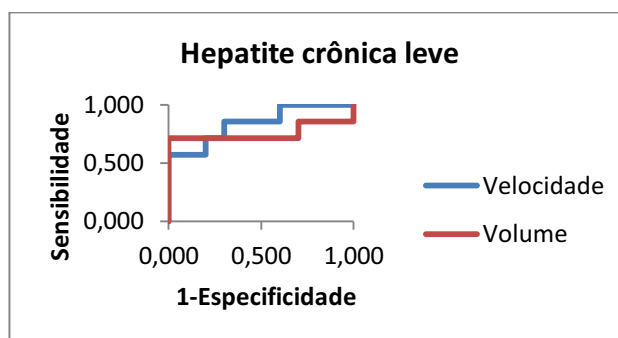


FIGURA 5: Sensibilidade e 1-especificidade da velocidade média e do volume de fluxo da veia porta no diagnóstico da hepatite crônica leve em cães.

O ponto de corte que apresentou os valores de sensibilidade e especificidade mais satisfatórios para velocidade média do fluxo portal no diagnóstico da cirrose foi  $\leq 16,4$  cm/s com sensibilidade de 100% e especificidade de 60%, e para o índice de resistividade  $\leq 0,59$  com sensibilidade e especificidade de 100% (Figura 6).



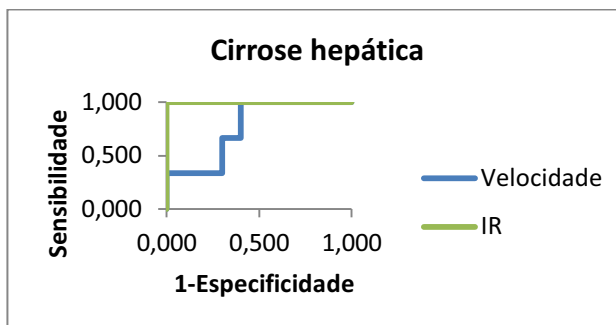


FIGURA 6: Sensibilidade e 1-especificidade da velocidade média do fluxo portal e do índice de resistividade da artéria hepática (IR) no diagnóstico da cirrose hepática em cães.

### *Neoplasias hepáticas*

Análises similares foram realizadas nos animais com neoplasia hepática, comparando as alterações observadas com o grupo controle. Foram diagnosticados histopatologicamente 7 animais com linfoma e 4 animais com carcinoma, sendo 2 do tipo hepatocelular e 2 colangiocelular. Na avaliação ultrassonográfica em modo B todos os animais tinham alterações difusas do parênquima hepático, associadas ou não a lesões focais. Animais apenas com lesões focais foram excluídos do estudo.

Dentre estes animais, 54,5% apresentaram ecogenicidade hepática mista (áreas hiperecogênicas e hipoecogênicas entremeadas), e os demais, 45,5%, aumento difuso de ecogenicidade, com ou sem a presença de nodulações. A ecogenicidade hepática mista foi associada ao linfoma (100% dos casos), e o aspecto hiperecogênico do fígado ao carcinoma (80% dos casos). As dimensões hepáticas variaram entre normal e aumentada; apenas um caso de carcinoma hepatocelular apresentou microhepatia.

Aumento do diâmetro da veia porta ocorreu em apenas dois animais com neoplasia hepática (18,2%), não apresentando associação com a doença. Líquido livre abdominal foi observado ultrassonograficamente em um percentual importante dos animais com neoplasia hepática, 72,7%; procedeu-se a drenagem do líquido previamente a realização do Doppler e da biopsia.

A avaliação com Doppler colorido da vascularização intra-hepática detectou um padrão alterado quando comparado aos animais hígdos em 72,7% dos animais. Dentre as alterações observadas pode-se citar uma hipervascularização hepática, com diversos e pequenos vasos distribuídos de forma caótica, o desvio do trajeto vascular normal, associado ou não, à presença de *aliasing* e a compressão do lúmen vascular. Quando

estes seguimentos vasculares de distribuição caótica foram analisados ao Doppler espectral, apresentavam fluxo arterial, com alto pico sistólico ou baixo índice de resistividade (Figura 7).

O fluxo da veia porta, na *porta hepatis*, foi analisado ao Doppler colorido e espectral. Em todos os animais esse fluxo tinha direção preservada, hepatopetal, possibilitando as mensurações de velocidade média e do volume de fluxo portal.

A artéria hepática comum foi identificada adjacente à veia porta principal, porém um espectro adequado para mensuração do índice de resistividade não foi obtido em quatro cães (36,3%). Considerou-se, subjetivamente, a dilatação da artéria hepática em cinco dos onze animais (45,4%) com infiltração neoplásica hepática. O espectro da veia hepática do lobo caudato foi delineado e, portalização do fluxo (monofásico ou bifásico) foi observado em apenas dois casos (18,2%). Circulação portal colateral adquirida não foi diagnosticada.

As mensurações quantitativas realizadas, velocidade média, volume de fluxo e índice de resistividade foram comparadas ao grupo controle e apresentadas na tabela 4.

TABELA 4: Média ( $\pm$  desvio padrão) das variáveis quantitativas mensuradas pela ultrassonografia Doppler espectral em cães hígidos e cães com infiltração neoplásica difusa.

<i>Variáveis quantitativas</i>	<i>Controle</i> ( <i>n</i> = 10)	<i>Neoplasia</i> ( <i>n</i> = 11)
V <sub>méd</sub> VP (cm/s)	17,5 $\pm$ 3,9a	23,1 $\pm$ 12,2a
VFVP (ml/min/kg)	41,1 $\pm$ 8,3a	61,4 $\pm$ 40,9a
IRAH	0,67 $\pm$ 0,04a	0,64 $\pm$ 0,08a

a – em cada coluna médias seguidas pela mesma letra não diferem pelo teste T ( $p \geq 0,05$ ). V<sub>méd</sub> VP: velocidade média do fluxo na veia porta; VFVP: volume de fluxo na veia porta; IRAH: índice de resistividade da artéria hepática.

Quando comparados os animais com neoplasia hepática e o grupo controle observou-se que dentre as alterações hemodinâmicas visibilizadas ao Doppler associadas à neoplasia hepática difusa foram a dilatação da artéria hepática ( $p = 0,035$ ) e a presença de distorções na vascularização intra-hepática ( $p = 0,01$ ) (Quadro 1).

A eficiência global das medidas quantitativas para discriminação da neoplasia hepática foi analisada através da construção da curva de ROC, porém nenhuma das

variáveis apresentou eficiência global adequada para predizer a presença de neoplasia hepática (velocidade = 0,65; volume de fluxo = 0,68; índice de resistividade = 0,40).

QUADRO 1: Perfil hemodinâmico delineado pela ultrassonografia Doppler em cães com hepatite crônica, cirrose e neoplasia hepática difusa.

- *Hepatite crônica inicial*: tendência de aumento da velocidade de fluxo portal ( $\geq 19,5$  cm/s).
- *Hepatite crônica intermediária*: sem alterações com acuidade diagnóstica.
- *Cirrose*: presença de circulação portal colateral adquirida, dilatação da artéria hepática com diminuição do seu índice de resistividade, portalização do fluxo da veia hepática. Tendência à diminuição da velocidade de fluxo portal ( $\leq 16,5$  cm/s).
- *Neoplasias difusas*: dilatação da artéria hepática, alterações na distribuição vascular intra-hepática, com desvio do trajeto dos vasos e/ou hipervascularização com distribuição vascular caótica no parênquima hepático.

### Discussão

A ultrassonografia Doppler foi considerada um marco importante na avaliação hemodinâmica da circulação portal em seres humanos. A avaliação da vascularização tornou-se um complemento essencial ao exame ultrassonográfico convencional, principalmente nos pacientes portadores de doença hepática crônica, nos quais as complicações decorrentes da hipertensão portal podem levar ao óbito (SHAPIRO et al., 1998). O Doppler também tem sido utilizado com a finalidade de aumentar a acuidade da ultrassonografia em distinguir lesões malignas e benignas, acrescentando informações prognósticas e diagnósticas previamente à realização da biópsia hepática (TANAKA et al., 1992).

Na medicina veterinária o alto custo dos aparelhos foi considerado um empecilho para introdução da técnica na rotina, porém, com o passar dos anos, a técnica tornou-se amplamente difundida, permitindo sua implantação na clínica veterinária.

Dentre os diferentes enfoques que podem ser dados a essa modalidade diagnóstica, o fígado é um dos órgãos de maior aplicabilidade do Doppler, pois sua vascularização é relativamente evidente, com volume de fluxo e topografia favoráveis ao exame. Assim como em seres humanos, o enfoque dos estudos hemodinâmicos do fígado na medicina veterinária passou a ser as doenças hepáticas crônicas ou

neoplásicas, pois, além de serem consideradas um desafio diagnóstico, estão entre as doenças hepáticas de maior frequência nos cães, e com potencial para induzir a alterações vasculares diversas.

#### *Hepatite crônica e cirrose hepática*

A ultrassonografia é parte importante da abordagem diagnóstica destes pacientes, porém, o exame em modo B, isoladamente, não distinguiu as hepatites crônicas e a cirrose, uma vez que o padrão de aumento de ecogenicidade com ecotextura heterogênea foi semelhante entre as doenças. As dimensões hepáticas tenderam a tornar-se mais acentuadamente diminuídas na cirrose, porém, alguns animais com hepatite crônica também apresentaram microhepatia.

Porém, ao associar a avaliação hemodinâmica, feita através do Doppler, informações relevantes foram adicionadas, possibilitando a distinção entre as hepatites crônicas e a cirrose.

Observou-se que não existem associações entre as alterações vasculares detectadas ao Doppler e as hepatites crônicas em estágio inicial ou intermediário de evolução, pois as alterações hemodinâmicas nestas fases da doença são discretas ou inexistentes. Não foram encontrados estudos vasculares em cães com hepatite crônica em fases iniciais da doença, porém os resultados corroboram com os relatos em seres humanos, nos quais o Doppler foi considerado de baixa acuidade diagnóstica no diagnóstico precoce da hepatite crônica (SUGIMOTO et al., 2002; O' DONOHUE et al., 2004).

Contudo, foi possível observar uma forte tendência a um aumento da velocidade média portal no estágio inicial da hepatite crônica. Todos os cães deste grupo apresentaram velocidade  $\geq 19,5$  cm/s, considerado um ponto com boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença. Enquanto nos casos intermediários os valores diminuíram gradativamente, voltando a aproximar-se das mensurações do grupo controle (Figura 8).

Nos cães portadores da doença crônica em estágio severo, no qual a cirrose hepática foi instalada, as alterações hemodinâmicas tornaram-se mais evidentes, e puderam ser associadas à presença da doença. Em seres humanos sabe-se que as alterações vasculares estão direta ou indiretamente correlacionadas com a extensão da fibrose e o grau da hipertensão portal, ou seja, quanto mais severa a fibrose, maior a

pressão na veia porta e mais evidentes as alterações detectadas ao Doppler (TAOUREL et al., 1998).

Neste estudo os animais não foram cateterizados para mensuração da pressão na veia porta, impedindo tal afirmação, porém os resultados obtidos sugerem que a mesma correlação exista nos cães, ou seja, que a presença e a intensidade das alterações hemodinâmicas visibilizadas ao Doppler, possam não somente predizer a presença cirrose hepática, como sugerir um prognóstico, pois se observou que as alterações tornaram-se mais evidentes quanto maior a extensão da fibrose hepática.

As alterações vasculares associadas à cirrose hepática evidenciadas neste estudo foram circulação portal colateral adquirida, portalização do fluxo na veia hepática e dilatação da artéria hepática com diminuição do seu índice de resistividade (Figuras 1 a 4) (Quadro1).

Aumento do diâmetro da veia porta não foi associado à presença da cirrose nos cães, neste estudo ou em pesquisas anteriores (NYLAND & FISHER, 1990). Na espécie humana a literatura é controversa, porém alguns autores consideraram o aumento do diâmetro da veia porta um importante indicador de cirrose (WACHSBERG et al., 2002).

O volume de fluxo e principalmente a velocidade média da veia porta tenderam a diminuir neste estágio da doença em relação aos animais saudáveis, porém uma associação não pode ser estabelecida (Figura 8). Os resultados corroboram com as informações previamente descritas (D'ANJOU et al., 2004; SZATMÁRI et al., 2004), que cães com pressão aumentada na veia porta, nem sempre apresentam valores reduzidos de velocidade, diferentemente do sugerido nos primeiros estudos realizados (NYLAND & FISHER, 1990).

Em seres humanos, diferentes valores foram relatados para velocidade e volume da veia porta e pacientes cirróticos. Muitos autores descreveram velocidade portal significativamente diminuída no desenvolvimento da cirrose (IWAO et al., 1997; TAOUREL et al., 1998; WACHSBERG et al., 2002), porém, condições semelhantes às observadas neste estudo, com apenas uma tendência à diminuição foram relatadas mais recentemente (O'DONOHUE et al., 2004).

Acredita-se que o aumento da resistência venosa intra-hepática devido à distorção da arquitetura vascular, à capilarização dos sinusóides e a alteração na concentração de substâncias vasoativas, seria o principal fator responsável por desencadear a hipertensão portal e diminuir a velocidade e o volume de fluxo na veia porta em pacientes cirróticos

(IWAO et al., 1997). Porém, uma avaliação cautelosa da velocidade foi sugerida uma vez que esta é sujeita a mensurações errôneas, principalmente, devido a um ângulo de insonação inadequado (D'ANJOU et al., 2004).

O ângulo de insonação adequado para mensuração da velocidade em qualquer vaso sanguíneo deve ser  $\leq 60^\circ$ , porém, relata-se que, para a veia porta principal dos cães, a obtenção de tais ângulos nem sempre é possível devido ao seu posicionamento no organismo (NYLAND & FISHER, 1990), essa dificuldade também foi observada no estudo, e ângulos de até  $70^\circ$  tiveram que ser aceitos em alguns casos. Considera-se que, para veia porta de cães, ângulos  $\leq 72^\circ$ , possam ser aceitos para mensuração da velocidade (NYLAND & FISHER, 1990).

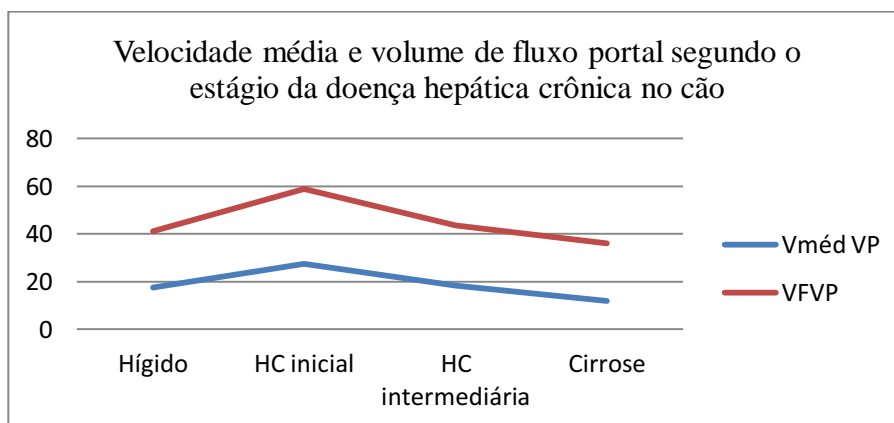


FIGURA 8: Velocidade média e volume de fluxo portal segundo o estágio da hepatite crônica em cães. HC: hepatite crônica; Vméd: velocidade média; VFVP: volume de fluxo na veia porta.

Considerando-se o ponto de corte  $\geq 19,5\text{cm/s}$  para a hepatite crônica em estágio inicial, a mensuração da velocidade portal pode ser um bom indicador da presença da doença, com ótima sensibilidade (85,7%) e boa especificidade (70%), devendo ser associado aos demais achados observados pelo Doppler e modo B para auxiliar na conduta clínica.

No caso da cirrose a velocidade diminuída também pode ser um bom indicador da doença, porém, o melhor ponto de corte obtido foi  $16,4\text{cm/s}$ , com ótima sensibilidade (100%), porém com baixa especificidade (60%), podendo induzir a um diagnóstico falso positivo se avaliado isoladamente.

Uma hipótese para explicar o aumento da velocidade e do volume de fluxo portal nos casos de hepatite e fibrose discreta, seria que o aumento do fluxo da veia porta ocorreria em consequência ao aumento das dimensões hepáticas, como relatado na espécie humana (SUGIMOTO et al., 2002), uma vez que 75% destes cães tinham hepatomegalia.

Com a extensão da fibrose a alteração da complacência hepática tornar-se-ia mais importante, os vasos intra-hepáticos perderiam sua capacidade de acomodação do fluxo, e as dimensões hepáticas começariam a reduzir, dificultando e diminuindo a velocidade de entrada do sangue no fígado, levando a ativação das substâncias vasoativas, que aumentam o volume de fluxo na circulação extra-hepática, desenvolvendo assim a hipertensão portal.

Em certo momento a pressão elevada no sistema portal força a reabertura de vasos rudimentares, formando uma circulação portal colateral (D'ANJOU et al., 2004). Sabe-se que os vasos colaterais estão presentes em uma proporção maior do que se imaginava nos cães com hipertensão portal (BERTOLINI, 2010), aliviando a sobrecarga de volume e a pressão na circulação portal. Com a formação da circulação colateral nos casos mais severos da doença, a velocidade do fluxo portal tende a diminuir ou até mesmo o fluxo torna-se reverso.

A alta frequência dos vasos colaterais nos animais cirróticos neste estudo (72%) corroborou com a afirmação de Bertolini (2010). Dentre os cães com circulação portal colateral adquirida, 57% tinham fluxo hepatofugal na veia porta, 28,5% velocidade portal diminuída e 14,5% preservada. Nenhum caso de circulação colateral associado à hepatite em estágio inicial ou velocidade portal aumentada foi diagnosticado.

O padrão encontrado nos vasos envolvidos na circulação portal colateral foi similar ao descrito por D'Anjou et al. (2004); Szatmári et al. (2004) e Bertolini (2010), caracterizados pela dilatação da veia gonadal esquerda, associada à múltiplos e pequenos vasos tortuosos adjacentes aos rins e a veia renal esquerda, e em menor frequência, localizados também no mesentério. Sua identificação foi relativamente simples, e seu diagnóstico altamente sugestivo de hipertensão portal, como relatado por Szatmári et al. (2004) e D'Anjou (2007).

É importante ressaltar que estes vasos colaterais não ocorrem somente secundários à hipertensão portal, como também podem ser uma alteração congênita. As características destes vasos, sua localização, a presença de ascite e de alterações

parenquimais hepáticas sugerem a ocorrência da hipertensão portal intra-hepática e auxiliam na diferenciação destas condições (SZATMÁRI & ROTHUIZEN, 2006).

Fluxo portal hepatofugal foi observado sempre associado à presença dos vasos colaterais. Assim, apesar de não ter sido possível estabelecer uma associação entre a inversão do fluxo portal e a cirrose, observou-se sua presença apenas nos animais em estágio avançado da doença hepática crônica, com exceção de um único animal com hepatite crônica moderada. Em humanos relata-se que a presença de fluxo portal hepatofugal caracteriza a severidade da doença hepática crônica, uma vez que o sangue trazido pela veia porta, considerado essencial aos hepatócitos, é desviado do fígado (WACHBERG et al., 2002).

Microfistulas arteriovenosas intra-hepáticas, foram descritas através da microscopia eletrônica, em ratos e seres humanos, secundária a diminuição do fluxo portal do fígado, na presença de circulação portal colateral, levando à inversão do fluxo na veia porta (YOKOYAMA et al., 2001), este fato não foi comprovado na espécie canina até o momento, porém acredita-se na sua ocorrência (SZATMÁRI et al., 2004).

Aumento do calibre da artéria hepática e diminuição do índice de resistividade foram associados à cirrose hepática. Tais alterações não foram relatadas previamente por estudo Doppler, uma vez que estudos da artéria hepática nos cães cirróticos são escassos ou baseados em um número pequeno de animais com a doença (LAMB et al., 1999). Porém, a existência de um fluxo arterial hepático aumentado, em decorrência da formação de circulação portal colateral em cães, tem sido sugerida há muitos anos, como um mecanismo de proteção do fígado (LOISANCE et al., 1973). Esse mecanismo caracterizado por aumentar o fluxo arterial nas situações em que o fluxo portal diminui é chamado “*hepatic buffer response*” ou “mecanismo tampão hepático” (LAMB et al., 1999).

Os achados deste estudo ilustraram adequadamente este mecanismo, uma vez que no momento inicial da doença, no qual o fluxo portal foi elevado, a artéria hepática não se alterou, porém nos casos moderados, nos quais esse fluxo começou a regredir e principalmente nos casos severos, nos quais a circulação portal colateral adquirida foi detectada, a dilatação da artéria hepática tornou-se evidente.

Em humanos o aumento do fluxo da artéria hepática foi relatado em pacientes cirróticos, em alguns casos o aumento do fluxo arterial foi intenso ao ponto do calibre



das artérias intra-hepáticas tornar-se semelhante ao do ramo portal adjacente, condição denominada “arterialização do fluxo” (SHAPIRO et al., 1998).

Em relação às veias hepáticas mensurações quantitativas não são rotineiramente realizadas. Porém, deve-se avaliar o padrão de sua onda espectral, pois este é importante indicador de diversas hepatopatias em seres humanos (SHAPIRO et al., 1998). O espectro de onda da veia hepática tem padrão trifásico, sendo dois picos abaixo da linha de base, os quais estão relacionados à diástole atrial e ventricular, e um pico acima da linha de base, relacionado ao aumento de pressão no átrio direito durante a sístole atrial (PEDERSEN et al., 2004).

Uma associação entre a portalização do fluxo da veia hepática do lobo caudato, ou seja, a perda do padrão trifásico, e a cirrose hepática foi estabelecida, 100% dos cães cirróticos apresentaram fluxo da veia hepática bifásico ou monofásico. Não foram encontrados relatos em cães, porém os achados corroboraram com os estudos na espécie humana, na qual essa alteração é considerada importante para prever a cirrose (SHAPIRO et al., 1998; O'DONOHUE et al., 2004). A perda do padrão trifásico ocorreria devido à alteração da complacência hepática na presença de fibrose, minimizando o reflexo do ciclo cardíaco neste fluxo (SHAPIRO et al., 1998; PEDERSEN et al., 2004).

Em suma, foi possível observar que, as alterações hemodinâmicas diagnosticadas pelo Doppler tornaram-se mais evidentes quanto maior o grau de fibrose hepática, como descrito em seres humanos (TAOUREL et al., 1998). Observou-se que em cães com hepatite crônica em estágio inicial, o Doppler auxiliou na identificação da doença, detectando um aumento da velocidade e do volume de fluxo portal. Quando a doença tornou-se moderada, diferentes alterações vasculares passaram a ser observadas, porém em uma frequência baixa, sem acuidade diagnóstica. Com o desenvolvimento da cirrose as alterações tornaram-se mais frequentes, podendo em alguns casos, ser observadas em 100% dos animais (Figura 9).

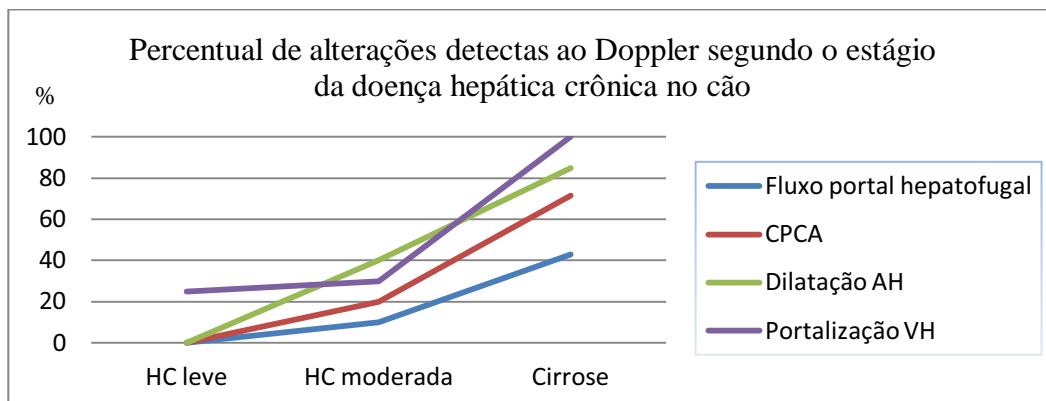


FIGURA 9: Percentual de alterações vasculares detectadas ao Doppler, segundo o estágio da doença hepática crônica no cão. HC: hepatite crônica; CPCA: circulação portal colateral adquirida; VH: veia hepática.

#### *Neoplasias hepáticas*

O conhecimento das alterações hemodinâmicas decorrentes da infiltração neoplásica no parênquima hepático poderia auxiliar na identificação da doença, oferecendo mais respaldos aos ultrassonografistas para um diagnóstico diferencial. Porém, não foram encontrados estudos que avaliassem a vascularização nas neoplasias hepáticas de aspecto difuso em cães.

Diante dos resultados observou-se que tanto os linfomas como os carcinomas podem cursar com aspecto hiperecogênico difuso, semelhante às doenças hepáticas crônicas, corroborando com a informação da dificuldade em se realizar um diagnóstico diferencial apenas pelo exame ultrassonográfico convencional (ROTHUIZEN et al., 2006; D'ANJOU, 2008). O segundo padrão observado nos linfomas, de ecogenicidade mista, não foi visibilizado em animais com hepatite crônica ou cirrose, porém a literatura relata que as hepatites podem cursar com esse padrão de alteração (D'ANJOU, 2008).

Dentre as análises realizadas pelo Doppler, observou-se que nenhuma variável quantitativa apresentou valores que pudessem ser associados à presença da neoplasia hepática. Das variáveis qualitativas, tanto a dilatação da artéria hepática, como as alterações na distribuição vascular intra-hepática, foram associadas à infiltração neoplásica, no caso carcinomas ou linfomas.

Nas doenças inflamatórias crônicas o aumento do fluxo arterial ocorre como uma tentativa de compensar a diminuição do fluxo portal, no caso das neoplasias acredita-se

que o motivo do aumento do fluxo arterial ocorreu por um motivo diferente, relacionado à neoangiogênese e à nutrição das células neoplásicas como descrito em ratos e humanos com metástases hepáticas (LEEN et al., 1991), uma vez que uma diminuição do fluxo portal não foi detectada nestes casos.

As alterações relatadas na vascularização intra-hepática nos cães com neoplasia difusa não foram observadas nos animais com doença hepática crônica, podendo auxiliar na diferenciação destas situações de comprometimento difuso do parênquima hepático, sendo esta uma ferramenta de grande valor diagnóstico, principalmente na determinação da conduta terapêutica do paciente.

Sabe-se que lesões focais benignas, como a hiperplasia nodular, podem cursar com algumas destas alterações e que a definição de critérios de malignidade ao Doppler é complexa, sendo necessárias mais pesquisas na medicina veterinária. Assim, ressalta-se que o estudo não teve como objetivo mapear detalhadamente a vascularização segundo o tipo de infiltrado neoplásico, e sim, detectar características comuns das neoplasias hepáticas difusas, que auxiliem na sua diferenciação das doenças hepáticas crônicas.

Em seres humanos a presença de hipervascularização e distribuição caótica dos vasos foi relatada como característica de malignidade observada nos carcinomas hepáticos e os padrões arteriais observados nestes vasos, de alta variação de frequência Doppler ou baixo índice de resistividade, foram associados à neoangiogênese tumoral (SOMEDA et al., 1997).

Variações de frequência próximas a 3 kHz, como observado em 4 dos 11 cães com neoplasia hepática, seriam sugestivas de neovascularização, decorrente de fístulas arteriovenosas intra-hepáticas (NYLAND et al., 1995; MACHADO et al., 2004). Pois, sabe-se que variações de frequência maiores que 1kHz não ocorrem no parênquima hepático de seres humanos hígidos, diante de uma frequência de insonação de 5 MHz (MACHADO et al., 2004); e avaliações preliminares sugerem que tais informações também sejam válidas para o fígado de cães (NYLAND et al., 1995). (Figura 7).

O segundo padrão observado em alguns vasos intra-hepáticos, fluxo arterial com baixo índice de resistividade (próximo de 0,4 ou 0,3), apresentando apenas uma pequena diferença entre a sístole e a diástole, observado em 4 dos 11 cães com neoplasia foi descrito como uma segunda forma de neovascularização observada em

neoplasias hepáticas malignas (NYLAND et al., 1995; MACHADO et al., 2004) (Figura 7).

A compressão de vasos intra-hepáticos, devido à infiltração neoplásica difusa, na ausência de nódulos ou massas, como observado em 1 caso de carcinoma hepatocelular, foi descrita em adenocarcinoma difuso felino (D'ANJOU, 2008), sendo essa uma característica a ser mais pesquisada.

Não foi observada associação entre as demais alterações vasculares detectada ao Doppler e a presença de neoplasia, esse resultado condiz com o esperado, uma vez que, as demais variáveis analisadas geralmente alteram-se devido à hipertensão portal, a qual nas doenças hepáticas se desenvolve na presença de fibrose e nódulos de regeneração (BUOB, 2011), alterações que não foram observadas nas lesões neoplásicas.

Assim, delineou-se um perfil hemodinâmico para as neoplasias baseado na presença de aumento do fluxo arterial, com alterações na distribuição vascular intra-hepática. Perfil similar não foi observado nos animais com doença hepática crônica, previamente ou posteriormente a instalação da cirrose (Quadro 1).

As alterações vasculares associadas às neoplasias nem sempre estão presentes, porém, a simples ausência de alterações frequentemente associadas à cirrose, auxilia no diagnóstico diferencial destas duas condições.

Ressalta-se que a compressão da veia cava ou da veia porta e de suas tributárias por massas tumorais, assim como a trombose, levam ao desenvolvimento da hipertensão portal e, conseqüentemente, a alterações hemodinâmicas similares àquelas presentes nos quadros de cirrose hepática. Assim é importante que tais condições sejam descartadas durante o exame.

### **Conclusões**

Concluiu-se que as alterações hemodinâmicas na doença hepática crônica tornam-se mais evidentes à medida que o grau de fibrose se agravou, assim, alterações hemodinâmicas significativas foram associadas ao estágio avançado da doença, conferindo um valor prognóstico à avaliação Doppler na doença hepática crônica dos cães. O estudo Doppler também auxiliou a diferenciar as hepatites crônicas das neoplasias hepáticas difusas, pela detecção de alterações vasculares sugestivas de malignidade.

### Bibliografia

- BERTOLINI, G. Acquired portal collateral circulation in the dog and cat. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 51, n. 1, p. 25-33, 2010.
- BOISCLAIR, J.; DORÉ, M.; BEAUCHAMP, G.; CHOUINARD, L.; GIRARD, C. Characterization of the inflammatory infiltrate in canine chronic hepatitis. *Veterinary Pathology*, v. 38, p. 628-635, 2001.
- BOSCH, J.; ABRALDES, J. G.; FERNANDEZ, M.; GARCIA-PAGAN, J. C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension, *Journal of Hepatology*, v. 43, p. 121-131, 2010.
- BUOB, S.; JOHNSTON, A. N.; WEBSTER, C. R. L. Portal Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 169-186, 2011.
- CERRI, G.; MÓLNAR, L. J.; VEZOZZO, D. C. P. *Doppler*. São Paulo: Sarvier, 1998. 271p.
- CRAWFORD, J. M. Liver and biliary tract. In: KUMAN, V.; ABBAS, A. D.; FAUSTO, N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease*. 7. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 877-937.
- D'ANJOU, M. A. The sonographic search for portosystemic shunts. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 22, p. 104-114, 2007.
- D'ANJOU, M. A. Liver. In: PENNINCK, D.; D'ANJOU, M. A. *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. Iowa: Blackwell, 2008. chap. 6, p. 217-262.
- D' ANJOU, M. A.; PENNINCK, D.; CORNEJO, L.; PIBAROT, P. Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 45, n. 5, p. 424-437, 2004.
- FEENEY, D. A.; ANDERSON, K. L.; ZIEGLER, L. E.; JESSEN, C. R.; DAUBS, B. M.; HARDY, R. M. Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 69: 212-221, 2008.
- FROES, T. R. *Utilização da ultrassonografia em cães com suspeitas de neoplasias do sistema digestório (fígado, intestinos e pâncreas)*. 2004. 155 f. (Doutorado em cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

- GUILLOT, M.; D'ANJOU, M. A.; 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, p. 513-518, 2009.
- IWAO, T.; TOYONAGA, A.; OHO, K. TAYAMA, C. MASUMOTO, H. SAKAI, T. SATO, M. TANIKAWA, K. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *The American journal of gastroenterology*, v. 96, n. 6, p. 1012-1021, 1997.
- LAMB, C. R.; BURTON, C. A.; CARLISLE, C. H. Doppler measurement of hepatic arterial flow in dogs: technique and preliminary findings. *Veterinary Radiology and 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 and Ultrasound*, v. 35, n. 3, p. 190-194, 1994.
- 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.
- 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.
- NYLAND, T. G.; MATOON, F. S.; WISNER, E. R. Ultrasonography of the Liver. In: NYLAND, T. G.; MATOON, F. S. *Veterinary Diagnostic Ultrasound*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 52-73.
- O'DONOHUE, J., NG, C., CATNACH, S., FARRANT, P., WILLIAMS, R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 16, p. 147-55, 2004.
- PEDERSEN, J. F., DAKHIL, A. Z., JENSEN, D. B., SONDERGAARD, B., BYTZER, P. Abnormal hepatic vein Doppler waveform in patients without liver disease. *The British Journal of Radiology*, v. 78, p. 242-244, 2004.
- ROTHUIZEN, J.; DESMET, V. J.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; TWEDT, D.; BUNCH, S. E.; WASHABAU, R. J. Sampling and handling of liver tissue. In: WSAVA

Liver Standardization Group. *WSAVA Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 5-14

SARTOR, R.; MAMPRIM, M. J.; TAKAHIRA, R. K. Morphometric evaluation, by ultrasonographic exam, of the portal vein, caudal vena cava and abdominal aorta in healthy dogs of different body weights. *Archives of Veterinary Science*, v. 15, n. 3, p. 143-148, 2010.

SHAPIRO, R. S., PASIK, A. S., GLAJCHEN, N., ZALASIN, S. Color Doppler applications in the hepatic imaging. *Clinical Imaging*, v. 22, p. 272-279, 1998.

SOMEDA, H.; MORIYASU, F.; HAMATO, N.; FUJIMOTO, M.; OKUMA, M. Change in hepatic arterial hemodynamics induced by hepatocellular carcinoma detected with Doppler sonography. *Journal of Clinical Ultrasound*, v. 25, n. 7, p.359-365, 1997.

SUGIMOTO, H.; KANEKO, T.; SOICHIRO, I.; 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, p. 793-797, 2002.

SZATMÁRI, V.; ROTHUIZEN, J.; VOORHOUT, G. Standard planes for ultrasonographic examination of the portal system in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v. 224, n.5, p.713-716, 2004.

SZATMÁRI, V.; ROTHUIZEN, J. Ultrasonographic identification and characterization of congenital portosystemic shunts and portal hypertensive disorders in dogs and cats. In: WSAVA Liver Standardization Group. *WSAVA Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 15-39.

TAOUREL, P.; BLANC, P.; DAUZAT, M.; CHABRE, M.; PRADEL, J.; GALLIX, B.; LARREY, D.; BRUEL, J. M. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology*, v. 28, p. 932-936, 1998.

YOKOYAMA, Z. Y.; BAVEJA, R.; SONIN, N.; CLEMENS, M. G.; JIAN, X. Hepatic neovascularization after partial portal vein ligation: novel mechanism of chronic regulation of blood flow. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal Liver Physiology*, v. 280, p. 21-31, 2001.

WACHBERG, R. H.; BAHRAMIPOUR, P.; SOFOCLEOUS, C. T.; BARONE, A.  
Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and  
diagnostic pitfalls. *Radiographics*, v. 22, p. 123-140, 2002.



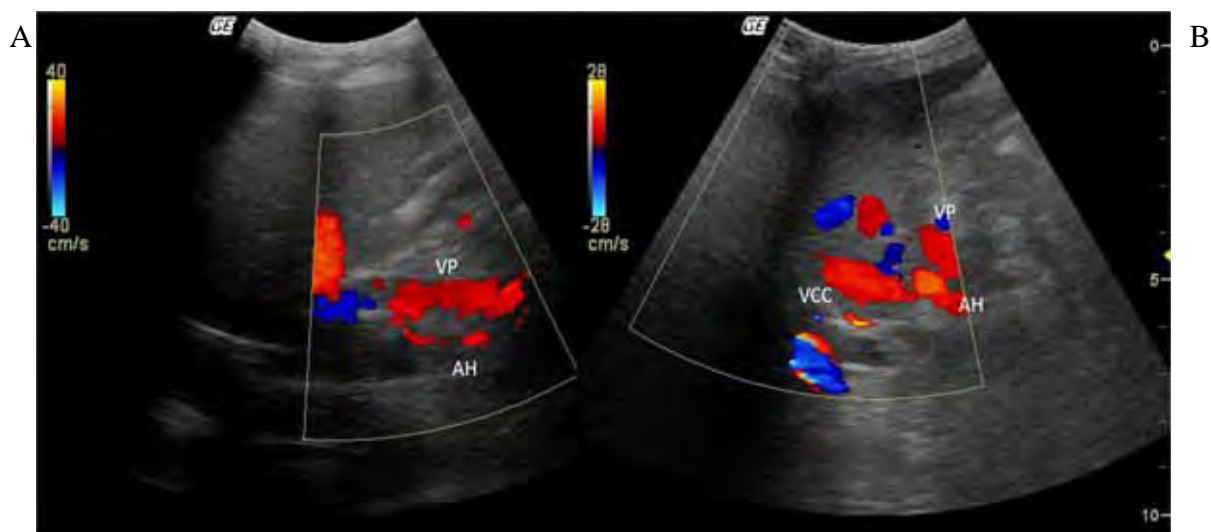


FIGURA 1: Imagens ultrassonográficas em Doppler colorido na região da *porta hepatis* em cão, corte sagital na parede abdominal direita. A- animal hígido: observa-se a proporção normal entre o diâmetro da veia porta (VP) e da artéria hepática (AH). B- animal com hepatite crônica moderada: nota-se a dilatação da artéria hepática, que passou a ter dimensões semelhantes a da veia porta. VCC: veia cava caudal.

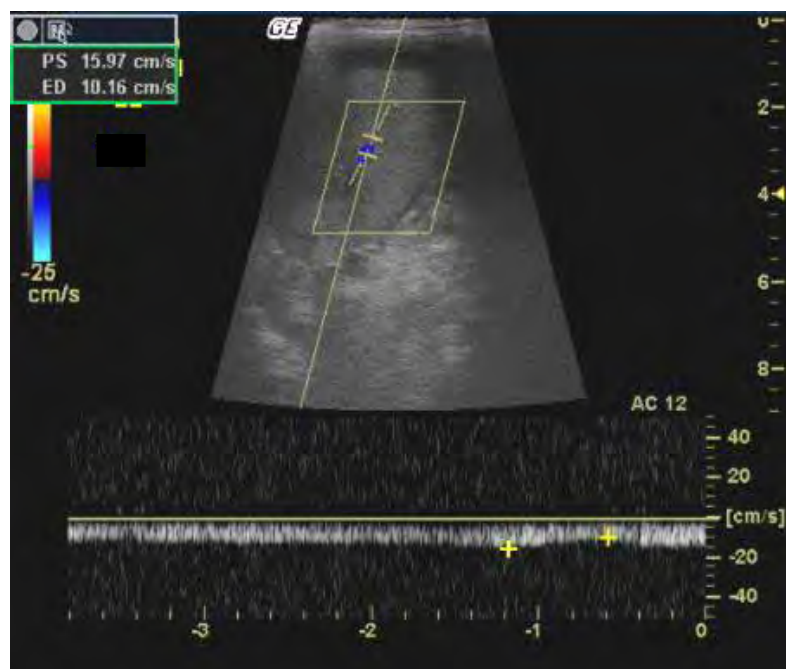


FIGURA 2: Ultrassonografia Doppler colorido e espectral da veia hepática do lobo caudato em um cão com cirrose hepática. Nota-se a perda do espectro trifásico do fluxo da veia hepática, denominada “portalização” da veia hepática.

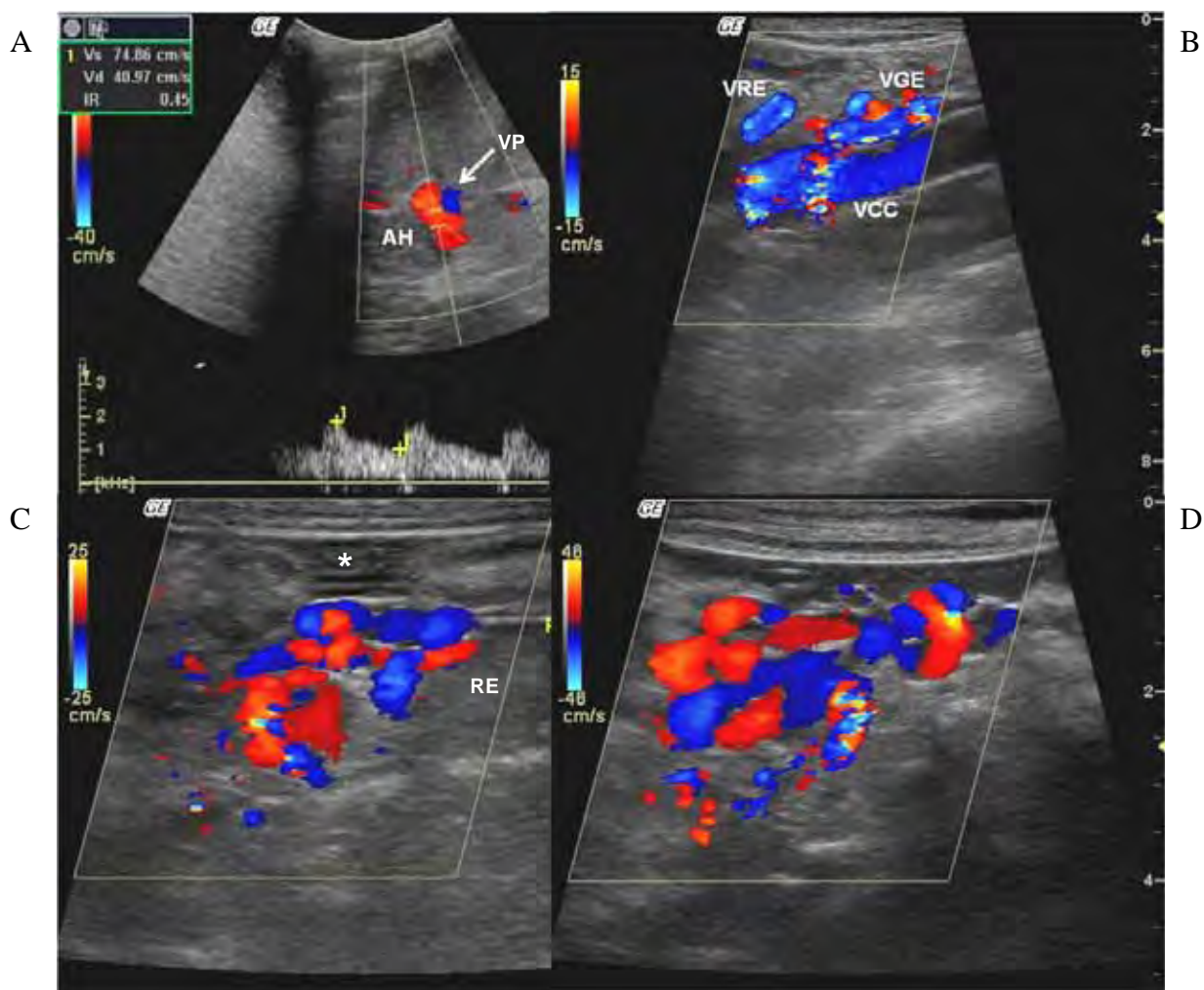


FIGURA 3: Ultrassonografia Doppler abdominal em cão com cirrose hepática. A: veia porta (VP) e artéria hepática (AH) na *porta hepatis*, observa-se fluxo em direção oposta nos dois vasos, devido ao fluxo hepatofugal na veia porta. B-D: circulação portal colateral adquirida, devido à hipertensão portal intra-hepática. B: dilatação da veia gonadal esquerda (VGE), observada adjacente à veia cava caudal (VCC), drenando para a veia renal esquerda (VRE). C: múltiplos vasos tortuosos cranial ao rim esquerdo (RE), e líquido livre abdominal (\*). D: múltiplos vasos tortuosos na região mesentérica.

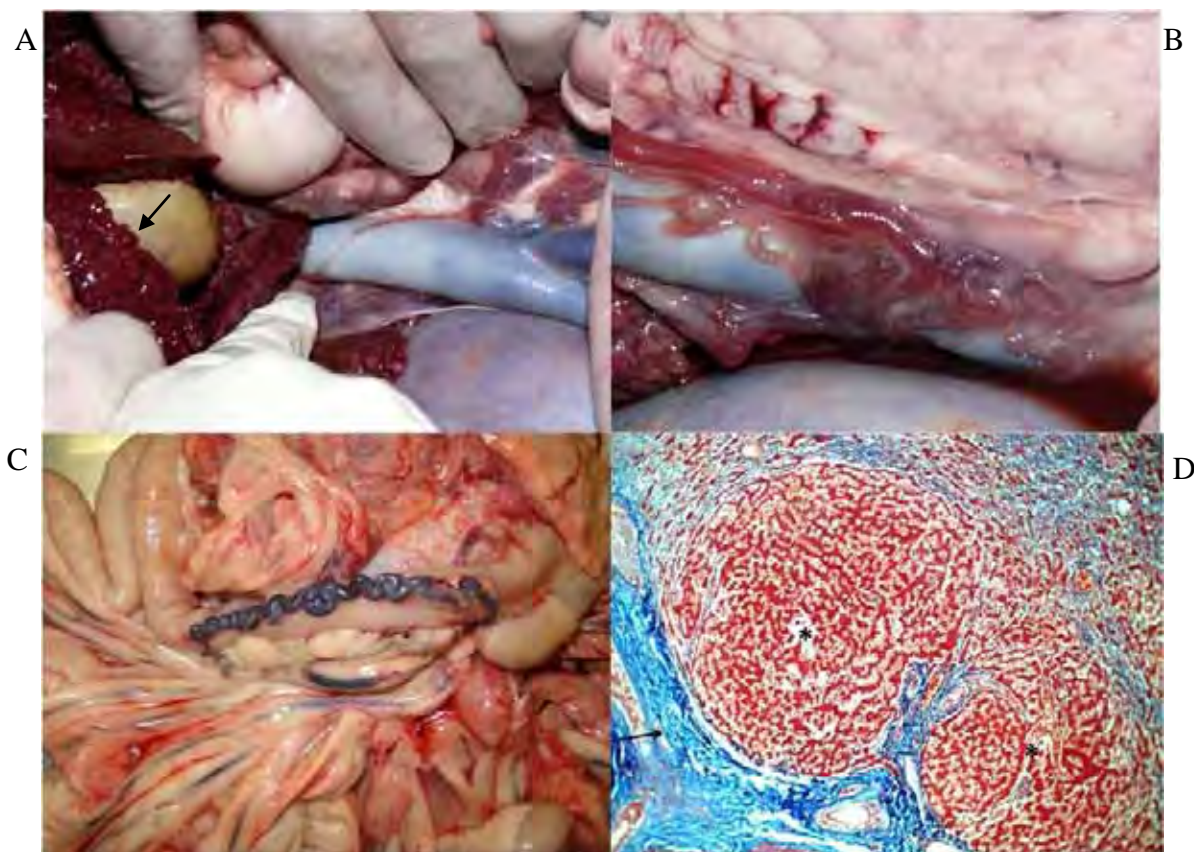


FIGURA 4: A-C: Imagens *post mortem* de circulação portal colateral adquirida em um cão com cirrose hepática. Observam-se múltiplos vasos tortuosos oriundos da região mesogástrica esquerda, drenando para a veia cava caudal e superfície hepática irregular (seta) (A, B), e um vaso de aspecto enovelado entre as alças intestinais (C). D: Fotomicrografia de corte do fígado cirrótico na qual se visualizam formações nodulares de hepatócitos (asterisco) circundados por intenso estroma conjuntivo (seta), tricrômico de Masson, 100X.



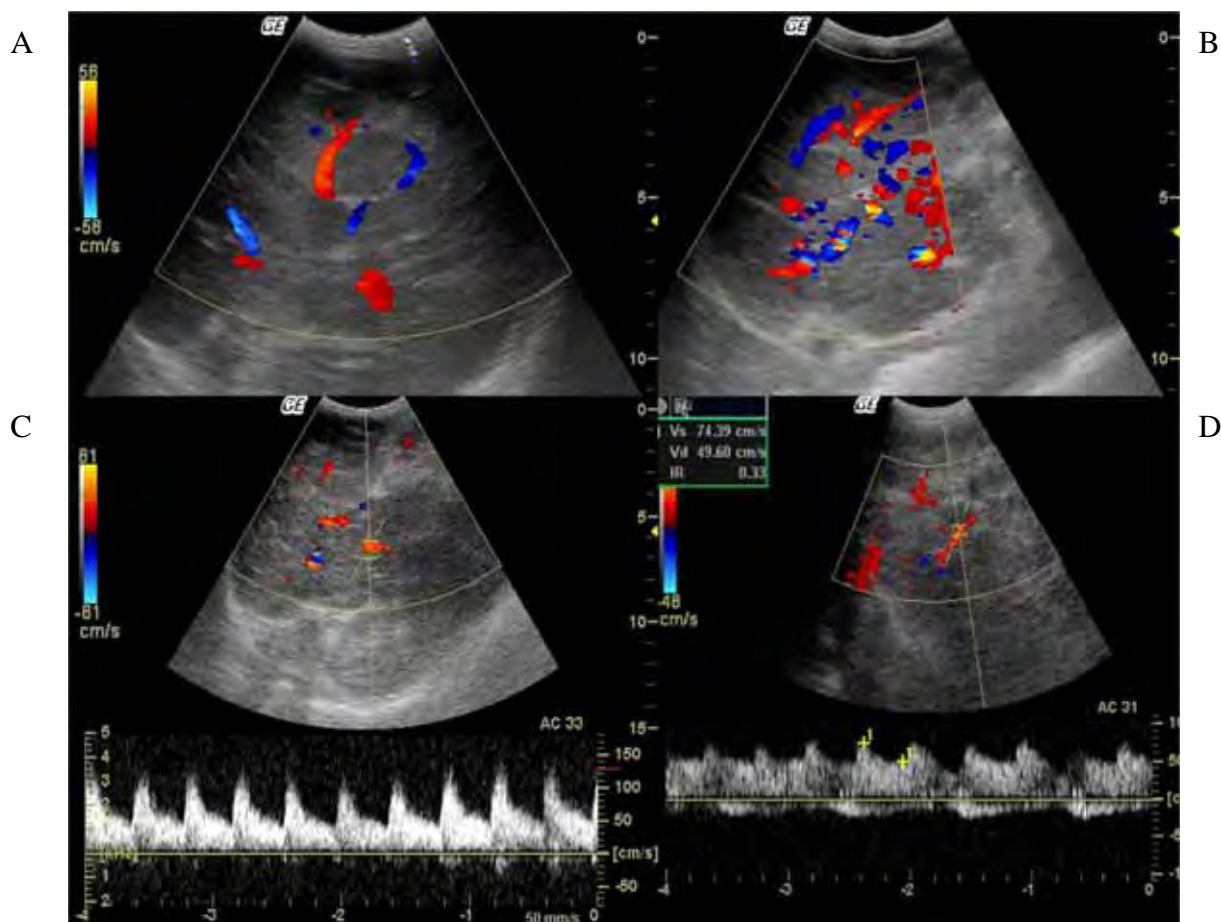


FIGURA 7: Ultrassonografia Doppler hepática em infiltração neoplásica difusa. A - Doppler colorido do parênquima hepático de um cão com linfoma, observa-se o trajeto desviado dos vasos, auxiliando na identificação de nódulos isoecogênicos ao parênquima hepático. B - Doppler colorido do parênquima hepático de um cão com carcinoma hepatocelular, nota-se hipervascularização e distribuição caótica dos vasos intra-hepáticos. C e D - Doppler colorido e espectral de um cão com linfoma hepático, nota-se dois diferentes padrões de fluxo arterial intra-hepático; C - elevado pico sistólico (variação de frequência Doppler próxima a 4KHz); D - baixo índice de resistividade (0,33), caracterizado por diástole alta.

## ***CAPÍTULO 4***

### ***Trabalho científico (3)***

## ULTRASSONOGRAFIA QUANTITATIVA NA DEGENERAÇÃO GORDUROSA HEPÁTICA E NA HEPATITE CRÔNICA EM CÃES

### **Resumo -**

O método do histograma possibilita uma avaliação quantitativa da ecotextura e ecogenicidade hepática, minimizando a subjetividade do exame ultrassonográfico. Com o objetivo de identificar, quantitativamente, a presença da alteração hepática, realizou-se o histograma do fígado de cães hígidos, com degeneração gordurosa hepática e com hepatite crônica, diagnosticadas pelo exame histopatológico. Foi possível observar, quantitativamente, aumento da ecogenicidade hepática tanto nas degenerações gordurosas como nos processos inflamatórios crônicos, enquanto o aumento da heterogeneidade do parênquima foi visibilizado apenas nos animais com hepatite crônica. Assim, a aplicação clínica do histograma diante de alterações difusas do parênquima hepático pode ser de grande valia, principalmente nos casos em que as alterações observadas são subjetivas e discretas, conferindo maior segurança ao ultrassonografista.

Palavras-chave: ultrassom, histograma, fígado, canino.

### **Abstract -**

Histogram allows a quantitative assessment of liver echogenicity and echotexture minimizing the subjectivity of ultrasound examination. In order to identify, quantitatively, the presence of liver disorders, histogram of the liver was performed in healthy dogs, dogs with hepatic fatty degeneration and dogs with chronic hepatitis, diagnosed by histopathology. It was observed quantitatively increased echogenicity in dogs with hepatic fatty degeneration and chronic inflammatory disorder, while increased heterogeneity of the parenchyma could be seen only in animals with chronic hepatitis. Thus, the clinical application of the histogram in diffuse liver disorders can be of great value, mainly in cases with subjective and mildly changes, giving more security to the examiner.

Key words: ultrasound, histogram, liver, canine.

## **Introdução**

A ultrassonografia é utilizada rotineiramente na avaliação das doenças hepáticas na espécie canina. Vantagens como ser um método inócuo ao paciente, rápido e amplamente difundido na medicina veterinária, tornaram esse exame parte importante da abordagem do paciente com suspeita de alterações hepáticas (FEENEY et al., 2008; GUILLOT et al., 2009).

Apesar de grande parte das lesões focais terem um aspecto ultrassonográfico bem definido, a acuidade da técnica na detecção de alterações hepáticas difusas é controversa, uma vez que as principais variáveis utilizadas para definir a presença dessas alterações, como a ecogenicidade e a ecotextura hepática são determinadas de maneira subjetiva, estando sujeita a variações inter-observador (FEENEY et al., 2008)

A fim de minimizar a subjetividade da avaliação ultrassonográfica, é possível realizar uma análise da imagem de forma quantitativa através de softwares capazes de reconhecer diferentes tons de cinza com uma acuidade muito maior que a do olho humano (DROST et al., 2000).

O método do histograma possibilita uma avaliação quantitativa da ecotextura e ecogenicidade de uma região previamente selecionada, demonstrando a distribuição de frequência na intensidade do eco na região de interesse e mensurando a quantidade de níveis de cinza (SANTOS et al., 2009). A obtenção de medidas objetivas facilita a diferenciação de um tecido normal e um alterado (DROST et al., 2000).

Dentre as alterações difusas de ecogenicidade hepática as mais frequentes, tanto em cães como em seres humanos, são aquelas que cursam com aumento de ecogenicidade. Pois, dentre as diversas causas que podem tornar um parênquima hepático hiperecogênico, estão as hepatites crônicas, consideradas as alterações hepáticas de maior importância em ambas as espécies (MAMPRIM, 1999; BOISCLAIR et al., 2001).

Além de identificar o aumento de ecogenicidade, uma análise detalhada da ecotextura hepática é necessária, pois discretas alterações podem auxiliar no diagnóstico diferencial das diversas doenças que cursam com aumento de ecogenicidade do fígado, como degeneração gordurosa, doenças inflamatórias crônicas, neoplasias, hepatopatias tóxicas, entre outras (NYLAND et al., 1995; LEE et al., 2006).

Através deste estudo objetivou-se avaliar o valor da realização do histograma em imagens ultrassonográficas do parênquima hepático de cães, com a finalidade de

diferenciar, quantitativamente, o fígado normal, da degeneração gordurosa hepática e da hepatite crônica, buscando minimizar a subjetividade e aumentar a acuidade do exame ultrassonográfico no diagnóstico dessas alterações.

### **Material e Métodos**

Foram incluídos na pesquisa 30 cães de raças e pesos variados, machos e fêmeas, com aumento difuso de ecogenicidade hepática visibilizado ultrassonograficamente e diagnóstico histopatológico de hepatite crônica ou degeneração gordurosa hepática.

Para efeito de comparação e de padronização da técnica foi criado um grupo controle, composto por dez cães considerados hígidos através de uma análise clinicopatológica (exame clínico, hemograma, mensuração da fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e gama – glutamil transferase séricas e ultrassonografia abdominal).

Todos os animais foram submetidos ao exame ultrassonográfico realizado através de uma metodologia padronizada. Os animais foram devidamente preparados, submetidos ao jejum alimentar (8 horas) e jejum hídrico (2 horas) antes do exame. O jejum foi necessário devido ao procedimento anestésico ao qual o animal seria posteriormente submetido, além de evitar a distensão gasosa na região epigástrica. Para auxiliar a diminuir o gás no trato gastrointestinal foi prescrito dimeticona<sup>9</sup>, via oral, na dose de 4 gotas/kg, administrada três vezes, desde o início do jejum até 20 minutos antes do exame ultrassonográfico. Realizou-se tricotomia ampla do abdome ventral, desde o 8° espaço intercostal até o púbis, e lateralmente, na mesma extensão, até a região dos músculos sublombares. Após essa manobra, foi aplicada sobre a pele grande quantidade de substância gel<sup>10</sup> para uma boa coaptação do transdutor à pele.

Os exames ultrassonográficos foram realizados por um único ultrassonografista, com o animal em decúbito dorsal, contido apenas fisicamente. Utilizou-se um aparelho modelo LOGIC 3<sup>11</sup> e um transdutor convexo, com frequência variando entre 3,5 e 5 MHz, ajustada para obter a melhor imagem conforme o porte do animal. Os *presets* do aparelho foram padronizados para aquisição das imagens utilizadas para realização do histograma, fixando-se o ganho (70), a profundidade (3 a 5 cm) e o corte ultrassonográfico (transversal, na região do xifóide).

---

<sup>9</sup> dimeticolin® 75mg/ml- laboratório HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA- Borges Sabará- MG.

<sup>10</sup> ULTRA-GEL Multigel Ltda - São Paulo – SP.

<sup>11</sup> Marca GE Health Care do Brasil



Após a obtenção das imagens ultrassonográficas foi colhida uma amostra de sangue dos animais com alterações hepáticas, para realização do hemograma com contagem plaquetária e avaliação do tempo de coagulação sanguínea, a fim de saber se o animal tinha condições clínicas para ser submetido à biopsia hepática, ou seja, tempo de coagulação e plaquetas normais.

Os animais foram então anestesiados com a utilização do seguinte protocolo: morfina intramuscular na dose de 0,5 mg/kg e propofol intravenoso na dose de 5,0 mg/kg e bloqueio anestésico local com lidocaína sem vasoconstritor no local selecionado para realização da biopsia.

A técnica utilizada para a biopsia foi a percutânea com agulha guiada por ultrassom, como descrita por (ROTHUIZEN et al., 2006). Foram utilizadas agulhas do tipo cortante “Tru-cut”<sup>12</sup>, semi-automática, com calibre de 14 G.

Como os animais incluídos no estudo apresentaram um parênquima difusamente alterado, a biopsia hepática foi realizada sempre à esquerda da vesícula biliar, com cerca de 3 a 5 cm de profundidade (local onde o foco da imagem foi concentrado), mantendo-se uma distância segura da mesma e evitando as regiões mais vascularizadas.

A decisão de obter uma segunda ou até mesmo uma terceira amostra foi tomada quando a primeira não era satisfatória (não atingia entre 1,5 a 2,0cm) e o animal apresentava-se em condições clínicas favoráveis. Após o procedimento foi realizada a monitorização do parênquima a fim de detectar possíveis complicações, principalmente as hemorragias.

Os fragmentos adquiridos pela biopsia foram imediatamente fixados em formalina a 10% tamponada, e posteriormente corados pela técnica da hematoxilina – eosina e tricrômico de Masson, para o diagnóstico e a quantificação da fibrose no fígado. Os resultados obtidos pelo exame histológico foram divididos em duas categorias conforme as alterações encontradas: degeneração gordurosa e hepatite crônica.

Para realização do histograma as imagens ultrassonográficas, foram gravadas em “compact disc”, e a análise foi realizada através de um programa de computador, específico para leitura de imagens, o Photoshop CS4<sup>®</sup>.

---

<sup>12</sup> Bard<sup>®</sup> Maxi Core Disposable Biopsy Instrument- BARD- USA

Foram selecionadas três regiões de interesse, com dimensões padronizadas de 0,5 por 0,5 cm nas imagens ultrassonográficas padronizadas do parênquima hepático, concentradas no (s) mesmo (s) local (ais) onde a biópsia foi realizada. No grupo controle as três regiões de interesse estudadas foram selecionadas a fim de se evitar estruturas como vasos sanguíneos, ductos biliares e regiões calcificadas.

Em cada uma das três regiões de interesse as variáveis foram mensuradas e uma média final foi obtida. A ecogenicidade do parênquima hepático foi avaliada através da mensuração de LMEAN, com intervalo entre 0 e 255, sendo 0 relativo ao preto absoluto e 255 ao branco absoluto. A ecotextura foi avaliada através da relação NMOST/NALL e de SD (desvio padrão), com intervalo de 0 a 100, quanto maior o valor da relação NMOST/NALL e menor o valor de SD, mais homogêneo o parênquima foi considerado (SANTOS et al., 2009).

Os intervalos de 0 a 255 e de 0 a 100 são valores estabelecidos pelo programa utilizado. Para saber qual o intervalo de normalidade encontrado no parênquima hepático do cão, com o aparelho ultrassonográfico e o software utilizados neste estudo, um grupo controle foi avaliado.

Os resultados do histograma dos cães saudáveis, com degeneração gordurosa hepática e com hepatite crônica, foram comparados entre si. Devido ao desbalanceamento do tamanho dos grupos e a presença de heterocedasticidade realizou-se um teste não-paramétrico Kruskal-Wallis. Nos casos em que pelo menos uma diferença significativa foi observada entre os grupos, procedeu-se a análise através da comparação múltipla de Dunnett.

O estudo está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação da FMVZ-UNESP, Botucatu, SP (protocolo nº 197/2008 – CEEA).

### **Resultados:**

Dentre os 30 cães selecionados para o estudo, cinco tiveram diagnóstico histopatológico de degeneração gordurosa hepática e 25 de hepatite crônica. Em três dos cinco animais com degeneração gordurosa, observou-se atenuação da onda sonora na porção mais profunda do parênquima; em 16 dos 25 animais com hepatite observou-se uma maior heterogeneidade de distribuição dos ecos; no restante dos animais avaliados observou-se apenas um fígado hiperecogênico, considerado discretamente heterogêneo.

A média e o desvio padrão dos valores obtidos para as variáveis mensuradas através do histograma em cães hígidos, cães com alterações degenerativas e com hepatite crônica foram representados através dos gráficos a seguir (Figuras 1 a 3).

Ecotexturas heterogêneas puderam ser observadas nos casos de hepatite crônica antes mesmo que as mensurações fossem realizadas, através de uma distribuição mais ampla dos ecos dentro do gráfico do histograma (Figura 4 A – C).

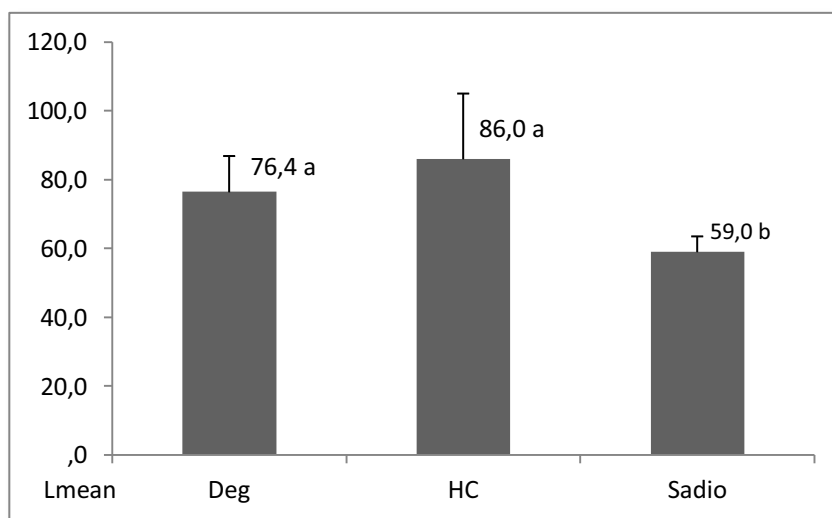


FIGURA 1: Comparação entre as medidas do Lmean (média e desvio padrão) pela técnica do histograma, realizada na imagem ultrassonográfica do fígado de cães sadios, com degeneração gordurosa hepática (Deg) ou hepatite crônica (HC), diagnosticadas histologicamente. a, b – em cada coluna, médias seguidas pela mesma letra não diferiram na comparação múltipla de Dunnet ( $p > 0,05$ ).

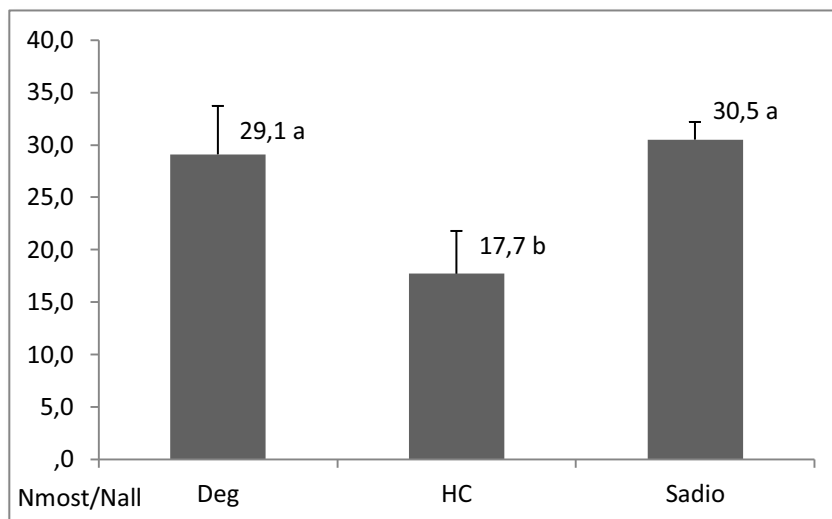


FIGURA 2: Comparação entre as medidas da relação NMOST/NALL (média e desvio padrão) pela técnica do histograma, realizada na imagem ultrassonográfica do fígado de cães saudáveis, com degeneração gordurosa hepática (Deg) ou hepatite crônica (HC), diagnosticadas histologicamente. a, b – em cada coluna, médias seguidas pela mesma letra não diferiram na comparação múltipla de Dunnet ( $p > 0,05$ ).

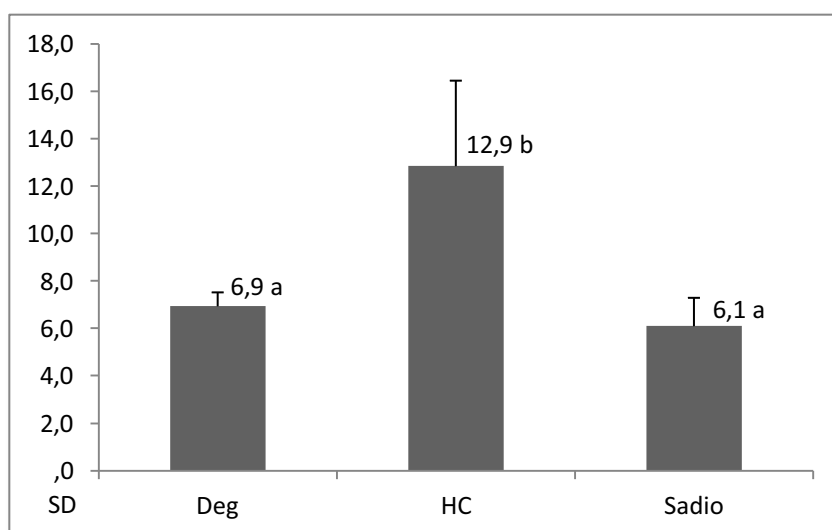
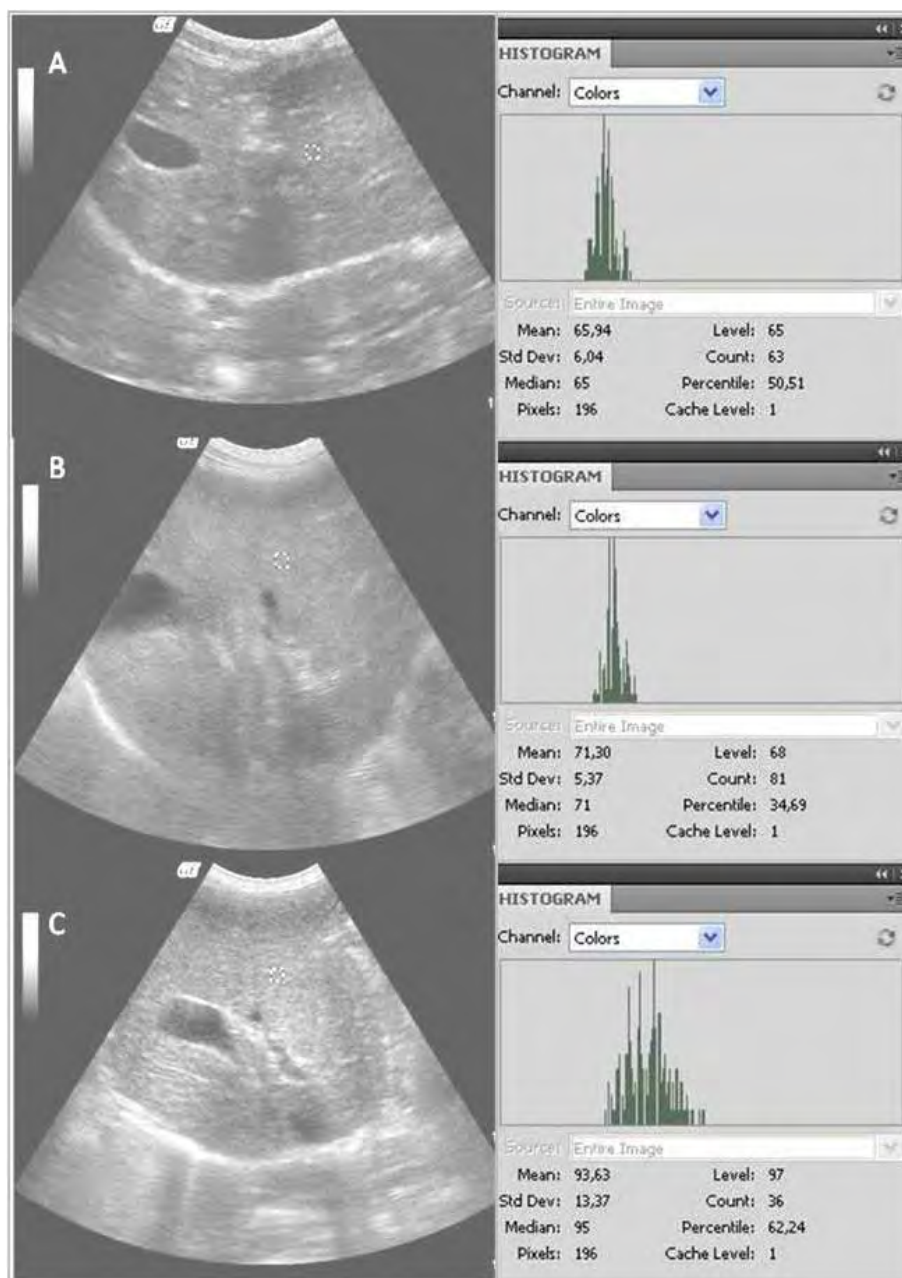


FIGURA 3: Comparação entre as medidas do SD (média e desvio padrão) pela técnica do histograma, realizada na imagem ultrassonográfica do fígado de cães saudáveis, com degeneração gordurosa hepática (Deg) ou hepatite crônica (HC), diagnosticadas histologicamente. a, b – em cada coluna, médias seguidas pela mesma letra não diferiram na comparação múltipla de Dunnet ( $p > 0,05$ ).



FIGURAS 4 A - C: Imagens ultrassonográficas, em corte transversal, do parênquima hepático de cães, e seus respectivos histogramas, realizados nas regiões de interesse selecionadas. A: fígado normal. B: degeneração gordurosa hepática. C: hepatite crônica. Nota-se o aumento da ecogenicidade (maior Lmean) nos parênquimas hepáticos alterados (B, C) em relação ao normal (A); assim como aumento da heterogeneidade (ampla distribuição do gráfico, maior SD, menor Nmost/Nall [count]) na presença de hepatite crônica (C) em relação aos demais (A, B).

**Discussão:**

A importância do exame ultrassonográfico na abordagem diagnóstica dos pacientes suspeitos de serem portadores de doença hepática é indiscutível tanto na medicina, como na medicina veterinária. Porém sua acuidade no diagnóstico das alterações hepáticas difusas tem sido questionada (FEENEY et al., 2008).

Dentre as alterações hepáticas difusas nos cães, o aspecto mais frequentemente observado é o aumento da ecogenicidade, que pode ser visibilizado de forma comparativa com o parênquima esplênico, a cortical renal direita e o ligamento falciforme (NYLAND et al., 2005).

Sabe-se que tanto a degeneração gordurosa hepática como a hepatite crônica apresentam um padrão ultrassonográfico hiperecogênico do fígado. Porém enquanto a degeneração gordurosa tende a apresentar um aumento de ecogenicidade homogêneo, as hepatites crônicas geralmente estão associadas a uma ecotextura hepática heterogênea, em menor ou menor grau, conforme a severidade da doença (LEE et al., 2006; GUILLOT et al., 2009).

Tanto a ecogenicidade como a ecotextura são avaliadas subjetivamente, porém a ecogenicidade pode ser comparada a estruturas adjacentes, enquanto a ecotextura é julgada de maneira totalmente subjetiva. Assim, alterações mais discretas na distribuição dos ecos podem ser de difícil identificação, principalmente para um examinador menos experiente (LEE et al., 2006).

O método do histograma minimiza essa subjetividade assim como as variações entre os observadores (OSAWA & MORI, 1996). Porém a padronização da técnica para cada aparelho ultrassonográfico e diferentes softwares utilizados deve ser realizada, evitando-se possíveis erros na interpretação.

Relatos do histograma para avaliação do parênquima hepático de cães foram realizados por um software do próprio aparelho ultrassonográfico. A média de Lmean no parênquima normal foi 9,67 (PEREIRA et al., 2011); enquanto neste estudo, utilizando um programa de computador (Photoshop CS4) para realização do histograma, a média do Lmean no grupo controle foi de 59; evidenciando a necessidade de padronização da técnica como observado por Lee et al. (2006).

O aumento de ecogenicidade que havia sido observado ultrassonograficamente foi demonstrado objetivamente no histograma, através do aumento de Lmean, tanto para os animais com degeneração gordurosa hepática, como para aqueles com hepatite crônica,

quando comparados aos animais sadios ( $p < 0,001$ ). Assim como relatado por Santos et al. (2008) em gatos tratados com prednisolona.

Tanto as medidas do SD como da relação Nmost/Nall comprovaram a maior heterogeneidade do fígado de cães com hepatite crônica, quando comparados aos animais sadios ou com degeneração gordurosa hepática ( $p < 0,001$ ), assim como descrito por Lee et al. (2006) em seres humanos.

Demonstrar objetivamente a alteração da ecotextura hepática auxiliou a identificar a doença inflamatória crônica, quanto maior o grau de fibrose associado à inflamação espera-se que mais heterogêneo deve ser o parênquima, e mais evidentes sejam as variações nos valores de SD e Nmost/Nall. Quantificar as alterações discretas e subjetivas através do histograma poderia auxiliar no diagnóstico precoce das alterações das doenças hepáticas crônicas, quando a fibrose ocorre em graus leves, causando apenas discreta alteração da ecotextura hepática.

Em alguns casos, a avaliação ultrassonográfica subjetiva identifica a presença dessa heterogeneidade, porém muitos fatores como a experiência do examinador, a resolução da imagem ultrassonográfica e o grau de extensão da fibrose, podem influenciar nessa avaliação (PEREIRA et al., 2011).

A técnica pode ser aplicada para diferentes espécies, desde que seja feita uma padronização. O ideal é que cada examinador estabeleça um padrão de normalidade para seu aparelho ultrassonográfico e para o tipo de software utilizado. O objetivo do estudo não é estabelecer um valor numérico observado no parênquima normal ou alterado, e sim, o comportamento esperado de cada uma das variáveis mensuradas no histograma diante de um animal com degeneração gordurosa e hepatite crônica, quando comparados a um animal sadio.

Assim, os seguintes achados podem caracterizar a degeneração gordurosa e a hepatite crônica no histograma do fígado de cães:

- aumento de Lmean, SD e Nmost/Nall preservados: degeneração gordurosa;
- aumento de Lmean, aumento de SD e diminuição da relação Nmost/Nall: hepatite crônica.

### **Conclusões**

Em relação às alterações difusas do parênquima hepático, a aplicação clínica do histograma pode ser de grande valia, auxiliando no diagnóstico precoce da degeneração

gordurosa e da hepatite crônica, quando apenas discretos aumentos de ecogenicidade e heterogeneidade do parênquima são observados, conferindo maior segurança ao ultrassonografista, através da comprovação objetiva das alterações subjetivamente descritas.

### **Bibliografia**

BOISCLAIR, J.; DORÉ, M.; BEAUCHAMP, G.; CHOUINARD, L.; GIRARD, C. Characterization of the inflammatory infiltrate in canine chronic hepatitis. *Veterinary Pathology*, v. 38, p. 628-635, 2001.

DROST, W. T.; HENRY, G. A.; MEINKOTH, J. H.; WOODS, J. P.; LEHENBAUER, T. W.; Quantification of hepatic and renal cortical echogenicity in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 61, p. 1016- 1020, 2000.

FEENEY, D. A.; ANDERSON, K. L.; ZIEGLER, L. E.; JESSEN, C. R.; DAUBS, B. M.; HARDY, R. M. Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 69, p. 212-221, 2008.

GUILLOT, M.; D'ANJOU, M. A.; 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, p. 513-518, 2009.

HISTOGRAMAS. Disponível em: <http://www.cambridgeincolour.com/pt/tutoriais/histogramas1.htm>. Acesso em 24 outubro 2011.

LEE, C. H., CHOI, J. W., KIM, K. A., SEO, T. S., LEE, J. M., PAR, C. M. Usefulness of standard deviation on the histogram of ultrasound as a quantitative value for hepatic parenchymal echo texture; preliminary study . *Ultrasound in Medicine and Biology*, v.32, p. 1817-1826, 2006.

NYLAND, T. G.; MATOON, F. S.; WISNER, E. R. Ultrasonography of the Liver. In: NYLAND, T. G.; MATOON, F. S. *Veterinary Diagnostic Ultrasound*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 52-73.

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.



- PATROCINIO, A. C., SCHIABEL, H., ROMERO, R. A. F., SANTOS, V. T. Classificação de Imagens Mamográficas a Partir de Atributos de Intensidade. *SBIS Sociedade Brasileira de Informática em Saúde*, 2004.
- PEREIRA, B. J.; NUNES, L. C.; FILHO, S. M.; COSTA, F. S. Avaliação dos efeitos da terapia com prednisona em cães utilizando análises ultrassonográficas, citopatológica e histopatológica. *Revista Ceres*, v. 58, n.5, p. 561-566, 2011.
- ROTHUIZEN, J.; DESMET, V. J.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; TWEDT, D.; BUNCH, S. E.; WASHABAU, R. J. Sampling and handling of liver tissue. In: WSAVA Liver Standardization Group. *WSAVA Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 5-14.
- SANTOS, W. G.; MONTEIRO, J. N. M.; OLIVEIRA, D. C.; BORLINI, D. C.; LOPES, B. F.; LANIS, A. B.; VESCOVI, L. A.; MACHADO, F. M.; COSTA, F. S. Ultrassonografia quantitativa do fígado em gatos tratados com prednisolona. In: 35° Conbravet - Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008, Gramado - RS. Anais do 35° Conbravet - Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008.
- SANTOS, W. G., MONTEIRO, J. N. M., OLIVEIRA, D. C., BORLINI, D. C., MARTINS FILHO, S., MACHADO, F. M., NUNES, L. C., COSTA, F. S. Ultrassonografia quantitativa do fígado de gatos com tirotoxicose induzida. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 46, p. 438-447, 2009.

## ***CAPÍTULO 5***

***Discussão, Conclusões gerais,  
Bibliografia***

## DISCUSSÃO GERAL

O diagnóstico das doenças hepáticas é um dos desafios atuais na medicina veterinária, principalmente o diagnóstico precoce, pois, a manifestação dos sinais clínicos geralmente ocorre apenas na fase tardia das doenças, quando a maior parte do parênquima hepático está comprometida. Ainda assim, exames invasivos como a biópsia, são indispensáveis para o diagnóstico de grande parte das doenças hepáticas, principalmente aquelas de aspecto difuso (BUNCH, 2001; ROTHUIZEN et al., 2006; BUOB et al., 2011).

Diante de tais condições o clínico, muitas vezes, depara-se com um paradigma, pois, necessita da biópsia para obter um diagnóstico e instituir o melhor tratamento, porém, diante da doença hepática avançada, o animal não se encontra em condições clínicas para realização do exame.

Uma modalidade diagnóstica não invasiva, de amplo acesso e que detecte precocemente as lesões hepáticas, como a ultrassonografia é considerada de grande valor na abordagem de um paciente com suspeita de hepatopatia, sendo hoje um exame indispensável na medicina veterinária. Porém, a ultrassonografia falha em diferenciar algumas alterações, que cursam com aspecto ultrassonográfico similar, como no caso das doenças inflamatórias crônicas, degenerativas e das infiltrações neoplásicas difusas (FEENEY et al., 2008; GUILLOT et al., 2009).

Sabe-se que as doenças inflamatórias crônicas, assim as demais condições acima referidas, tendem a cursar com um aumento de ecogenicidade difuso do parênquima hepático (NYLAND et al., 1995), porém, a ecotextura hepática pode auxiliar na diferenciação dessas condições, uma vez que as hepatites crônicas desenvolvem graus progressivos de fibrose a qual torna a ecotextura hepática heterogênea (MAMPRIM, 1999).

Analisando detalhadamente as alterações de ecotextura associadas ao aumento de ecogenicidade hepática difusa, em cães com doença inflamatória crônica e graus leve, moderado ou severo de fibrose, quatro padrões distintos de ecotextura foram observados, em detrimento da classificação habitualmente descrita como homogênea ou grosseira (D'ANJOU, 2008; FEENEY et al., 2008; GUILLOT et al., 2009). Em alguns casos ainda foi possível associar o padrão ultrassonográfico ao grau de fibrose hepática. Os resultados deste estudo não possibilitaram excluir a realização da biópsia para o

diagnóstico da doença hepática, porém informações adicionais importantes na diferenciação dos estágios da doença hepática crônica puderam ser obtidas, conferindo maior aplicabilidade clínica ao exame ultrassonográfico.

Além de um exame ultrassonográfico minucioso em modo B, avaliações complementares podem ser associadas ao exame ultrassonográfico convencional com o mesmo intuito de aumentar a sensibilidade e a especificidade do exame ultrassonográfico no diagnóstico das alterações hepáticas.

Dentre as ferramentas disponíveis para tal finalidade, o Doppler, atualmente, é uma realidade nas clínicas veterinárias, tornando possível avaliar conjuntamente a arquitetura e a vascularização hepática (MACHADO et al., 2004). Surgiu então a necessidade de se conhecer as alterações hemodinâmicas decorrentes de cada doença, ou de cada grupo de doenças, para associar tais informações às alterações visibilizadas no exame convencional.

Na Medicina, mensurações quantitativas realizadas através do Doppler espectral na veia porta, na artéria hepática e nas veias hepáticas passaram a fazer parte da abordagem diagnóstica do paciente com doença hepática, principalmente daqueles com doença inflamatória crônica e hipertensão portal; por outro lado, o mapeamento vascular através do Doppler colorido ou do power Doppler tornou-se parte importante na diferenciação de lesões malignas e benignas (SHAPIRO et al., 1998; O'DONOHUE et al., 2004).

Seguindo as linhas de pesquisa da Medicina, a hipertensão portal passou a ser estudada na medicina veterinária, pois, sabe-se que, as alterações hemodinâmicas direta ou indiretamente decorrentes dessa síndrome, aumentam a morbidade e a mortalidade dos pacientes (BUOB et al., 2011).

Dentre as diversas causas de hipertensão portal destacam-se as hepatites crônicas, devido à sua alta frequência na rotina clínica veterinária. Este estudo descreveu as alterações vasculares nos diferentes estágios dessa doença, desde a instalação da fibrose até o desenvolvimento da cirrose, concluindo que, assim como descrito na espécie humana (SUGIMOTO et al., 2002; O' DONOHUE et al., 2004), o Doppler não possui valor no diagnóstico precoce da doença hepática crônica, uma vez que nos estágios iniciais da doença, com grau leve ou moderado de fibrose, as alterações vasculares foram discretas ou inexistentes.

Porém, resultados promissores foram obtidos nos cães cirróticos, sendo possível estabelecer associações entre uma série de alterações vasculares e a presença da doença, conferindo informações adicionais importantes ao exame convencional.

Algumas alterações haviam sido previamente relatadas como a presença de circulação portal colateral adquirida e fluxo portal hepatofugal (D'ANJOU et al., 2004; SZATMÁRI et al., 2004b). Porém não se sabia em que momento da doença hepática crônica essas alterações tornavam-se presentes. Outras alterações como portalização do fluxo da veia hepática, dilatação da artéria hepática e diminuição do seu índice de resistividade não foram previamente relatadas através da ultrassonografia Doppler em cães cirróticos.

Em suma, foi possível observar que, as alterações hemodinâmicas diagnosticadas pelo Doppler em cães com doença hepática crônica tornaram-se mais evidentes quanto maior o grau de fibrose hepática, como descrito em seres humanos (TAOUREL et al., 1998; BOOTE, 2003). Conferindo também um valor prognóstico ao Doppler na avaliação das hepatites crônicas do cão.

Porém, diante do resultado da baixa acuidade do Doppler no diagnóstico precoce da hepatite crônica em cães, permanece o desafio de se desenvolver outras modalidades diagnósticas que auxiliem, de maneira não invasiva, a diagnosticar precocemente a doença hepática crônica dos cães, antes que a cirrose se instale e o quadro se torne irreversível.

A vascularização hepática também foi analisada nos quadros de neoplasias difusas do fígado, uma vez que estas são consideradas um diagnóstico ultrassonográfico diferencial das hepatites crônicas (D'ANJOU, 2008). Observou-se que, diferentemente dos animais com doença hepática crônica, os cães com infiltração neoplásica hepática não apresentaram alterações normalmente associadas à hipertensão portal, como fluxo portal hepatofugal e circulação portal colateral adquirida (SZATMÁRI et al., 2004 b; BUOB, et al., 2011). Porém, alterações na arquitetura vascular e no fluxo sanguíneo intra-hepático, previamente descritas como sugestivas de neovascularização, como hipervascularização e distribuição caótica dos vasos (NYLAND et al., 1995; MACHADO et al., 2004), foram frequentemente observadas.

Sabe-se que o Doppler é uma técnica extremamente operador dependente e, possivelmente, aparelho dependente, assim como muitas são as dificuldades para se empregar a técnica na medicina veterinária, uma vez que o animal não deve ser sedado

para realização do exame e a movimentação gera artefatos, dificultando a obtenção da imagem ideal, porém a realização deste estudo mostrou que tais dificuldades podem ser superadas e que o Doppler pode auxiliar o ultrassonografista, conferindo informações adicionais importantes ao exame convencional.

Assim como o Doppler, novas ferramentas auxiliares para avaliação da imagem ultrassonográfica, têm sido estudadas, dentre estas ferramentas destacam-se àquelas capazes de quantificar a densidade do parênquima de órgãos como o fígado, e dessa maneira determinar a presença de gordura ou fibrose no parênquima hepático (OSAWA e MORI, 1996; SANTOS et al., 2009).

Ferramentas criadas especificamente para tal finalidade destacam-se por sua alta acuidade, como a elastografia transitória (RUST et al., 2007), porém seu alto custo impossibilita sua utilização na rotina clínica veterinária. Uma opção de menor custo são os softwares, que criam um histograma da imagem ultrassonográfica digitalizada e quantificam sua ecogeneidade e ecotextura (OSAWA e MORI, 1996).

Quando realizado um histograma das imagens ultrassonográficas do fígado de cães foi possível demonstrar objetivamente o aumento da ecogenicidade hepática nas degenerações gordurosas e nas hepatites crônicas, assim como diferentes padrões de ecotextura, homogêneo nas degenerações e heterogêneo nas hepatites, que auxiliaram na diferenciação destas doenças, corroborando com os resultados obtidos por Lee et al. (2006) que realizaram estudo similar na espécie humana.

Demonstrar objetivamente a alteração da ecotextura hepática auxiliou a identificar a doença inflamatória crônica, quanto maior o grau de fibrose associado à inflamação espera-se que mais heterogêneo deve ser o parênquima, e mais evidentes sejam as variações nos valores de SD e Nmost/Nall. Quantificar as alterações discretas e subjetivas através do histograma poderia auxiliar no diagnóstico precoce das alterações das doenças hepáticas crônicas, quando a fibrose ocorre em graus leves, causando apenas discreta alteração da ecotextura hepática.

Diante do exposto considerou-se que tanto o Doppler como o histograma podem ser aplicados na clínica veterinária como ferramentas complementares ao exame ultrassonográfico convencional. As técnicas podem ser consideradas complementares, uma vez que o Doppler teve maior acuidade no diagnóstico da doença hepática crônica em sua fase mais avançada, ou seja, a cirrose, e o histograma foi considerado ideal para detectar alterações discretas de ecotextura, nas fases iniciais da doença hepática crônica.

## CONCLUSÕES GERAIS

Os resultados obtidos no estudo Doppler da vascularização hepática conferiram maior acuidade diagnóstica ao exame ultrassonográfico das doenças hepáticas difusas, permitindo identificar a presença da cirrose e das alterações hemodinâmicas consequentes ao desenvolvimento da hipertensão portal, assim como caracterizar alterações vasculares sugestivas de malignidade, consideradas fundamentais no diagnóstico diferencial das doenças hepáticas inflamatórias e neoplásicas.

A utilização do histograma para quantificação da ecogenicidade e da ecotextura hepática diferenciou adequadamente a degeneração gordurosa, a hepatite crônica e o fígado sadio. A ausência de custos inerentes à técnica possibilita que esta seja utilizada na rotina clínica ou em pesquisas oferecendo um subsídio ao ultrassonografista e minimizando as variações interobservadores.

A associação de ferramentas complementares à ultrassonografia convencional adicionou informações importantes ao ultrassonografista e ao clínico, àquelas habitualmente obtidas pelo ultrassom modo B, auxiliando na elaboração de um diagnóstico, tratamento e prognóstico adequado, principalmente para as doenças hepáticas crônicas.

**BIBLIOGRAFIA**

- BARR, F. Percutaneous biopsy of abdominal organs ultrasound guidance. *Journal of Small Animal Practice*, v. 36, p. 105 - 113, 1995.
- BEM, R. S.; LORA, F. L.; SOUZA, R. C. A.; TRIPPIA, M. A.; AMARANTE, H. M. B.; CARMES, E. R. Correlação das características do ecodoppler do sistema porta com presença de alterações endoscópicas secundárias à hipertensão porta em pacientes com cirrose hepática. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 43, n. 3, p.178-183, 2006.
- BERTOLINI, G. Acquired portal collateral circulation in the dog and cat. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 51, n. 1, p. 25-33, 2010.
- BILLER, D. S.; KANTROWITZ, B.; MIYABAYASHI, T. Ultrasonography of diffuse liver diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 6, p.71- 76, 1992.
- BOISCLAIR, J.; DORÉ, M.; BEAUCHAMP, G.; CHOUINARD, L.; GIRARD, C. Characterization of the inflammatory infiltrate in canine chronic hepatitis. *Veterinary Pathology*, v. 38, p. 628-635, 2001.
- BOOTE, E. F. AAPM/RSNA Physics tutorial for residents: topics in us. *Radiographics*, v. 23, p. 1315-27, 2003.
- BOSCH, J. Pathophysiology of portal hypertension. *Abstracts: Symposium Chronic inflammation of liver and GUT*. American Gastroenterological Association. New Century Grand Hotel, Hangzhou, China, March, 2008, p.57-58.
- BOSCH, J.; PIZCUETA, P.; FEU, F.; FERNÁNDEZ, M.; GARCÍA-PAGÁN, J. C. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 21, n 1, p.1-14, 1992.
- BOSCH, J.; ABRALDES, J. G.; FERNANDEZ, M.; GARCIA-PAGAN, J. C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension, *Journal of Hepatology*, v. 43, p. 121-131, 2010.
- BUNCH, S. E. Distúrbios hepatobiliares e pancreáticos exócrinos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2001, p. 377-451.
- BUSH, B. M. *Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais*. 1 ed. São Paulo: Roca, 2004, 384p.



- BUOB, S.; JOHNSTON, A. N.; WEBSTER, C. R. L. Portal Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 169-186, 2011.
- CENTER, S. A. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das moléstias hepáticas. In: ETTINGER, S. J. *Tratado de medicina interna veterinária*. São Paulo: Manole. 3ª ed., v. 3, p.1487-546, 1992.
- CERRI, G.; MÓLNAR, L. J.; VEZOZZO, D. C. P. *Doppler*. São Paulo: Sarvier, 1998. 271p.
- CRAWFORD, J. M. Liver and biliary tract. In: KUMAN, V.; ABBAS, A. D.; FAUSTO, N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease*. 7. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 877-937.
- D' AMICO, G.; PAGLIARO, L.; BOSCH, J. Pharmacological Treatment of Portal Hypertension: An Evidence-Based Approach. *Seminars in Liver Disease*, v. 19, n. 4, p. 475-505, 1999.
- D' ANJOU, M. A.; PENNINCK, D.; CORNEJO, L.; PIBAROT, P. Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, v. 45, n. 5, p. 424-437, 2004.
- D' ANJOU, M. A. The sonographic search for portosystemic shunts. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 22, p. 104-114, 2007.
- D'ANJOU, M. A. Liver. In: PENNINCK, D.; D'ANJOU, M. A. *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. Iowa: Blackwell, 2008. chap. 6, p. 217-262.
- DIMSKI, D. S. Fígado e pâncreas exócrino. In: GOLDSTON, R. T.; HOSKINS, J. D. *Geriatrics e gerontologia - Cão e gato*. São Paulo: Roca, 1999. p. 227-250.
- DROST, W. T.; HENRY, G. A.; MEINKOTH, J. H.; WOODS, J. P.; LEHENBAUER, T. W.; Quantification of hepatic and renal cortical echogenicity in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 61, p. 1016- 1020, 2000.
- DUARTE, H. E. *Contribuição ao estudo macroscópico e microscópico do sistema porta do cão*. Botucatu, 1989, 81f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
- EKATAKSIN, W.; KANEDA, K. Liver Microvascular Architecture: An Insight into the Pathophysiology of Portal Hypertension. *Seminars in Liver Disease*, v. 19, n. 4, p. 359-382, 1999.
- EVANS, H. E. *Miller's anatomy of the dog*. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 1993. 1113p.

- FEENEY, D. A.; ANDERSON, K. L.; ZIEGLER, L. E.; JESSEN, C. R.; DAUBS, B. M.; HARDY, R. M. Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 69, p. 212-221, 2008.
- FERREIRA, F. G.; CHIN, E. W. K.; SANTOS, M. F.; CARVALHO, D. L. M.; JUNIOR, A. C. Índice de congestão portal e a ocorrência de trombose portal pós-dape. *Revista da Associação de Medicina Brasileira*, v. 51, n. 4, p. 1-9, 2005.
- GAIANI, S.; GRAMANTIERI, L.; VENTUROLI, N.; PISCAGLIA, F.; SIRINGO, S.; D'ERRICO, A.; ZIRONI, G. GRIGIONI, W.; BOLONDI, L. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *Journal of hepatology*, v. 27, p. 979-985, 1997.
- GENECIN, P.; GROSZMANN, R. J. Portal hypertension. In: SCHIFF, L.; SCHIFF, E. R. *Diseases of the Liver*. 7 ed., v. 2, Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1993, p. 935-973.
- GUILLOT, M.; D'ANJOU, M. A.; 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, p. 513-518, 2009.
- HISTOGRAMAS. Disponível em: <http://www.cambridgeincolour.com/pt/tutoriais/histogramas1.htm>. Acesso em 24 outubro 2011.
- IWAO, T.; TOYONAGA, A.; OHO, K. TAYAMA, C. MASUMOTO, H. SAKAI, T. SATO, M. TANIKAWA, K. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *The American journal of gastroenterology*, v. 96, n. 6, p. 1012-1021, 1997.
- JOHNSON, S. E. Portal Hypertension. Part I. Pathophysiology and clinical consequences. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 9, p. 741-748, 1987.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEITO, J. Glândulas anexas do tubo digestivo. In: \_\_\_\_\_ *Histologia Básica*, 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2004, p. 268-284.
- KANTROWITZ, B. M.; NYLAND, T. G.; FISHER, 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.

- LAMB, C. R. Abdominal ultrasonography in small animals: Examination of liver, spleen and pancreas. *Journal of Small Animal Practice*, v.31, p.5-14, 1990.
- LAMB, C. R.; BURTON, C. A.; CARLISLE, C. H. Doppler measurement of hepatic arterial flow in dogs: technique and preliminary findings. *Veterinary Radiology and 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 and Ultrasound*, v. 35, n. 3, p. 190-194, 1994.
- LAUTT, W. W.; GREENWAY, C. V. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology*, v. 7, p. 952-963, 1987.
- LEE, C. H., CHOI, J. W., KIM, K. A., SEO, T. S., LEE, J. M., PAR, C. M. Usefulness of standard deviation on the histogram of ultrasound as a quantitative value for hepatic parenchymal echo texture; preliminary study . *Ultrasound in Medicine and Biology*, v.32, p. 1817-1826, 2006.
- LEMOS, R. S. *Dopplerfluxometria em portadores de esquistossomose hepatoesplênica: aspectos técnicos relacionados ao cálculo do fluxo sanguíneo portal e índice de congestão*. 2002. 69p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco – Recife.
- 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.
- MADDISON, J.E. The diagnostic approach to hepatic disease in the dog. *Australian Veterinary Practitioner*, v. 20, p.2-7, 1990.
- MAMPRIM, M. J. *Doença hepática difusa em cães: estudo ultra-sonográfico comparativo com exames bioquímicos, biopsia e citologia aspirativa com agulha fina*. Botucatu, 102p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP- Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". 1999.
- MANDIGERS, P. J. J.; van den INGH, T. S. G. A. M.; SPEE, B.; PENNING, L. C.; BODE, P.; ROTHUIZEN, J. Chronic hepatitis in Doberman Pinschers, a review. *Veterinary Quarterly*, v. 26, p. 98-106, 2004.

- MARTINELLI, A. L. C. Hipertensão portal. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 37, p. 253-261, 2004.
- MATHEWS, K. G.; BUNCH, S. K. Vascular liver diseases. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6. ed. St. Louis: Saunders, v.2, 2005. p. 1453-1464.
- MENARD, M.; FONTAINE, M.; MORIN, M. Fine Needle Aspiration Biopsy of Malignant Tumors in Dogs and Cats: A Report of 102 Cases. *Canadian Veterinary Journal*, v. 27, p. 504-10, 1986.
- MORIYASU, F.; NISHIDA, O.; BAN, N.; NAKAMURA, T.; SAKAI, M.; MIYAKE, T.; UCHINO, H. "Congestion index" of the portal vein. *American Journal of Roentgenology*, v. 46, p. 735-739, 1986.
- NICKEL, R.; SCHUMMER, A.; SEIFERLE, E.; SACK, W. O. Digestive system. In:\_\_\_\_\_.*The viscera of the domestic mammals*. 2 ed. Berlin: Verlag Paul Parey, 1979, p. 114-119.
- NIKOLAK, N. E.; MIRANDA, S. A., SANTANA, E. J. M.; BRITO, A. B.; BESERRA, P. S.; DOMINGUES, S. F. S. Triplex Doppler da artéria hepática canina nos períodos pré e pós-prandial. *Ciência Animal Brasileira*, v. 10, n. 3, p. 955-960, 2009.
- 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.
- NYLAND, T. G.; MATOON, F. S.; WISNER, E. R. Ultrasonography of the Liver. In: NYLAND, T. G.; MATOON, F. S. *Veterinary Diagnostic Ultrasound*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 52-73.
- NYLAND, T. G., HAGER, D. A., HERRING, D. S. Sonography of liver, gallbladder, and spleen. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery*, v. 4, p. 13-31, 1989.
- O´DONOHUE, J., NG, C., CATNACH, S., FARRANT, P., WILLIAMS, R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 16, p. 147-55, 2004.
- 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.

- PATROCINIO, A. C., SCHIABEL, H., ROMERO, R. A. F., SANTOS, V. T. Classificação de Imagens Mamográficas a Partir de Atributos de Intensidade. *SBIS Sociedade Brasileira de Informática em Saúde*, 2004.
- PEDERSEN, J. F., DAKHIL, A. Z., JENSEN, D. B., SONDERGAARD, B., BYTZER, P. Abnormal hepatic vein Doppler waveform in patients without liver disease. *The British Journal of Radiology*, v. 78, p. 242-244, 2004.
- PEREIRA, B. J.; NUNES, L. C.; FILHO, S. M.; COSTA, F. S. Avaliação dos efeitos da terapia com prednisona em cães utilizando análises ultrassonográficas, citopatológica e histopatológica. *Revista Ceres*, v. 58, n.5, p. 561-566, 2011.
- REYNAERT, H.; THOMPSON, M. G.; THOMAS, T.; GEERTS, A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut*, 50:571-581, 2002.
- ROCHA, N. S.; BANDARRA, E. P.; SEQUEIRA, J. L.; FIGUEIREDO, L. M. A.; COELHO, K. I. Lesões hepáticas em cães submetidos à necropsia no serviço de patologia veterinária da FMVZ-Unesp, Botucatu (SP), de 1993 a 1995. *Cães & Gatos*, n.81, p.28-9, 1999.
- ROTHUIZEN, J.; DESMET, V. J.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; TWEDT, D.; BUNCH, S. E.; WASHABAU, R. J. Sampling and handling of liver tissue. In: WSAVA Liver Standardization Group. *WSAVA Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 5-14.
- SACERDOTI, D.; MERCKEL, C.; BOLOGNESI, M. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with or without portal vein thrombosis: Relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology*, v. 108, p. 1152- 1158, 1995.
- SANTOS, W. G.; MONTEIRO, J. N. M.; OLIVEIRA, D. C.; BORLINI, D. C.; LOPES, B. F.; LANIS, A. B.; VESCOVI, L. A.; MACHADO, F. M.; COSTA, F. S. Ultrassonografia quantitativa do fígado em gatos tratados com prednisolona. In: 35° Conbravet - Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008, Gramado - RS. Anais do 35° Conbravet - Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008.
- SANTOS, W. G., MONTEIRO, J. N. M., OLIVEIRA, D. C., BORLINI, D. C., MARTINS FILHO, S., MACHADO, F. M., NUNES, L. C., COSTA, F. S. Ultrassonografia quantitativa do fígado de gatos com tirototoxicose induzida. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 46, p. 438-447, 2009.

- SCHMIDT, S.; SUTER, P. F. Indirect and direct determination of the portal vein pressure in normal and abnormal dogs and normal cats. *Veterinary Radiology*, 21 (6): 246-259, 1980.
- SHAPIRO, R. S., PASIK, A. S., GLAJCHEN, N., ZALASIN, S. Color Doppler applications in the hepatic imaging. *Clinical Imaging*, v. 22, p. 272-279, 1998.
- SILVA, M. C. *Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães*. Tese (Mestrado). Santa Maria, 188p. Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria. 2005.
- SILVA M. C. FIGHERA, R. A.; BRUM, J. S.; GRAÇA, D. L.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEAN, L. F.; BARROS, C. S. L. Cirrose hepática em cães: 80 casos (1965-2003). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 27, n. 11, p. 471-480, 2007.
- SISSON, S. Aparelho digestório. In: GETTY, R. *Anatomia dos animais domésticos*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1986. p.100-107.
- SMITH, S. Ultrasound guided biopsy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v.15, p.1249 - 61, 1985.
- STOCKHAUS, C.; VAN DEN INGH, T.; ROTHUIZEN, J.; TESKE, E. A multistep approach in the cytologic evaluation of liver biopsy samples of dogs with hepatic diseases. *Veterinary Pathology*, v. 41, p. 461-470, 2004.
- SUGIMOTO, H.; KANEKO, T.; SOICHIRO, I.; TAKEDA, S.; NAKAO, A. Simultaneous Doppler measurement of portalvenous peak velocity, hepatic arterial peak velocity, and splenic arterial pulsatility index for assessment of hepatic circulation. *Hepato-Gastroenterology*, v. 49, p. 793-797, 2002.
- SZATMÁRI, V.; ROTHUIZEN, J.; VOORHOUT, G. Standard planes for ultrasonographic examination of the portal system in dogs. *JAVMA*, v. 224, n.5, p.713-716, 2004a.
- SZATMÁRI, V.; ROTHUIZEN, J.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; SLUIJS, F. J.; VOORHOUT, G. Ultrasonographic findings in dogs with hyperammobemia: 90 cases (2000-2002). *JAVMA*, v. 224, n. 5, p.717-726, 2004b.
- SZATMÁRI, V.; ROTHUIZEN, J. Ultrasonographic identification and characterization of congenital portosystemic shunts and portal hypertensive disorders in dogs and cats. In: WSAVA Liver Standardization Group. *WSAVA Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 15-39.

- TAMURA, T. Ultrasonography of hepatic lesions in dogs and cats. *Japanese Journal of Veterinary Research*, v. 41, p. 51, 1993.
- TAOUREL, P.; BLANC, P.; DAUZAT, M.; CHABRE, M.; PRADEL, J.; GALLIX, B.; LARREY, D.; BRUEL, J. M. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology*, v. 28, p. 932-936, 1998.
- TAYLOR, H.M., ROSS, P.R. Hepatic imaging. An overview. *Radiology Clinics of North America*, v.36, p.237-45, 1998.
- TEIXEIRA, L. B. C. *Avaliação da proliferação celular e apoptose nas hepatopatias crônicas caninas não neoplásicas*. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. 61f. 2007.
- TOSTES, R. A.; BANDARRA, E. P. *Biopsia hepática em cães*. Disponível em: <<http://www.reocities.com/ratostes/page5.html>>. Acesso em 10 maio 2011.
- TOSTES, R. A.; BANDARRA, E. P. Correlação citohistológica em casos de doenças hepáticas em cães. *Veterinária. Notícias*, v. 12, n. 2, p. 161-168, 2006.
- TOSTES, R. A.; BANDARRA, E. P. Biopsia hepática em cães: relação entre qualidade da amostra e grau de conclusão do diagnóstico. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 54, n. 5, p. 468 - 472, 2002.
- VOROBIOFF, J.; BREDFELDT, J. E.; GROSZMANN, R. J. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 224, n. 1, p. 54-57, 1983.
- YOKOYAMA, Z. Y.; BAVEJA, R.; SONIN, N.; CLEMENS, M. G.; JIAN, X. Hepatic neovascularization after partial portal vein ligation: novel mechanism of chronic regulation of blood flow. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal Liver Physiology*, v. 280, p. 21-31, 2001.
- WACHBERG, R. H.; BAHRAMIPOUR, P.; SOFOCLEOUS, C. T.; BARONE, A. Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*, v. 22, p. 123-140, 2002.
- WEILL, F. S. *Ultrasound diagnosis of digestive diseases*. 3.ed. Berlin: Spring-Verlag, 1990. 649p.