

Cirrose hepática em cães: 80 casos (1965-2003)¹

Marcia C. Silva², Rafael A. Figuera², Juliana S. Brum³, Dominguita L. Graça⁴,
Glaucia D. Kommers⁴, Luiz F. Irigoyen⁴ e Claudio S.L. Barros^{4*}

ABSTRACT. Silva M.C., Figuera R.A., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2007. [Hepatic cirrhosis in dogs: 80 cases (1965-2003).] Cirrose hepática em cães: 80 casos (1965-2003). *Pesquisa Veterinária Brasileira* 27(11):471-480. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil. E-mail: claudioslbarros@uol.com.br

A retrospective study in 80 cases of canine hepatic cirrhosis was carried out at the Veterinary Pathology Laboratory of the Federal University of Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. Considering those cases in which the sex and age of the dogs were informed in the necropsy reports, males comprised 53.8% of the cases and 46.2% were females; while 50.0% of these dogs were aged, 48.6% were adults and 1.4% were puppies. The main observed clinical signs include ascites (39/80 [48.8%]), icterus (19/80 [23.8%]), anorexia (13/80 [16.2%]), neurological disturbances (12/80 [15.0%]), dyspnea (12/80 [15.0%]) and subcutaneous edema (10/80 [12.5%]). In 63 dogs for which there was a description of gross morphology in the necropsy reports, 76.2% had macronodular and 23.8% had micronodular cirrhosis. In 14 cases in which the histopathology of the liver was reviewed different degrees of fibrosis were observed: mild in 57.2%, moderate in 21.4%, or marked in 21.4%; in these cases there were no correlation with the degree of fibrosis and other associated histological changes such as lipidosis, biliary ducts hyperplasia, inflammation, bilestasis, hemosiderosis and random hepatocellular necrosis. Extra hepatic changes included ascites (39/63 [61.9%]), icterus (19/63 [30.2%]), *status spongiosus* (15/63 [23.8%]), hydrothorax (12/63 [19.0%]), subcutaneous edema (10/63 [15.9%]), portosystemic shunts (11/63 [17.5%]), gastric or duodenal ulceration (11/63 [17.5%]) and cholemic nephrosis (4/63 [6.3%]).

INDEX TERMS: Diseases of dogs, cirrhosis, fibrosis, nodular regeneration, pathology, diseases of the liver.

RESUMO. Foi realizado um estudo retrospectivo de 80 casos de cirrose em cães no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul. Dos cães em que o sexo e a idade constavam dos protocolos de necropsia, 53,8% eram machos e 46,2% eram fêmeas; 50,0% foram incluídos como idosos, 48,6% como adultos e 1,4% como filhote. Os principais sinais clínicos observados incluíram: ascite (39/80 [48,8%]), icterícia (19/80 [23,8%]), anorexia (13/80

[16,2%]), distúrbios neurológicos (12/80 [15,0%]), dispnéia (12/80 [15,0%]) e edema subcutâneo (10/80 [12,5%]). Dos 63 cães em que a descrição macroscópica constava dos protocolos de necropsia, 76,2% tinham cirrose macronodular e 23,8% tinham cirrose micronodular. Nos 14 cães em que as lesões histológicas foram revistas pode-se observar diferentes graus de fibrose (leve [57,2%], moderada [21,4%] ou acentuada [21,4%]) e nenhuma relação entre as intensidades da fibrose e das outras lesões histológicas observadas (degeneração gordurosa, proliferação de ductos biliares, inflamação, bilestase, hemossiderose e necrose aleatória de hepatócitos). As alterações macro e microscópicas extra-hepáticas incluíram: ascite (39/63 [61,9%]), icterícia (19/63 [30,2%]), *status spongiosus* (15/63 [23,8%]), hidrotórax (12/63 [19,0%]), edema subcutâneo (10/63 [15,9%]), derivações portossistêmicas (11/63 [17,5%]), úlceras gástricas ou duodenais (11/63 [17,5%]) e nefrose colêmica (4/63 [6,3%]).

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de cães, cirrose, fibrose, regeneração nodular, patologia, doenças do fígado.

¹ Recebido em 12 de novembro de 2007.

Aceito para publicação em 21 de novembro de 2007.

Parte da dissertação de Mestrado do primeiro autor.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

³ Bolsista de iniciação científica do CNPq junto ao Departamento de Patologia da UFSM.

⁴ Depto Patologia, UFSM, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil. *Autor para correspondência: claudioslbarros@uol.com.br

INTRODUÇÃO

Cirrose (do grego *kirrhos*) significa amarelo-fulvo ou amarelo-tostado (MacLachlan & Cullen 1998, Jones et al. 2000, Cullen 2007) e muitas são as definições utilizadas para esse termo, que podem estar centradas nos aspectos morfológicos, funcionais e/ou clínicos (Twedt 1985). Uma definição baseada apenas em critérios morfológicos foi divulgada pela Organização Mundial de Saúde (Anthony et al. 1977): “cirrose é um processo difuso caracterizado por fibrose e conversão da arquitetura hepática normal em nódulos estruturalmente anormais”.

Em medicina humana, cirrose é considerada o estágio terminal de muitas doenças hepáticas crônicas e definida pela presença de três características: 1) septos fibrosos em ponte que substituem múltiplos lóbulos adjacentes, 2) nódulos parenquimatosos criados por regeneração de hepatócitos e 3) perda da arquitetura de todo o fígado (Crawford 2000).

Em medicina veterinária, cirrose também tem sido freqüentemente definida como uma alteração crônica e irreversível do fígado caracterizada por um grau tal de fibrose e regeneração que resulta na desorganização da arquitetura hepática (Kelly 1993, MacLachlan & Cullen 1998, Jones et al. 2000, Johnson 2004, Cullen 2007, Stalker & Hayes 2007) e culmina em desvios vasculares intra-hepáticos (Jones et al. 2000, Cullen 2007, Stalker & Hayes 2007). Entretanto, alguns autores (Jones et al. 2000) afirmam que a cirrose, como definida em medicina humana, não ocorre com freqüência em veterinária e que os casos interpretados como cirrose em animais caracterizam-se principalmente por fibrose hepática associada à inflamação crônica. Ainda, outro autor (Kelly 1993) descreve uma “doença hepática de cães que é caracterizada por regeneração nodular óbvia combinada com atrofia igualmente óbvia que culmina em insuficiência hepática” sob a denominação doença hepática idiopática crônica dos cães. Esse autor utilizou-se desse artifício semântico para enfatizar que o aspecto histológico do fígado nessa doença de cães é suficientemente diferente do que ocorre no fígado de humanos com cirrose para desqualificar a utilização desse termo, que com o passar dos anos foi aplicado nesses casos.

Além disso, outros autores (MacLachlan & Cullen 1998, Cullen 2007) sustentam que o termo cirrose é impreciso e não tem significado descritivo suficiente para justificar seu uso, já que o termo teve sua origem como um adjetivo para designar a coloração alterada do fígado. Esses mesmos autores (MacLachlan & Cullen 1998, Cullen 2007) recomendam que o termo cirrose seja substituído pela expressão “fígado de estágio terminal”.

Assim, devido a essa grande variação nas definições, muitos patologistas consideram o termo cirrose demasiadamente impreciso para ser utilizado como um diagnóstico morfológico e tendem a evitar seu uso (Kelly 1993, MacLachlan & Cullen 1998, Jones et al. 2000, Cullen 2007). Entretanto, ainda hoje esse termo continua sendo amplamente utilizado por veterinários em todo o mundo e permanece presente nos mais conceituados livros de clínica (Johnson 2004) e patologia (Stalker & Hayes 2007) veterinária. Considerando todos esses aspectos, utilizaremos neste artigo o termo cirrose, pois ele é freqüentemente empregado em nosso país, tanto por clínicos como por patologistas veterinários.

Em humanos, cirrose está associada principalmente ao alcoolismo (60%-70% dos casos) e à hepatite viral (10% dos casos) (Crawford 2000). Apesar de alguns agentes virais causarem hepatopatia aguda em animais, uma relação causa-efeito, como a observada para hepatite tipo B e cirrose em humanos, nunca foi confirmada nas espécies domésticas. Embora alguns autores tenham tentado estabelecer uma relação entre a infecção por adenovírus canino tipo I (Rakish et al. 1986, Chouinard et al. 1998) e por *Leptospira interrogans* (Bishop et al. 1979, Adamus et al. 1997) com cirrose em cães, essa relação não foi suficientemente comprovada (Jones et al. 2000). Cirrose em cães tem sido associada a uma ampla variedade de doenças que causam lesão hepatocelular crônica irreversível, muitas delas com nítida predisposição racial (Thornburg et al. 1990, Hardy 1985, Rolfe & Twedt 1995, Watson 2004), como as hepatites dos cães Bedlington Terrier (Twedt et al. 1979), West Highland White Terrier (Thornburg et al. 1986, Thornburg et al. 1996), Doberman Pinscher (Johnson et al. 1982, Crawford et al. 1985, Speeti et al. 1996, Speeti et al. 1998, Thornburg 1998), Skye Terrier (Haywood et al. 1988) e Cocker Spaniel (Andersom & Sevelius 1991, Hardy 1993, Sevelius 1994). Episódios repetidos de exposição a toxinas (aflatoxicose crônica) (Obwolo & French 1988) ou medicamentos (terapia com medicamentos anticonvulsivantes e outras drogas) (Bunch et al. 1984, Poffenbarger & Hardy 1985, Dayrell-Hart et al. 1991, Bunch 1993) são também freqüentemente incriminados. Causas mais raras incluem lesões imunológicas (Gocke et al. 1967, Strombeck et al. 1988, Weiss et al. 1995, Poitout et al. 1997) e a hepatite das células acidofílicas canina (Jarret & O'Neil 1985, Jarret et al. 1987). Embora várias doenças hepáticas crônicas possam culminar em cirrose, o estabelecimento da etiologia é, na maioria das vezes, muito difícil com base apenas em critérios morfológicos (MacLachlan & Cullen 1998, Cullen 2007).

O objetivo deste trabalho é descrever os aspectos clinicopatológicos observados em 80 casos de cirrose em cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), no período de janeiro de 1965 a dezembro de 2003. Este estudo faz parte de uma série que vem sendo desenvolvida em nosso laboratório com a finalidade de documentar as principais doenças que causam morte (incluindo eutanásia) em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Os protocolos de necropsia de cães realizadas no LPV-UFSM, no período de janeiro de 1965 a dezembro de 2003, foram revisados em busca de casos confirmados de cirrose. Os protocolos de necropsia referentes a esses casos foram separados e examinados. Desses protocolos de necropsia foram anotadas informações referentes ao sexo, à idade, aos sinais clínicos, às lesões macroscópicas e às alterações histológicas. Os cães foram classificados apenas como macho e fêmea, independentemente de serem castrados ou não. Foram ainda divididos em três categorias de idade, conforme publicado anteriormente (Figuera et al. 2006, 2007, Inkelmann et al. 2007, Silva et al. 2007): filhotes (até 1 ano de idade), adultos (de 1-9 anos de idade) e idosos (10 anos de idade ou mais). Para isso, foi realizada uma média dos valores limítrofes de idade internacionalmente descritos para cada porte de cão.

Para a realização de cortes histológicos foram escolhidos aleatoriamente 14 casos de cirrose. O material foi processado

conforme técnicas de rotina e corado com hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson (Culling et al. 1985). As alterações histológicas foram reavaliadas e classificadas de acordo com a intensidade em leve (+), moderada (++) e acentuada (+++). Os parâmetros avaliados incluíram fibrose, proliferação de ductos biliares, bilestase, inflamação, degeneração gordurosa, necrose e hemossiderose. O tipo de cirrose foi determinado de acordo com as dimensões dos nódulos de regeneração em cirrose macronodular ou micronodular. Essa classificação foi baseada em critérios reconhecidos internacionalmente (Stalker & Hayes 2007), que subdividem cirrose em: 1) macronodular, quando os nódulos de regeneração são grandes e irregulares, geralmente maiores que 3mm de diâmetro; e 2) micronodular, quando todos os nódulos de regeneração são regularmente pequenos, com menos do que 3mm de diâmetro.

RESULTADOS

Entre janeiro de 1965 e dezembro de 2003 foram realizadas 4.899 necropsias de cães no LPV-UFSM. Dessas, 56,0% correspondiam a cães machos e 44,0% a fêmeas. Do total de cães, 36,7% foram incluídos como filhotes, 45,3% como adultos e 18,0% como idosos. Dos 4.899 protocolos de necropsia, 331 (6,8%) correspondiam a doenças degenerativas. Dessas, em 80 (24,2%) havia evidências de que o cão tinha morrido de forma natural ou por eutanásia em decorrência de cirrose. Dos 80 cães com cirrose, o sexo e a idade não estavam anotados nos protocolos de dois e seis cães, respectivamente. Dos 78 cães em que o sexo constava dos protocolos, 42 (53,8%) eram machos e 36 (46,2%) eram fêmeas. Dos 74 cães em que a idade constava dos protocolos, 37 (50,0%) foram incluídos como idosos, 36 (48,6%) como adultos e um (1,4%) como filhote.

Os sinais clínicos apresentados pelos 80 cães com cirrose avaliados neste estudo retrospectivo incluíram: ascite (39/80 [48,8%]), icterícia (19/80 [23,8%]), anorexia (13/80 [16,2%]), distúrbios neurológicos (12/80 [15,0%]), dispnéia (12/80 [15,0%]), edema subcutâneo (10/80 [12,5%]), vômito (9/80 [11,2%]), perda de peso (7/80 [8,8%]), apatia (5/80 [6,2%]), diarreia (4/80 [5,0%]) e hemorragias mucocutâneas (1/80 [1,2%]).

Em 18 dos 80 cães com cirrose havia resultados de exames laboratoriais anexados aos protocolos de necropsia. Esses resultados se referiam ao hemograma (13 casos) e a de-

terminação da atividade das enzimas alanina aminotransferase (AST) (13 casos) e fosfatase alcalina (FAL) (8 casos). Em 11 dos 13 (84,6%) hemogramas avaliados havia anemia com hematócritos que variavam de 20% a 36%. Nesses 11 casos a anemia foi classificada morfológicamente como normocítica normocrômica (6/11 [54,5%]) ou normocítica hipocrômica (5/11 [45,4%]) e nos esfregaços não havia referência à regeneração eritróide. Em oito dos 13 (61,5%) hemogramas avaliados havia leucocitose. Essa leucocitose era decorrente de neutrofilia com (6/8 [75,0%]) ou sem (2/8 [25,0%]) desvio à direita e de monocitose (3/8 [37,5%]). Linfopenia e eosinopenia foram observadas em cinco dos 13 (38,5%) hemogramas avaliados. As relações entre esses achados podem ser contempladas no Quadro 1. Em 6 dos 13 (46,2%) casos os valores da ALT estavam acima dos parâmetros considerados normais (10 a 120 UI/L) por uma referência recente (Thrall 2007), variando de 130 a 600 UI/L. Nos outros sete (53,8%) casos os valores da ALT estavam dentro desses parâmetros, variando de 42 a 109 UI/L. Em dois dos oito (25,0%) casos os valores da FAL estavam acima dos parâmetros considerados normais (35-280 UI/L) por uma referência recente (Thrall 2007), variando de 310 a 345 UI/L. Nos outros 6 (75,0%) casos os valores da FAL estavam dentro desses parâmetros, variando de 51 a 278 UI/L.

Dos 80 protocolos de cães com cirrose, em 17 não havia descrição da necropsia. Dos 63 cães em que os aspectos macroscópicos constavam dos protocolos, 48 (76,2%) tinham cirrose macronodular (Fig.1) e 15 (23,8%) tinham cirrose micronodular (Fig.2). Em 26 casos o tamanho dos nódulos de regeneração foi anotado nos protocolos; esses valores variaram de 0,1 a 6,0cm de diâmetro.

Dos 14 casos em que a reavaliação histológica foi realizada, em 11 (78,6%) a cirrose era macronodular (Fig.3) e em três (21,4%) era micronodular (Fig.4). Todos os fígados apresentavam fibrose, que de acordo com a gravidade foi dividida em três grupos: fibrose acentuada (3/14 [21,4%]) (Fig.5), fibrose moderada (3/14 [21,4%]) e fibrose leve (8/14 [57,2%]) (Fig.6). Degeneração gordurosa, localizada principalmente no interior dos nódulos de regeneração (Fig.7), foi vista em 11 (78,6%) casos e, na maioria das vezes, foi classificada como macrovacuolar. Inflamação,

Quadro 1. Achados hematológicos observados em 13 cães com cirrose

Parâmetros hematológicos	Ht ^a (%)	Eritrócitos (x10 ⁶ /mm ³)	Hemoglobina (g/dl)	VCM ^b (fl)	CHCM ^c (%)	Leucócitos (/mm ³)	Neutrófilos (/mm ³)	Bastonetes (/mm ³)	Linfócitos (/mm ³)	Monócitos (/mm ³)	Eosinófilos (/mm ³)
VR ^d	37-55	5,5-8,5	12,0-18,0	60,0-77,0	32,0-36,0	6.000-17.000	3.000-11.500	0-300	1.000-4.800	150-1.350	100-1.250
27	33	4,7	11,5	70,2	34,8	18.500	16.650	185	1.480	185	0
34	36	5,0	12,5	72,0	34,7	10.500	9.450	210	525	210	105
35	40	5,9	13,7	67,8	34,2	25.400	19.812	254	3.048	2.032	254
36	54	8,0	17,8	67,5	33,0	8.600	7.826	172	344	258	0
38	32	4,2	10,8	76,2	33,8	22.600	16.950	0	2.712	2.712	226
43	24	3,2	7,5	75,0	31,2	8.700	7.656	87	609	348	0
51	20	3,0	6,4	66,7	32,0	13.400	10.184	134	2.278	402	402
63	35	5,4	11,1	64,8	31,7	17.500	14.525	175	2.100	350	350
67	34	4,6	10,8	73,9	31,8	9.000	7.650	90	900	360	0
69	32	4,3	10,3	74,4	32,2	18.100	16.109	181	1.448	181	181
70	35	5,1	10,9	68,6	31,1	23.700	18.486	237	3.081	1.659	237
71	20	3,0	7,0	66,7	35,0	19.200	17.856	0	960	384	0
77	20	2,7	6,1	74,0	30,5	21.100	17.513	0	2.954	422	211

^aHt = hematócrito, ^bVCM = volume corpuscular médio, ^cCHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média, ^dVR = valores de referência (Jain 1986).

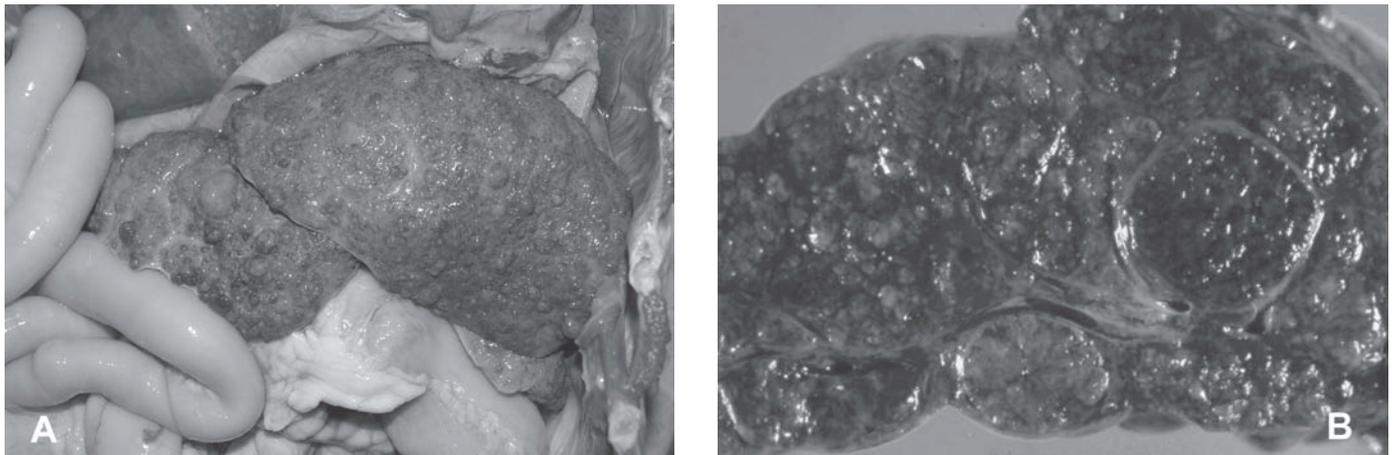


Fig.1. Aspecto macroscópico da cirrose hepática macronodular em um cão. **A.** Superfície capsular com numerosos nódulos de regeneração que variam de 0,1 a 2,0cm de diâmetro e dão ao órgão um aspecto grosseiramente irregular. As áreas brancacentas e deprimidas que circundam alguns desses nódulos são feixes de tecido conjuntivo fibroso. **B.** Na superfície de corte os nódulos de regeneração aparecem variavelmente amarelos devido à degeneração gordurosa.

Quadro 2. Intensidade dos achados histopatológicos observados em 14 fígados com cirrose

Achados histopatológicos	Fibrose	Degeneração gordurosa	Proliferação de ductos biliares	Bilestase	Inflamação	Hemossiderose	Necrose
2	+ ^a	++	+++	+	+++	+	-
3	+	+++	-	+++	-	+	+++
7	+	-	+++	+	+++	+	-
9	+	+++	++	-	+	-	-
10	+	+++	-	+	++	-	-
25	++	+	+++	-	+	-	-
27	+	+++	-	-	+	+	-
31	+++	++	-	-	-	++	+
33	+	+++	-	+	+++	++	-
36	+++	-	+++	+++	+	+	+
37	+	+++	-	-	-	-	-
46	+++	-	++	-	-	+	-
73	++	+++	+	+	+	+	+
74	++	+++	-	-	+	-	+

^a - negativo, + leve, ++ moderado, +++ acentuado.

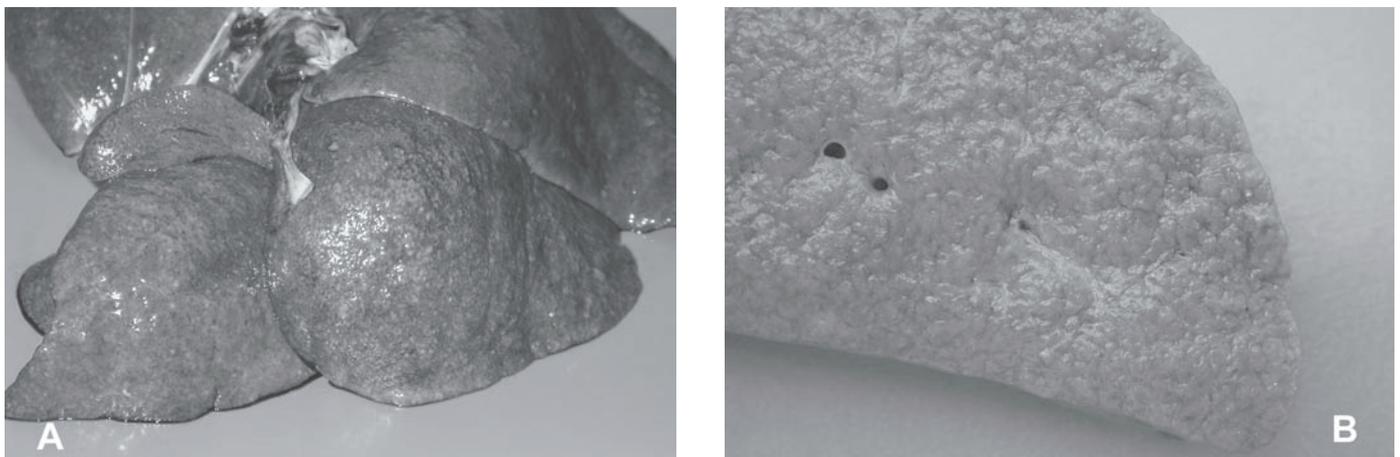
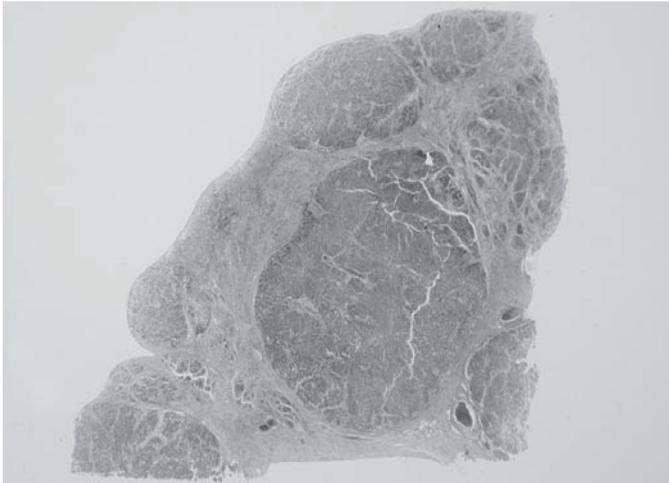


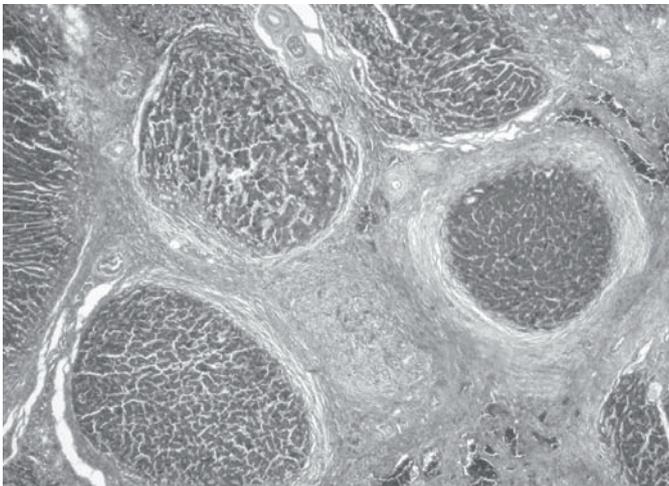
Fig.2. Aspecto macroscópico da cirrose hepática micronodular em um cão. **A.** Numerosos nódulos de regeneração com diâmetro menor que 0,3cm conferem à superfície capsular do fígado um aspecto finamente granular. **B.** A superfície de corte tem um aspecto finamente granular conferido pelos múltiplos pequenos nódulos e uma tonalidade amarelo-açafrão devido à degeneração gordurosa.



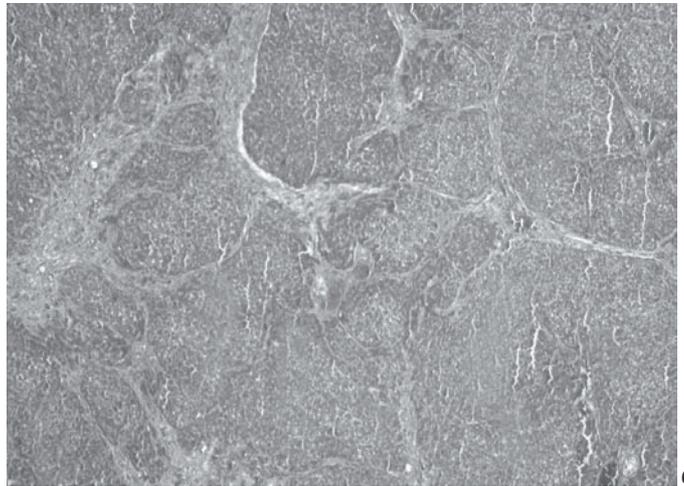
3



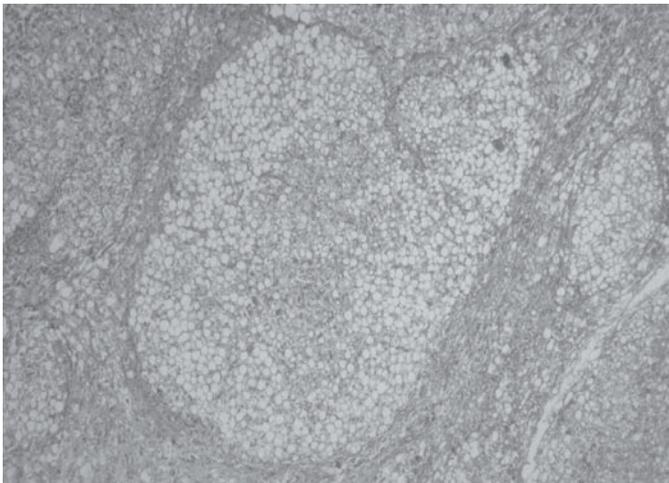
4



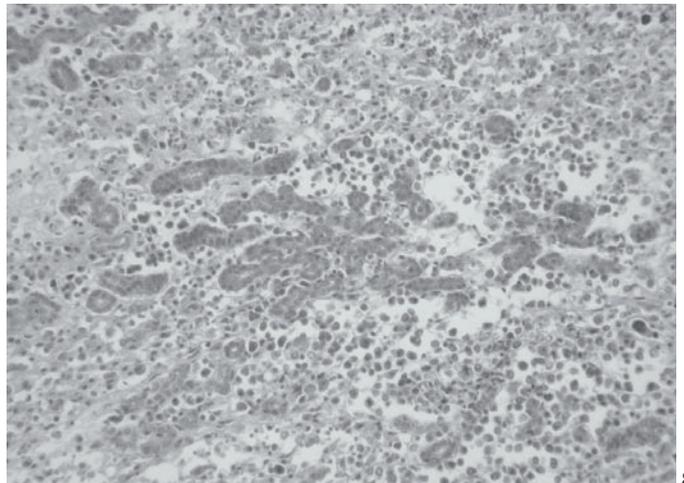
5



6



7



8

Fig.3. Aspecto submacroscópico mostrando nódulos de regeneração circundados por espessos feixes de tecido conjuntivo fibroso em um caso de cirrose hepática macronodular em um cão. HE, obj.2,5x.

Fig.5. Aspecto histológico de um caso de cirrose hepática com fibrose acentuada. Tricrômico de Masson, obj.4x.

Fig.7. Degeneração gordurosa acentuada e predominantemente macrovacuolar no interior de um nódulo de regeneração hepática. HE, obj.4x.

Fig.4. Aspecto submacroscópico mostrando muitos nódulos de regeneração circundados por finas trabéculas de tecido conjuntivo fibroso em um caso de cirrose hepática micronodular em um cão. Tricrômico de Masson, obj.2,5x.

Fig. 6. Aspecto histológico de um caso de cirrose hepática com fibrose leve. Tricrômico de Masson, obj.4x.

Fig.8. Proliferação de ductos biliares e inflamação linfohistioplasmocitária nos espaços-porta. HE, obj.40x.



Fig.9. Numerosas derivações portossistêmicas em um cão com cirrose hepática, que apresentou distúrbios neurológicos.



Fig.10. Úlceras duodenais multifocais em um cão com cirrose hepática, que apresentou quadro clínico caracterizado por vômito.

constituída predominantemente por células mononucleares nos espaços-porta (Fig.8), foi observada em 10 (71,4%) casos. Em pelo menos oito desses 10 casos (80,0%), uma pequena quantidade de neutrófilos fazia parte do infiltrado inflamatório. Proliferação de ductos biliares (Fig.8) foi vista em sete (50,0%) casos. Havia algum grau de bilestase em sete (50,0%) casos, predominantemente no interior dos canalículos, na forma de “trombos de bile”. Hemossiderose ocorreu em nove (64,3%) casos e necrose aleatória de hepatócitos foi observada em cinco (35,7%) casos. As relações entre esses achados podem ser contempladas no Quadro 2.

As alterações extra-hepáticas descritas com maior frequência incluíram: ascite (39/63 [61,9%]), icterícia (19/63 [30,2%]), *status spongiosus* (15/63 [23,8%]), hidrotórax (12/63 [19,0%]), edema subcutâneo (10/63 [15,9%]), derivações portossistêmicas (11/63 [17,5%]) (Fig.9), úlceras gástricas ou duodenais (11/63 [17,5%]) (Fig.10) e nefrose colêmica (4/63 [6,3%]).

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, dado os recentes avanços da medicina veterinária, os cães têm sobrevivido mais tempo e com melhor

qualidade de vida do que em décadas passadas. Com isso, as doenças crônicas têm constituído uma importante fração dos distúrbios que acometem essa espécie. Dentre essas doenças, a cirrose é considerada uma das mais prevalentes em pacientes geriátricos (Dimski 1999).

Em relação aos aspectos epidemiológicos, nos casos de cirrose aqui avaliados não houve predisposição por sexo, considerando que a distribuição da população de cães com cirrose (relação macho:fêmea de 1,2) é muito semelhante à da população geral de cães (relação macho:fêmea de 1,3) necropsiada nesse período. Entretanto, em relação à idade, pôde-se observar uma maior prevalência da doença em cães idosos (50% do total de cães com cirrose), que constituíam a menor parcela da população geral de cães (18% do total de cães) necropsiada nesse período. O contrário ocorreu com os filhotes, que constituíam a segunda maior parcela da população de cães (36,7% do total de cães) e apenas raramente desenvolveram cirrose (1,4% do total de cães com cirrose). Esses resultados são muito semelhantes aos descritos na literatura, que apontam a cirrose como uma doença que afeta predominantemente cães mais velhos e que apenas raramente é vista em cães com menos de um ano de idade (Strombeck et al. 1988).

Segundo boa parte da literatura, sinais clínicos apresentados por cães com cirrose são geralmente pouco específicos. Em alguns cães vários sinais clínicos podem estar presentes, já em outros muitos sinais podem estar ausentes, tornando relativamente difícil o diagnóstico clínico e fazendo com que algumas vezes a doença seja diagnosticada apenas na necropsia (Twedt 1985). Os sinais clínicos mais prevalentes em cães com cirrose incluem perda de peso, apatia, inapetência ou anorexia, diarreia, icterícia, distúrbios neurológicos, ascite, polidipsia, poliúria (Twedt 1985, Johnson 2004), intolerância ao exercício, vômito, hemorragias mucocutâneas e anestro (Twedt 1985). Segundo alguns autores (Twedt 1985, Johnson 2004), uma associação de icterícia, manifestações clínicas neurológicas e ascite sugere fortemente tratar-se de um caso de cirrose.

Neste estudo, alguns sinais clínicos tiveram prevalência muito baixa, dentre eles apatia, anorexia e perda de peso, enquanto outros não foram sequer citados pelos clínicos, incluindo intolerância ao exercício, poliúria, polidipsia e anestro. Talvez isso resulte da falta de observação mais atenta pelos proprietários e/ou de falhas na tomada do histórico clínico. Vômito e diarreia freqüentemente são associados à doença hepática (Bunch 2001, Rothuizen & Meyer 2004), tanto aguda (Scherding 1985) como crônica (Twedt 1985), entretanto, conforme os resultados por nós encontrados, apenas uma pequena parcela dos cães apresentaram essa manifestação clínica. É provável que tais sinais ocorram mais em hepatopatias agudas do que em crônicas. Por outro lado, quase 20% dos cães deste estudo apresentavam úlceras gástricas e/ou duodenais perceptíveis à necropsia.

Encefalopatia hepática é uma síndrome clinicopatológica que ocorre pela inadequada remoção de metabólitos tóxicos (principalmente amônia) em indivíduos com insuficiência hepática que desenvolveram derivações portossistêmicas secundárias à hipertensão portal (Tams 1985, Twedt 1985, Vulgamott 1985, Summers et al. 1995, Taboada & Dimski 1995, Rothuizen & Meyer 2004). Distúrbios neurológicos interpretados como manifestação clínica de encefalopatia hepática foram descri-

tos em apenas 15% dos cães com cirrose, ao contrário do que é observado na literatura, que aponta o envolvimento neurológico como comum (Tams 1985, Twedt 1985, Taboada & Dimski 1995). Essa pequena quantidade de casos com envolvimento neurológico pode ser resultado de uma observação clínica incompleta, ao invés de uma prevalência realmente baixa.

Ao contrário do que é usualmente descrito (Twedt 1985, Kelly 1993, Johnson 2004), nos casos observados neste estudo a hemorragia foi um achado raro que afetou apenas um dos 80 cães. Segundo esses mesmos autores, a hemorragia associada à cirrose em cães está relacionada ao fato do fígado ser o órgão responsável pela síntese da maior parte dos fatores de coagulação e, teoricamente, a insuficiência hepática levaria à hemorragia por déficit na coagulação. Entretanto, se levarmos em conta que boa parte dos hepatócitos dos cães afetados é poupado no interior dos nódulos de regeneração, provavelmente esse mecanismo não seja aplicável na prática. Em humanos, por exemplo, as hemorragias são comuns na cirrose, mas ocorrem principalmente devido à ruptura de varizes esofágicas. Nessa espécie, hemorragias por déficit na coagulação também ocorrem e são atribuídas a diminuição nos níveis séricos dos fatores II, VII, IX e X (Crawford 2000). Acreditamos que a descrição que muitos autores (Twedt 1985, Kelly 1993, Johnson 2004) fazem quanto a hemorragias em cães com cirrose deva-se a uma analogia com cirrose em humanos. No entanto, à semelhança do que foi recentemente descrito (Leveille-Webster 2004, Stalker & Hayes 2007), os resultados deste estudo indicam que a hemorragia é um achado clinicopatológico incomum ou raro em associação à cirrose e que é visto apenas quando há um desafio à hemostasia, como em traumas ou cirurgias.

Semelhantemente ao que é descrito na literatura internacional (Twedt 1985, Sevelius 1995), ascite foi um sinal clínico com alta prevalência neste estudo. Edema subcutâneo e hidrotórax foram também observados em alguns cães com cirrose, mas com prevalência muito menor do que ascite, ou seja, apenas um em cada quatro cães com ascite apresentava edema subcutâneo e/ou hidrotórax. Outro dado interessante refere-se ao fato dos cães com edema subcutâneo e hidrotórax serem basicamente os mesmos e todos terem ascite. Embora dados referentes ao proteinograma não estivessem presentes nos protocolos avaliados, pode-se teorizar que mesmo que tenha ocorrido hipoproteinemia por hipoalbuminemia em todos os cães em que a cirrose cursou com ascite, esse resultado isoladamente não explica o porquê dessa dissociação de resultados. A maior prevalência da ascite em relação ao edema subcutâneo provavelmente deve-se ao fato de que o acúmulo de líquido abdominal ocorre pela soma da hipoalbuminemia com hipertensão portal (Twedt 1985), o que é diferente da patogênese do acúmulo de líquido fora da cavidade abdominal (Kelly 1993). Embora não tenha sido determinado que os cães cirróticos com ascite incluídos neste estudo tivessem hipertensão portal, em pelo menos um sexto deles havia derivações portossistêmicas, o que constitui evidência circunstancial indiscutível de hipertensão portal.

Para a maior parte dos autores, a patogênese da ascite em cães com cirrose tem como evento primário a hipertensão portal intra-hepática (Grauer & Nichols 1985, Twedt 1985) que leva à produção de grande quantidade de linfa com concentração relativamente baixa de proteína (Twedt 1985, Hess & Bunch 1995). Esse volume aumentado de linfa flui gradativamente através da cápsula hepática para a cavidade abdominal na forma de um transudato com quantidade variável de proteína (Twedt 1985). Concomitantemente ao aumento na produção de linfa ocorre capilarização dos sinusóides e hipoalbuminemia (Grauer & Nichols 1985), principalmente por síntese hepática diminuída de albumina (Grauer & Nichols 1985, Twedt 1985), mas também por perda proteica para o líquido ascítico (Grauer & Nichols 1985). Entretanto, embora a diminuição da pressão oncótica plasmática pela hipoalbuminemia contribua para o desenvolvimento da ascite, esse nunca é seu mecanismo primário (Grauer & Nichols 1985), já que cães com cirrose incipiente que possuem níveis normais de albumina também podem desenvolver ascite (Twedt 1985).

Nos 13 cães em que foi possível avaliar o hemograma, anemia foi evidenciada em 11 casos. Em cães com cirrose, anemia leve é considerada um achado comum (Dial 1995, Johnson 2004) e tem sido atribuída principalmente à cronicidade da doença (Leveille-Webster 2004). Além desse mecanismo, insuficiência hepática decorrente de cirrose pode causar deficiência na síntese de eritropoietinogênio, o que leva à diminuição na formação de eritropoetina e, conseqüentemente, déficit na maturação eritróide (Figuera 2001). Esses dois mecanismos juntos podem, talvez, ser incriminados na patogenia da anemia desses cães, já que outros achados que explicassem a anemia vista em casos de cirrose, como, por exemplo, hemorragia gastrointestinal (Leveille-Webster 2004), não foram evidenciados pela necropsia. Entretanto, redução da vida média eritróide decorrente de hiperesplenismo por hipertensão portal, um mecanismo mais recentemente proposto (Rothuizen & Meyer 2004), não pôde ser descartado.

Avaliando dados de literatura pode-se observar que os níveis séricos ALT em cães com cirrose é um assunto bastante contraditório. Alguns autores (Duncan et al. 1994) afirmam que na maior parte dos casos a determinação resulta em valores que podem ser considerados normais ou abaixo dos limites de referência; outros (Twedt 1985, Johnson 2004) consideram o aumento leve a moderado na atividade sérica dessa enzima como um achado bioquímico bastante prevalente e que apenas alguns cães demonstram níveis dentro dos parâmetros considerados normais. Neste estudo, dos 13 casos em que os valores referentes à ALT contavam dos protocolos, quase a metade demonstrou aumentos leves a moderados. Na outra metade dos casos, os resultados mantiveram-se dentro dos valores considerados fisiológicos. Os maiores aumentos da atividade sérica da ALT são observados na necrose hepatocelular aguda e a magnitude dessa elevação é aproximadamente proporcional ao número de hepatócitos lesados (Leveille-Webster 2004), o que explicaria o fato dessa elevação não ser maior na doença crônica terminal (Duncan

et al. 1994). Segundo estes últimos autores, o fato de haver massa parenquimatosa viável reduzida não permite que ocorra aumento nos valores dessa enzima. Entretanto, conforme se pode observar nesse estudo, houve algum grau de degeneração ou necrose hepatocelular em pelo menos 12 dos 14 fígados reavaliados histologicamente. Dessa forma, independentemente do grau de perda de hepatócitos e fibrose, a quantidade de hepatócitos lesados é suficiente para causar aumento leve a moderado nos níveis séricos da ALT em pelo menos a metade dos casos de cirrose em cães.

Nos 14 cães em que as lesões histológicas foram revistas, a coloração pelo Tricrômico de Masson evidenciou a diferença entre fibrose e condensação do estroma que ocorre pelo desaparecimento massivo de hepatócitos. Além disso, notouse que não há relação linear das intensidades da fibrose ou do tamanho dos nódulos de regeneração (cirrose macronodular ou micronodular) com as outras lesões observadas no fígado nesses 14 casos (degeneração gordurosa, proliferação de ductos biliares, inflamação, bilestase, hemossiderose e necrose aleatória de hepatócitos). Também não houve relação entre a gravidade dos sinais clínicos e o grau de fibrose, pois havia casos em que os sinais clínicos eram graves e a fibrose leve, assim como casos em que os sinais clínicos eram leves e a fibrose acentuada.

A maior parte da literatura não enfatiza as lesões extra-hepáticas observadas em casos de cirrose, mas há descrições de ascite (Grauer & Nichols 1985, Twedt 1985), derivações portossistêmicas (Twedt 1985, Vulgamott 1985), *status spongiosus* (Summers et al. 1995) e úlceras gastroduodenais (Twedt 1985). Todas essas lesões foram observadas neste estudo, mas com prevalências distintas. Ascite, foi a lesão mais freqüentemente anotada nos protocolos de necropsia, enquanto derivações portossistêmicas, *status spongiosus* e úlceras gastroduodenais foram vistas com uma freqüência bem menor.

Outro ponto de discussão refere-se à lesão conhecida como nefrose colêmica ou nefrose biliar. Em veterinária, tais expressões são utilizadas para: 1) definir um quadro clínico caracterizado por oligúria e manifestação laboratorial de insuficiência renal em um paciente com insuficiência hepática (Kelly 1993, Stalker & Hayes 2007) e 2) descrever o aspecto morfológico de rins embebidos por pigmento biliar (Kelly 1993, Stalker & Hayes 2007) que histologicamente apresentam tumefação celular associada ao acúmulo intracelular (Kelly 1993, Confer & Panciera 1998, Newman et al. 2007, Stalker & Hayes 2007) e intratubular desse pigmento (Kelly 1993, Stalker & Hayes 2007). Essa lesão não tem sido relacionada com cirrose em cães, entretanto, necrose tubular aguda associada ao acúmulo excessivo de pigmento biliar foi induzida experimentalmente nessa espécie como modelo para o estudo da síndrome hepatorenal dos humanos (Gönül et al. 2003), uma situação clínica caracterizada por oligúria e azotemia progressiva em decorrência de lesão renal relacionada à insuficiência hepática (Conn 1973, Better & Schrier 1983). Neste estudo, nefrose colêmica foi observada em pelo menos quatro cães, demonstrando que essa lesão pode ocorrer também de forma espontânea em casos de cirrose e talvez ser a causa da chamada "síndrome pseudo-hepatorrenal"

descrita por alguns autores (Grauer & Nichols 1985), entretanto, em nenhum desses quatro casos havia qualquer evidência de uremia à necropsia.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que a cirrose é uma das mais importantes doenças degenerativas que afetam os cães na região de Santa Maria, Rio Grande do Sul, principalmente aqueles de idade avançada. Segundo esses resultados, os sinais clínicos evidenciados nos cães freqüentemente são indicativos da doença e, conseqüentemente, a suspeita clínica é quase sempre fácil de ser estabelecida. Além disso, uma associação de ascite, icterícia e distúrbios neurológicos, observada em 15% dos casos deste estudo, sugeriu fortemente o diagnóstico clínico de cirrose, mostrando que esses três sinais, quando observados concomitantemente em um cão, servem como indicações para se estabelecer o diagnóstico presuntivo. Além disso, uma associação desses sinais com certos resultados de exames laboratoriais (principalmente anemia normocítica normocrômica ou normocítica hipocrômica, leucocitose por neutrofilia com ou sem desvio à direita e valores normais ou levemente aumentados da ALT) pode auxiliar ainda mais no estabelecimento do diagnóstico clínico, que é facilmente confirmado através de biópsia hepática. Entretanto, embora a avaliação histológica seja o método de eleição para o diagnóstico definitivo da cirrose, os achados morfológicos por nós encontrados demonstram que não há relação entre o grau de fibrose ou o tamanho dos nódulos de regeneração (cirrose macronodular ou micronodular) com as outras lesões vistas em casos de cirrose (degeneração gordurosa, proliferação de ductos biliares, inflamação, bilestase, hemossiderose e necrose aleatória de hepatócitos).

REFERÊNCIAS

- Adamus C., Buggin-Daubié M., Izembart A., Sonrier-Pierre C., Guigand L., Masson M.T., André-Fontaine G. & Wyers M. 1997. Chronic hepatitis associated with leptospiral infection in vaccinated beagles. *J. Comp. Pathol.* 117:311-328.
- Anthony P.P., Ishak K.G., Nayak N.C., Poulsen H.E., Scheuer P.J. & Sobin L.H. 1977. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. *Bull. World Health Organ.* 55:521-540.
- Better O.S. & Schrier R.W. 1983. Disturbed volume homeostasis in cirrhosis of the liver. *Kidney Int.* 23:303-311.
- Bishop L., Strandberg J.D., Adams R.J., Brownstein D.G. & Patterson R. 1979. Chronic active hepatitis in dogs associated with leptospirae. *Am. J. Vet. Res.* 40:839-844.
- Bunch S.E. 1993. Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.* 23:659-670.
- Bunch S.E., Baldwin B.H., Hornbuckle W.E. & Tennant B.C. 1984. Compromised hepatic function in dogs treated with anticonvulsant drugs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184:444-448.
- Chouinard L., Martineau D., Forget C. & Girard C. 1998. Use of polymerase chain reaction and immunohistochemistry for detection of canine adenovirus type 1 in formalin-fixed, paraffin-embedded liver of dogs with chronic hepatitis or cirrhosis. *J. Vet. Diagn. Invest.* 10:320-325.
- Confer A.W. & Panciera R.J. 1998. Sistema urinário, p.228-265. In: McGavin M.D. & Carlton W.W. (ed.) *Patologia Veterinária Especial de Thomson.* 2ª ed. Artmed, Porto Alegre. 672p.

- Conn H.O. 1973. A rational approach to the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 65:321-340.
- Crawford J.M. 2000. O fígado e o trato biliar, p.759-808. In: Cotran R.S., Kuman V. & Collins T. (ed.), *Robbins' Patologia Estrutural e Funcional*. 6ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 1250p.
- Crawford M.A., Schall W.D., Jensen R.K. & Tasker J.B. 1985. Chronic active hepatitis in 26 Doberman Pinscher. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187:1343-1350.
- Cullen J.M. 2007. Liver, biliary system, and exocrine pancreas, p.393-461. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th ed. Mosby Elsevier, St Louis, 1476p.
- Culling C.F.A., Allison R.T. & Barr W.T. 1985. *Cellular pathology technique*. 4th ed. Butterworth, London. 642p.
- Dayrell-Hart B., Steinberg S.A., Van Winkle T.J. & Farnback G.C. 1991. Hepatotoxicity of phenobarbital in dog: 18 cases (1985-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199:1060-1066.
- Dial S.M. 1995. Clinicopathologic evaluation of the liver. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 25:257-273.
- Dimski D.S. 1999. Fígado e pâncreas exócrino, p.227-250. In: Goldston R.T. & Hoskins J.D. (ed.), *Geriatría e Gerontologia: cão e gato*. Roca, São Paulo. 551p.
- Duncan J.R., Prasse K.W. & Mahaffey E.A. 1994. Liver, p.130-151. In: Duncan J.R., Prasse K.W. & Mahaffey E.A. (ed.), *Veterinary Laboratory Medicine*. 3rd ed. Iowa State University, Ames. 300p.
- Figuera R.A. 2001. Anemia em Medicina Veterinária. Palotti, Santa Maria. 214p.
- Figuera R.A., Souza T.M., Rodrigues A. & Barros C.S.L. 2006. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. *MEDVEP* 4:139-146.
- Figuera R.A., Souza T.M., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2007. Aspectos epidemiológicos e clinicopatológicos de 72 casos de endocardite valvar em cães. *Clin. Vet.* 12:60-67.
- Gocke D.J., Preising R., Morris T.Q., McKay D.G. & Bradley S.E. 1967. Experimental viral hepatitis in dog: Production of persistent disease in partially immune dogs. *J. Clin. Invest.* 46:1506-1517.
- Gönül R., Bakirel U., Kayar A., Meral Y. & Or M.E. 2003. Hepatorenal syndrome and efficiency of aldosterone receptor blockade on hepatorenal system and systemic hemodynamics in dogs with experimentally hepatic cirrhosis. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.* 27:1423-1431.
- Grauer F.G. & Nichols C.E.R. 1985. Ascites, renal abnormalities, and electrolyte and acid-base disorders associated with liver disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15:197-214.
- Hardy R.M. 1985. Chronic Hepatitis: an emerging syndrome in dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15:135-150.
- Hardy R.M. 1993. Chronic hepatitis in Cocker Spaniel: another syndrome? *Proc. 11th ACVIM Forum*. Washington, DC, p.256-258.
- Haywood S., Rutger H.C. & Christian M.K. 1988. Hepatitis and copper accumulation in Skye Terrier. *Vet. Pathol.* 25:408-414.
- Hess P.R. & Bunch S.E. 1995. Management of portal hypertension and its consequences. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 25:419-435.
- Inkelmann M.A., Rozza D.B., Figuera R.A., Kommers G.D., Graça D.L., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2007. Hepatite infecciosa canina: 62 casos. *Pesq. Vet. Bras.* 27:325-332.
- Jain N.C. 1986. *Schalm's Veterinary Hematology*. 4th ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1221p.
- Jarret W.F.H. & O'Neil B.W. 1985. A new transmissible agent causing acute hepatitis, chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. *Vet. Rec.* 116:629-635.
- Jarret W.F.H., O'Neil B.W. & Lindholm I. 1987. Persistent hepatitis and chronic fibrosis induced by canine acidophil cell hepatitis virus. *Vet. Rec.* 120:234-235.
- Johnson G.F., Zawie D.A., Gilbertson S.R. & Sternlieb I. 1982. Chronic active hepatitis in Doberman Pinscher. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 180:1438-1442.
- Johnson S.E. 2004. Hepatopatas crônicas, p.1369-1417. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (ed.), *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2156p.
- Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. 2000. Sistema digestivo, p.1063-1130. In: Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. (ed.), *Patologia Veterinária*. 6ª ed. Manole, São Paulo. 1415p.
- Kelly W.R. 2007. Liver and biliary system, p.319-406. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.), *Pathology of Domestic Animals*. Vol.2. 4th ed. Academic Press, San Diego. 747p.
- Leveille-Webster C.R. 2004. Diagnóstico laboratorial de doenças hepatobiliares, p.1348-1364. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (ed.), *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2156p.
- MacLachlan N.J. & Cullen J.M. 1998. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino, p.95-131. In: McGavin M.D. & Carlton W.W. (ed.), *Patologia Veterinária Especial de Thomson*. 2ª ed. Artmed, Porto Alegre. 672p.
- Newman S.J., Confer A.W. & Panciera R.J. 2007. Urinary system, p.613-691. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th ed. Mosby Elsevier, St Louis. 1476p.
- Obwolo M.J. & French A. 1988. Hepatic cirrhosis in two young dogs. *Vet. Rec.* 123:231-232.
- Poffenbarger E.M. & Hardy R.M. 1985. Hepatic cirrhosis associated with long-term primidone therapy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 186:978-980.
- Poitout F., Weiss D.J. & Armstrong P.J. 1997. Cell-mediated immune responses to liver membrane protein in canine chronic hepatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 57:169-178.
- Rakish P.M., Prasse K.W., Lukert P.D. & Cornelius L.M. 1986. Immunohistochemical detection of canine adenovirus in paraffin sections of liver. *Vet. Pathol.* 23:478-484.
- Rolfe D.S. & Twedt D.C. 1995. Copper-associated hepatopathies in dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 25:399-417.
- Rothuizen J. & Meyer H.P. 2004. Anamnese, exame físico e sinais da doença hepática, p.1342-1347. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (ed.), *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2156p.
- Scherding R.G. 1985. Acute hepatic failure. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15:119-133.
- Sevelius E. 1995. Diagnosis and prognosis of chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 36:521-528.
- Sevelius E., Andersson M. & Jönsson L. 1994. Hepatic accumulation of alpha-1-antitrypsin in chronic liver disease in the dogs. *J. Comp. Pathol.* 111:401-412.
- Silva M.C., Figuera R.A., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2007. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos de cinomose em cães. *Pesq. Vet. Bras.* 27:215-220.
- Speeti M., Ithantola M. & Westermarck E. 1996. Subclinical versus clinical hepatitis in Doberman: Evaluation of changes in blood parameters. *J. Small Anim. Pract.* 37:465-470.
- Speeti M., Eriksson J., Saari S. & Westermarck E. 1998. Lesions of subclinical Doberman Hepatitis. *Vet. Pathol.* 35:361-369.
- Stalker M.J. & Hayes M.A. 2007. Liver and biliary system, p.297-388. In: Maxie M.G. (ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol.2. 5th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 771p.
- Strombeck D.R., Miller L.M. & Harrold D. 1988. Effects of corticosteroid treatment on survival time in dogs with chronic hepatitis: 151 cases (1977-1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193:1109-1113.
- Summers B.A., Cummings J.F. & Lahunta A. 1995. *Veterinary Neuropathology*. Mosby, St Louis. 527p.
- Taboada J. & Dimski D.S. 1995. Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 25:337-355.
- Tams T.R. 1985. Hepatic encephalopathy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15:177-195.

- Thornburg L.P. 1998. Histomorphologic and immunohistochemical studies of chronic active hepatitis in Doberman Pinscher. *Vet. Pathol.* 35:380-385.
- Thornburg L.P., Shaw D., Dolan M., Raisbeck M., Crawford S., Dennis G.L. & Olwin D.B. 1986. Hereditary copper toxicosis in West Highland White Terrier. *Vet. Pathol.* 23:148-154.
- Thornburg L.P., Rottinghaus G., McGowan M., Kupka K., Crawford S. & Forbes S. 1990. Hepatic copper concentrations in purebred and mixed-breed dogs. *Vet. Pathol.* 27:81-88.
- Thornburg L.P., Rottinghaus G., Dennis G.L. & Crawford S. 1996. The relationship between hepatic copper content and morphologic changes in the liver of West Highland White Terrier. *Vet. Pathol.* 33:656-661.
- Thrall M.A. 2007. *Hematologia e Bioquímica Veterinária*. Roca, São Paulo. 582p.
- Twedt D.C. 1985. Cirrhosis: a consequence of chronic liver disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15:151-176.
- Twedt D.C., Sternlieb I. & Gilbertson S.R. 1979. Clinical, morphologic, and chemical studies on copper toxicosis of Bedlington Terrier. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 175:269-275.
- Vulgamott J.C. 1985. Portosystemic shunts. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15:229-242.
- Watson P.J. 2004. Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the etiology, progression, and treatment. *Vet. J.* 167:228-241.
- Weiss D.J., Armstrong P.J. & Mruthyunjava A. 1995. Anti-liver membrane protein antibodies in dogs with chronic hepatitis. *J. Vet. Intern. Med.* 9:267-271.