



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

**Clínica de animais de companhia. Hepatite crónica associada
ao cobre**

Tatiana Filipa Dias Santos

Orientador(es) | Maria Teresa Oliveira
Aline Sheila Cabrita Pereira
David Orlando Ferreira

Évora 2023





Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

**Clínica de animais de companhia. Hepatite crónica associada
ao cobre**

Tatiana Filipa Dias Santos

Orientador(es) | Maria Teresa Oliveira
Aline Sheila Cabrita Pereira
David Orlando Ferreira

Évora 2023





O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Rita Payan-Carreira (Universidade de Évora)

Vogais | Ana Margarida Leça Jacinto () (Arguente)
Maria Teresa Oliveira (Universidade de Évora) (Orientador)

Agradecimentos

É com um enorme carinho que acabo esta etapa da minha vida, concretizando o primeiro sonho que tive: ser veterinária! Este percurso tornou-se mais fácil com o apoio das pessoas que me rodeiam.

O meu maior agradecimento é para os meus pais. Eles deram-me a oportunidade de escolher aquilo que gostava de estudar, apoiaram-me em todos os meus passos e acreditaram mais em mim, do que eu própria. A ti mãe, que és uma grande mulher, e ensinaste-me a lutar pelos meus objetivos. Obrigada por toda a força que me deste desde que me lembro de ser gente. A ti pai, que me ensinaste a não desistir. Guardo no meu coração o sorriso que tanto te caracterizava e os teus beijinhos antes de ires trabalhar.

Obrigada ao meu irmão, que é o ser humano com o maior coração que conheço na vida e todos os dias me ensina a ser uma pessoa melhor.

Obrigada aos meus avós, Geninha e Tim, que são os meus segundos pais. Criaram-me desde que nasci e continuam a cuidar de mim até hoje incondicionalmente. Foi com a avó Gena que aprendi que os animais são especiais!

Obrigada à professora Teresa pela sua ajuda nesta fase final. O seu perfeccionismo, a sua dedicação e as suas palavras amigas foram essenciais. Obrigada por tudo!

Obrigada à Doutora Sheila Pereira, que me acolheu a mim e a todos os estagiários de braços abertos. A Sheila é um exemplo de humildade, profissionalismo e empatia.

Obrigada ao ASMHV pelos intensos 6 meses de estágio e por me ter incluído na sua equipa. Todos vocês estão no meu coração. Um agradecimento especial à minha enfermeirinha Andreia que foi o meu porto seguro e à Joaquina por ser a minha confidente durante o período de estágio, ambas se tornaram boas amigas. Agradeço ainda à Susana pelo seu apoio incondicional do início ao fim!

Obrigada a todos os meus amigos e colegas que me acompanharam ao longo destes 6 anos. Um agradecimento especial às minhas amigas do coração: Chambel e Mani. A minha Chambel é, sem sombra de dúvidas, a irmã que eu nunca tive. Foi a minha parceira desde o primeiro ano, e será até ao final da minha vida. A minha Mani Mão, que por mais diferenças e desavenças que aparecessem no caminho, continuava do meu lado, sempre com aquele abraço que tanto precisava!

Obrigada à minha colega de casa Inês, por se tornar a minha família durante quase 5 anos. Obrigada por todos os chás, desabafos e gargalhadas!

Obrigada à minha caturra Ally, à minha cadela Fluffy Maria e ao meu gato Benucas, por me mostrarem todos os dias que estou no caminho certo.

*Para o meu velhinho, espero que estejas orgulhoso aí em cima.
Tenho muitas saudades tuas pai, amo-te!*

Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora, sendo baseado no estágio curricular realizado no Anicura Santa Marinha Hospital Veterinário, localizado em Vila Nova de Gaia. Este relatório encontra-se dividido em duas componentes. A primeira refere-se à análise sucinta da casuística acompanhada pela autora. E a segunda componente numa monografia com o tema “Hepatite crónica associada ao cobre”, complementada com um caso clínico que não obteve um diagnóstico definitivo. A hepatite crónica associada ao cobre é uma doença bem estudada na raça *Bedlington Terrier*, no entanto, cães de raça não predisposta podem também desenvolver esta doença. O seu diagnóstico definitivo pode ser desafiante pela fase subclínica existente e a necessidade de realização de biópsia hepática.

Palavras-chave: Hepatite crónica; Cobre; Medicina interna; Terapêutica; Cão

Abstract

Small animal veterinary clinics. Cooper storage hepatopathy.

The current report was carried out within the scope of the conclusion of the master's degree in Veterinary Medicine of the University of Évora, based on the internship held at the Anicura Santa Marinha Hospital Veterinário, located in Vila Nova de Gaia. This report is divided into two components. The first one refers to the brief analysis of the clinical cases accompanied by the author. The second component is a literature review on the theme “Copper hepatic hepatopathy”, complemented with a clinical case that didn't obtain a definitive diagnosis. Copper hepatic hepatopathy is a well-studied disease in the Bedlington Terrier breed, however, non-predisposed breed dogs can also develop this disease. The definitive diagnosis can be challenging due to the existing subclinical phase and the need for a liver biopsy.

Keywords: Chronic hepatitis; Copper; Internal medicine; Therapy; Dog

Índice

Agradecimentos	I
Resumo	IV
Abstract.....	IV
Small animal veterinary clinics. Cooper storage disease.	IV
Índice de gráficos.....	IX
Índice de figuras	XI
Introdução.....	1
1 Relatório descritivo do estágio curricular.....	2
1.1 Anicura Santa Marinha Hospital Veterinário	2
1.2 Descrição da casuística.....	2
1.3 Distribuição da casuística por espécie animal	3
1.4 Distribuição da casuística por área clínica	4
1.5 Medicina Preventiva	5
1.6 Clínica Médica.....	7
1.6.1 Cardiologia	8
1.6.2 Dermatologia	9
1.6.3 Endocrinologia.....	10
1.6.4 Gastroenterologia e Glândulas Anexas.....	11
1.6.5 Hematologia.....	13
1.6.6 Infeciologia.....	13
1.6.7 Nefrologia e Urologia.....	14
1.6.8 Neurologia	15
1.6.9 Odontoestomatologia.....	17
1.6.10 Oftalmologia.....	17
1.6.11 Oncologia.....	18
1.6.12 Ortopedia	19

1.6.13	Pneumologia e Otorrinolaringologia	20
1.6.14	Teriogenologia e Neonatologia	21
1.6.15	Toxicologia.....	21
1.6.16	Traumatologia e Urgências.....	22
1.7	Clínica Cirúrgica.....	23
1.7.1	Cirurgia neurológica	24
1.7.2	Cirurgia odontológica.....	25
1.7.3	Cirurgia ortopédica	25
1.7.4	Cirurgia de tecidos moles	26
1.8	Procedimentos clínicos e exames complementares de diagnóstico.....	27
1.9	Considerações finais da casuística.....	28
2	Hepatite crónica associada ao cobre	29
2.1	Introdução	29
2.2	Anatomofisiologia	30
2.3	Hepatite Crónica	33
2.4	Cobre	34
2.5	Etiologia.....	36
2.5.1	Bedlington terrier.....	37
2.5.2	Labrador Retriever.....	37
2.5.3	Outras raças	38
2.6	Apresentação clínica.....	39
2.7	Diagnóstico	40
2.7.1	Exames Laboratoriais	40
2.7.1.1	ALT e AST	41
2.7.1.2	ALP.....	43
2.7.1.3	GGT	44
2.7.2	Testes de função hepática	45
2.7.2.1	Glucose	45
2.7.2.2	Amónia	45

2.7.2.3	Nitrogénio Ureico Sanguíneo (BUN).....	46
2.7.2.4	Albumina/Globulina.....	47
2.7.2.5	Colesterol.....	48
2.7.2.6	Bilirrubina.....	49
2.7.2.7	Ácidos biliares.....	49
2.7.2.8	Proteínas de Coagulação.....	51
2.7.3	Achados hematológicos.....	51
2.7.4	Urianálise.....	52
2.7.5	Avaliação Fecal.....	52
2.7.6	Imagiologia.....	52
2.7.6.1	Radiografia.....	52
2.7.6.2	Ultrassonografia.....	53
2.7.6.3	Tomografia computadorizada (TC).....	54
2.7.6.4	Ressonância Magnética (RM).....	55
2.7.6.5	Cintigrafia portal com coloide de enxofre ^{99m} Tc.....	55
2.7.6.6	Cintigrafia portal per-retal.....	55
2.7.6.7	Cintigrafia portal trans-esplénica.....	56
2.7.7	Amostragem hepática.....	56
2.7.7.1	Punção aspirativa por agulha fina (PAAF).....	56
2.7.7.2	Biópsia hepática.....	57
2.7.7.2.1	Distribuição histológica do cobre.....	59
2.7.7.2.2	Pontuação histológica de cobre.....	59
2.7.7.2.3	Determinação quantitativa de cobre.....	59
2.7.7.2.4	Estimativa digital de concentrações do cobre.....	60
2.7.8	Biomarcadores.....	60
2.8	Tratamento.....	60
2.8.1	Agentes citoprotetores.....	61
2.8.1.1	S-adenosil metionina (SAME).....	61
2.8.1.2	N-acetilcisteína.....	62
2.8.1.3	Silimarina.....	62
2.8.1.4	Vitamina E.....	63
2.8.1.5	Ácido ursodesoxicólico.....	63

2.8.2	Medicação para tratamento de HAC	64
2.8.2.1	D-penicilamina	64
2.8.2.2	Trientina (2,2,2 – Tetramina)	64
2.8.2.3	Zinco	65
2.8.2.4	Tetratiomolibdato de Amónio	66
2.9	Prognóstico	66
2.10	Complicações.....	66
2.10.1	Hipertensão portal.....	66
2.10.2	Ascite	67
2.10.3	Encefalopatia hepática (EH).....	67
2.10.4	Ulceração gastroduodenal.....	68
2.10.5	Coagulação	68
3	Apresentação do caso clínico	69
3.1	Identificação do animal	69
3.2	Evolução clínica	69
3.3	Discussão	73
	Conclusão	82
	Referências Bibliográficas.....	83
	Anexos	i
	Anexo I. Procedimentos clínicos acompanhados pela estagiária, de acordo com Fi e FR (%) em função da espécie animal.	i
	Anexo II. Exames complementares de diagnóstico acompanhados pela estagiária, de acordo com Fi e FR (%) em função da espécie animal.	ii
	Anexo III. Testes diagnósticos de imagem acompanhados pela estagiária, de acordo com Fi e FR (%) em função da espécie animal.	iii

Índice de gráficos

Gráfico 1. Frequência relativa expressa em percentagem das espécies contempladas na casuística (Fi=1839).	4
Gráfico 2. Distribuição da casuística pela espécie animal e pela área clínica de acordo com a frequência absoluta.	5
Gráfico 3. Distribuição da casuística pertencente à Clínica Médica pela espécie animal e pela especialidade de acordo com a frequência absoluta.....	8
Gráfico 4. Distribuição da casuística pertencente à Clínica Cirúrgica pela espécie animal e pela área cirúrgica de acordo com a frequência absoluta.	24

Índice de tabelas

Tabela 1. Distribuição da casuística pela espécie animal e pela área clínica de acordo com a frequência absoluta e frequência relativa em percentagem.	4
Tabela 2. Distribuição da casuística pertencente à especialidade Medicina Preventiva por espécie animal e por procedimento realizado de acordo com a frequência absoluta e frequência relativa em percentagem.	6
Tabela 3. Distribuição da casuística pertencente à especialidade Clínica Médica por espécie animal e por especialidade de acordo com a frequência absoluta e frequência relativa em percentagem.	7
Tabela 4. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de cardiologia de acordo a frequência absoluta e frequência relativa em percentagem	9
Tabela 5. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de dermatologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	9
Tabela 6. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de endocrinologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	11
Tabela 7. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de gastroenterologia e glândulas anexas de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	12

Tabela 8. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de hematologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	13
Tabela 9. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de infeciologia de acordo com frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.	14
Tabela 10. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de nefrologia e urologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.	15
Tabela 11. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de neurologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	16
Tabela 12. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de odontoestomatologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.	17
Tabela 13. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de oftalmologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	18
Tabela 14. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de oncologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	18
Tabela 15. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de ortopedia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	19
Tabela 16. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de pneumologia e otorrinolaringologia de acordo a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	20
Tabela 17. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de teriogenologia e neonatologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	21
Tabela 18. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de toxicologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	22
Tabela 19. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de traumatologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	22
Tabela 20. Distribuição da casuística pertencente à Clínica Cirúrgica pela área cirúrgica e pela espécie animal de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	23
Tabela 21. Distribuição da casuística pertencente à neurocirurgia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.	25

Tabela 22. Distribuição da casuística pertencente à cirurgia odontológica de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.	25
Tabela 23. Distribuição da casuística pertencente à cirurgia ortopédica de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.	26
Tabela 24. Distribuição da casuística pertencente à cirurgia de tecidos moles de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.....	27
Tabela 25. Causas que provocam aumento da atividade das enzimas hepáticas na ausência de doença hepatobiliar primária.....	41
Tabela 26. Hemograma realizado no ASMHV em agosto de 2020	70
Tabela 27. Análises bioquímicas realizadas no ASMHV em agosto de 2020.....	70
Tabela 28. Análise de urina realizada no ASMHV em outubro de 2020.	71
Tabela 29. Análise bioquímica realizada no laboratório veterinário INNO (Braga) em novembro de 2020.	72

Índice de figuras

Figura 1. Vasculatura abdominal do cão. Legenda: D – Ramo portal direito; E - Ramo portal esquerdo; AC- Artéria celíaca; AMC- Artéria mesentérica cranial; AH- Artéria hepática; VMcr- Veia mesentérica cranial; VMca- Veia mesentérica caudal. (Adaptado de Szatmári e Rothuizent, 2006).....	31
Figura 2. Conceito de ácino hepático de Rappaport. Neste modelo, o centro é o eixo onde passam as ramificações terminais da artéria hepática, veia portal e ducto biliar (zona um) enquanto a veia central se localiza nos extremos do ácino (zona três), e no meio das duas zonas, encontra-se a zona dois (Adaptado de Zachary, 2017).....	33

Lista de siglas e abreviaturas

ASMHV –Anicura Santa Marina

Hospital Veterinário

TC- tomografia computadorizada

FR- frequência relativa

Fi- frequência absoluta

DAPP- dermatite alérgica à picada da pulga

IBD- doença inflamatória intestinal

CID- coagulação intravascular disseminada

PIF- peritonite infecciosa felina

FIV- vírus da imunodeficiência felina

FeLV- vírus da leucemia felina

TPLO- osteotomia de nivelamento do *plateau* tibial

WSAVA- *World Small Animal Veterinary Association*

HC- hepatite crónica

HAC- hepatite crónica associada ao cobre

EUA- Estados Unidos da América

ALT- alanina aminotransferase

AST- aspartato aminotransferase

ALP- fosfatase alcalina

GGT- gama-glutamil transferase

CK- creatina quinase

BUN- nitrogénio ureico sanguíneo

PU/PD- poliúria/polidipsia

RM- ressonância magnética

PAAF- punção aspirativa por agulha fina

SAMe- S-adenosil metionina

PO- *per os*

IV- intravenoso

UI- unidades internacionais

TM- tetratiomolibdato de amónio

TP- tempo de protrombina

TTPa- tempo de tromboplastina parcial ativado

EH- encefalopatia hepática

Rpm- respirações por minuto

Bpm- batimentos por minuto

TRPC- tempo de repleção da prega cutânea

SID- uma vez por dia

BID- duas vezes por dia

TID- três vezes por dia

QID- quatro vezes por dia

Introdução

O presente relatório tem como objetivo descrever as atividades acompanhadas e efetuadas pela autora durante o seu estágio curricular, correspondente à conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora.

O referido estágio curricular foi realizado no Anicura Santa Marinha Hospital Veterinário, sob orientação interna da Professora Doutora Teresa Oliveira e orientação externa da Doutora Sheila Pereira, com uma duração de seis meses, e, permitiu à autora consolidar os conhecimentos anteriormente adquiridos, assim como desenvolver e ampliar a sua experiência profissional. Foi também fundamental na promoção de uma maior segurança e confiança no desempenho das funções a nível profissional, assim como na atuação de forma mais consciente consoante a natureza da afeção em causa.

O conteúdo do relatório encontra-se dividido em três componentes distintas. A primeira tem por base a análise da casuística acompanhada, a qual se encontra organizada por área de especialidade clínica, afeção e espécie animal, assim como a descrição dos procedimentos médicos, testes diagnósticos de imagem e exames complementares de diagnóstico. A segunda componente consiste na revisão bibliográfica sobre a “Hepatite Crónica associada ao Cobre”, um tema que reflete o interesse em Medicina Interna por parte da autora. No seguimento deste tema será apresentado um caso clínico com posterior discussão do mesmo.

1 Relatório descritivo do estágio curricular

1.1 Anicura Santa Marinha Hospital Veterinário

O Anicura Santa Marinha Hospital Veterinário (ASMHV) localizado em Vila Nova de Gaia, foi inaugurado em 2008. Atualmente apresenta um amplo corpo clínico com aproximadamente 60 profissionais, incluindo médicos veterinários, enfermeiros, auxiliares, rececionistas e uma equipa dedicada às áreas de gestão, marketing e recursos humanos, trabalhando em conjunto para um objetivo comum: disponibilizar o melhor atendimento e tratamento a todos os animais e aos seus tutores. O ASMHV oferece atendimento 24 horas. O período de consultas por marcação ou por ordem de chegada é de segunda a sábado, das 9h às 21h. Os serviços de urgência estão disponíveis de segunda a sábado das 21h às 9h, domingos e feriados.

As áreas clínicas disponibilizadas pelo ASMHV são Medicina Preventiva, Medicina Interna, Cardiologia, Oncologia, Oftalmologia, Dermatologia, Neurologia, Urgências e Cuidados Intensivos, Imagiologia, Reprodução e Obstetrícia, Cirurgia de Tecidos Moles, Cirurgia Ortopédica e Medicina de Animais Exóticos.

As instalações são compostas por duas salas de espera, uma delas dedicada exclusivamente a gatos, seis consultórios, um dos quais equipado com ecografia, e duas salas de visita, para que os tutores tenham oportunidade de visitar os seus animais quando estes se encontram internados. Dispõe de cinco zonas de internamento: cuidados intensivos, cães, gatos, doenças infetocontagiosas e maternidade. Inclui uma sala para tomografia computadorizada (TC), outra para radiografia e ainda um laboratório. Possui duas salas de cirurgia, uma dedicada a cirurgias de tecidos moles e outra dedicada a ortopedia e neurocirurgia, assim como uma zona de preparação cirúrgica dos animais e outra zona dedicada à esterilização dos materiais.

O ASMHV dispõe do sistema de gestão veterinária OranGest VET®, o que facilita o acesso aos dados do doente e do tutor, e do histórico clínico precedente.

1.2 Descrição da casuística

O estágio teve início no dia 6 de setembro de 2021 e terminou no dia 6 de março de 2022. A presente análise da casuística traduz-se numa análise estatística de casos clínicos observados pela autora no decorrer do seu estágio curricular.

A estagiária realizou diferentes turnos, de modo a conhecer e vivenciar a rotina hospitalar dos médicos veterinários do ASMHV. Em horário diurno, os turnos podiam ser das 9 às 17 horas, das 13 às 21 horas ou das 16 às 24 horas. Em horário noturno, o turno iniciava-se às 24 horas e terminava às 9 horas. Os turnos foram distribuídos por diferentes áreas: Medicina Interna, Urgências, Imagiologia e Cirurgia. Assim, é de frisar que a casuística representada neste relatório não é representativa da casuística real do hospital, mas da que a autora acompanhou durante os seus turnos.

Os casos observados foram divididos pelas áreas clínicas de Medicina Preventiva, Clínica Médica e Clínica Cirúrgica em gráficos e tabelas. Foram posteriormente organizados de acordo com a frequência absoluta relativa à espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi), frequência relativa em percentagem (FR (%)) e o número total de casos acompanhados (1839). De seguida, foi realizada uma análise estatística mais pormenorizada de cada área clínica e dos exames complementares de diagnóstico e procedimentos médicos efetuados. É de destacar que a totalidade de casos não corresponde ao número de animais considerados, uma vez que os valores tabelados não tomam em consideração os animais em si, mas sim as afeções e os procedimentos que foram observadas e realizados em cada animal. Assim sendo, o mesmo animal pode apresentar diferentes patologias, e por esse motivo, pode ter sido contabilizado mais do que uma vez.

1.3 Distribuição da casuística por espécie animal

Pela análise do Gráfico 1, a espécie canina (*Canis lupus familiaris*) apresenta uma frequência relativa de 61,72%, sendo superior às outras espécies contempladas nesta análise estatística. Segue-se a espécie felina (*Felis silvestris catus*) que apresentou uma frequência relativa de 35,56%. A casuística em animais exóticos correspondeu apenas a 2,72% do total de casos acompanhados. As espécies exóticas acompanhadas incluíram coelhos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*), porquinhos-da-índia (*Cavia porcellus*), caturras (*Nymphicus hollandicus*), um papagaio cinzento (*Psittacus erithacus*) e uma arara-canindé (*Ara ararauna*).

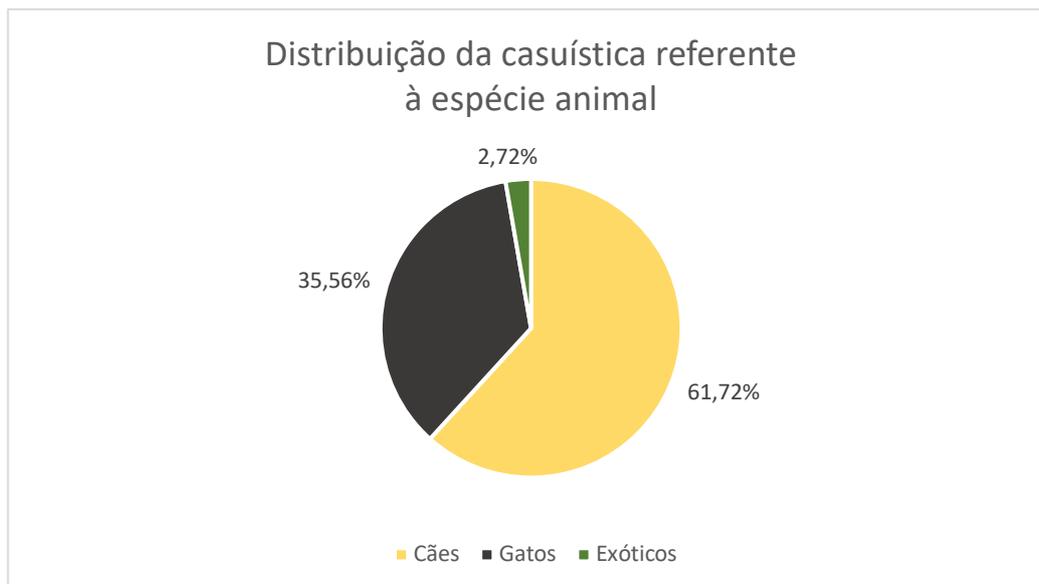


Gráfico 1. Frequência relativa expressa em porcentagem das espécies contempladas na casuística (Fi=1839).

1.4 Distribuição da casuística por área clínica

Os casos assistidos pela estagiária estão divididos nas áreas de Medicina Preventiva, Clínica Médica e Clínica Cirúrgica, de acordo com o exposto na Tabela 1. O Gráfico 2 apresenta de forma mais objetiva a distribuição dos casos, ilustrando ainda a distribuição da casuística em cada área clínica por espécie animal. A Clínica Médica foi a área com maior representatividade, apresentando uma frequência relativa percentual de 72,97%. De seguida, a Medicina Preventiva apresentou 16,91% dos casos, e posteriormente, a Clínica Cirúrgica com 10,11%. É ainda possível concluir que a espécie canina apresentou maior evidência nas três áreas referidas anteriormente.

Tabela 1. Distribuição da casuística pela espécie animal e pela área clínica de acordo com a frequência absoluta e frequência relativa em porcentagem.

ÁREAS CLÍNICAS	Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)
Medicina Preventiva	164	118	29	311	16,91
Clínica Médica	842	483	17	1342	72,97
Clínica Cirúrgica	129	53	4	186	10,11
Total	1135	654	50	1839	100

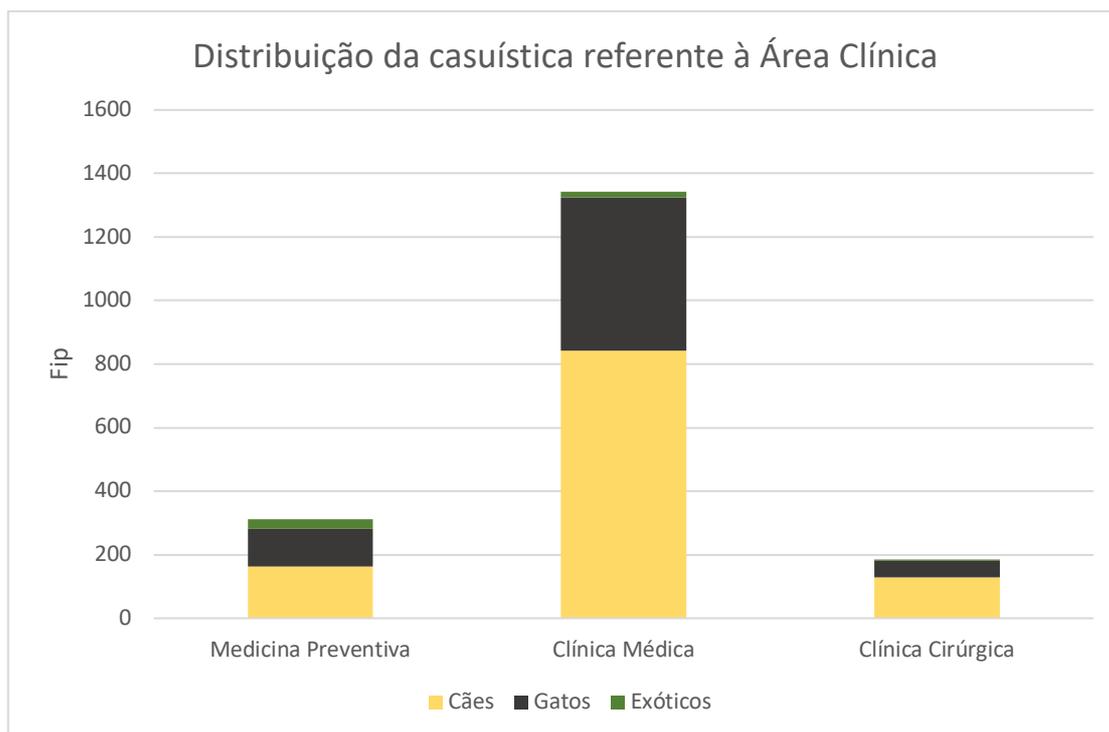


Gráfico 2. Distribuição da casuística pela espécie animal e pela área clínica de acordo com a frequência absoluta.

Esta distribuição de casos pode ser explicada pelos turnos que a estagiária realizou. Foram realizados mais turnos na área de Medicina Interna, e, por conseguinte, acompanhados mais casos referentes a esta área. Por questões de rotatividade de horário, a área de Clínica Cirúrgica foi a que apresentou menos turnos. Por outro lado, os casos reportados na área de Medicina Preventiva, foram recolhidos durante os turnos em consultas clínicas, e na grande maioria das consultas observadas pela estagiária não foram incluídos casos de Medicina Preventiva.

1.5 Medicina Preventiva

O conceito de “Uma só saúde” (*One Health*) está cada vez mais presente no dia a dia dos médicos veterinários, com o objetivo de combater zoonoses, resistência aos antimicrobianos e garantir a segurança alimentar. Deste modo, esta área da medicina é considerada um pilar com extrema importância na prática clínica, estando o médico veterinário responsável pela realização de um plano preventivo direcionado para cada animal, onde consta uma nutrição adequada, um plano de vacinação e desparasitação regular, que tem em conta a sua localização geográfica.

A área da Medicina Preventiva compreende os seguintes procedimentos: vacinação, identificação eletrónica através da colocação de um transponder, desparasitação interna e externa e emissão de passaporte, tal como exposto na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição da casuística pertencente à especialidade Medicina Preventiva por espécie animal e por procedimento realizado de acordo com a frequência absoluta e frequência relativa em percentagem.

MEDICINA PREVENTIVA	Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)	
Vacinação	64	45	7	116	37,30	
Identificação eletrónica	43	12	0	55	17,68	
Desparasitação	Interna	26	35	10	71	22,83
	Externa	19	26	12	57	18,33
Passaporte	12	0	0	12	3,86	
Total	164	118	29	311	100	

A vacinação foi o ato médico mais acompanhado durante as consultas desta área clínica, apresentando uma frequência relativa percentual de 37,30%, o que demonstra uma crescente consciencialização da sua importância pela parte dos tutores. Com a vacinação é possível a prevenção não só de doenças infecciosas em animais, mas também das zoonoses.

A desparasitação interna (22,83%) foi realizada com maior frequência do que a externa (18,33%), no entanto, são ambas recomendadas, porque previnem ou resolvem parasitoses com impacto na saúde animal.

A identificação eletrónica é obrigatória para cães, gatos e furões de acordo com o Decreto-Lei 82/2019 de 27 de junho, e, apresentou uma frequência relativa percentual de 17,68% neste relatório (Decreto-Lei 82/2019 de 27 de junho do Diário da República, 2019). O transponder deve ser colocado por via subcutânea no lado esquerdo do pescoço. Os animais são então registados no Sistema de Informação dos Animais de Companhia (SIAC), onde são introduzidas as informações do animal e do respetivo tutor.

A emissão do passaporte é necessária para que o animal (cão, gato ou furão) consiga circular fora de Portugal. Este procedimento foi apenas realizado na espécie canina, com uma frequência relativa percentual de 3,86%.

1.6 Clínica Médica

A Clínica Médica encontra-se dividida em 16 especialidades ordenadas alfabeticamente na Tabela 3, as quais serão abordadas individualmente *a posteriori*.

Tabela 3. Distribuição da casuística pertencente à especialidade Clínica Médica por espécie animal e por especialidade de acordo com a frequência absoluta e frequência relativa em percentagem.

CLÍNICA MÉDICA	Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)
Cardiologia	16	17	0	33	2,46
Dermatologia	123	18	0	141	10,51
Endocrinologia	49	21	0	70	5,22
Gastroenterologia e Glândulas Anexas	155	66	16	237	17,66
Hematologia	4	2	0	6	0,45
Infeciologia	44	112	0	156	11,62
Nefrologia e Urologia	106	150	1	257	19,15
Neurologia	102	5	0	107	7,97
Odontoestomatologia	31	44	0	75	5,59
Oftalmologia	35	3	0	38	2,83
Oncologia	40	10	0	50	3,73
Ortopedia	19	6	0	25	1,86
Pneumologia e Otorrinolaringologia	59	20	0	79	5,89
Teriogenologia e Neonatologia	43	1	0	44	3,28
Toxicologia	6	1	0	7	0,52
Traumatologia e Urgências	10	7	0	17	1,27
Total	842	483	17	1342	100

A análise da Tabela 3 indica que Nefrologia e Urologia foi a especialidade que obteve maior representatividade, obtendo uma frequência relativa percentual 19,15 % dos casos observados, seguindo-se a especialidade Gastroenterologia e Glândulas anexas (17,66%). Por outro lado, a especialidade que apresentou menor número de casos acompanhados pela estagiária foi Hematologia (0,45%). A espécie canina apresentou maior destaque em todas as especialidades, com exceção de Cardiologia, Infeciologia, Nefrologia e Odontoestomatologia, onde os felinos lideraram o número de casos. Apenas as áreas de Gastroenterologia e Nefrologia apresentaram casos com animais exóticos. No

Gráfico 3 encontra-se a representação gráfica da distribuição das diferentes especialidades.

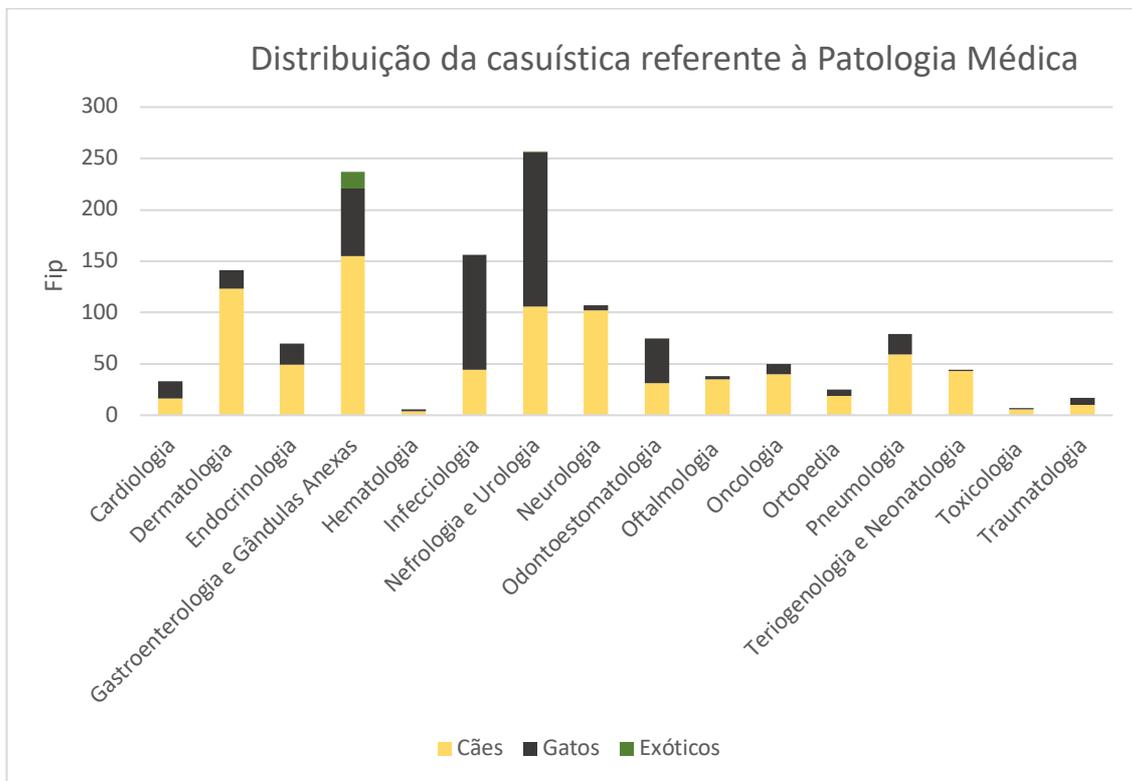


Gráfico 3. Distribuição da casuística pertencente à Clínica Médica pela espécie animal e pela especialidade de acordo com a frequência absoluta.

1.6.1 Cardiologia

A cardiologia é a especialidade responsável pelo diagnóstico e tratamento de doenças relacionadas com o coração e sistema cardiovascular. No decorrer do tempo de estágio da autora, o ASMHV apresentava uma médica veterinária responsável pela especialidade de cardiologia, sendo que três médicas iniciaram a sua formação na mesma área no final do tempo de estágio. Desta maneira, os casos acompanhados dentro desta especialidade não foram muitos. No entanto, foram descritos 33 casos clínicos (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de cardiologia de acordo a frequência absoluta e frequência relativa em percentagem

CARDIOLOGIA		Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Cardiomiopatia	Dilatada	4	0	4	12,12
	Hipertrófica	0	5	5	15,15
	Restritiva	0	1	1	3,03
Dilatação atrial		4	3	7	21,21
Doença mixomatosa da válvula mitral	degenerativa	4	0	4	12,12
Insuficiência congestiva	cardíaca	4	2	6	18,18
Tromboembolismo aórtico		0	6	6	18,18
Total		16	17	33	100

Pela análise da Tabela 4, a dilatação atrial foi a afeção com maior ênfase nesta especialidade, a qual apresenta uma frequência relativa de 21,21%, e esteve presente na espécie canina (Fip = 4) e na espécie felina (Fip = 3). Por outro lado, a afeção com menor ênfase foi a cardiomiopatia restritiva (3,03%), havendo apenas um caso na espécie felina.

1.6.2 Dermatologia

A dermatologia é a especialidade que se encarrega das afeções relacionadas com a pele, e representou 10,51% da casuística total da clínica médica. O estabelecimento de diagnóstico nesta especialidade é um desafio porque os sinais clínicos nas diferentes afeções são muito semelhantes.

Tabela 5. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de dermatologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

DERMATOLOGIA		Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Abscesso subcutâneo		3	1	4	2,84
Adenite sebácea		1	0	1	0,71
Angioedema	Reação vacinal	2	0	2	1,42
	Picada de abelha	1	0	1	0,71
Atopia		18	0	18	12,77
Dermatite alérgica	à picada de pulga (DAPP)	11	0	11	7,80
	Reação adversa ao alimento	1	0	1	0,71
	por contacto	2	0	2	1,42
Dermatite acral por lambedura		5	0	5	3,55

(Continuação da Tabela 5)

Fístula subcutânea por corpo estranho		1	0	1	0,71
Impactação das glândulas perianais		17	0	17	12,06
Laceração cutânea		9	2	11	7,80
Otite	Externa	32	6	38	26,95
	Média	2	1	3	2,13
Otohematoma		6	0	6	4,26
Piodermatite profunda		7	0	7	4,96
Pododermatite piogranulomatosa		5	0	5	3,55
Pólipo	Auricular	0	2	2	1,42
	Nasofaríngeo	0	6	6	4,26
Total		123	18	141	100

A partir da Tabela 5, destaca-se a otite externa, com uma frequência relativa percentual de 26,95 %, sendo a afeção dermatológica mais observada pela autora, com 32 ocorrências em cães e seis em gatos. A dermatite atópica (12,77%) e a impactação das glândulas anais (12,06%) foram afeções que também apresentaram grande representatividade nesta especialidade, sobretudo em cães. Em relação aos gatos, os pólipos auriculares (Fip =2) e nasofaríngeos (Fip = 6) também mostraram alguma relevância. As afeções mais raras foram a adenite sebácea, angioedema por picada de abelha, reação adversa ao alimento e fístula subcutânea por corpo estranho, todas com uma frequência relativa de 0,71%.

1.6.3 Endocrinologia

A endocrinologia é uma especialidade de extrema importância em medicina veterinária, tendo sido acompanhados 70 casos desta especialidade, durante o período de estágio da autora. Segundo a Tabela 6, a diabetes *mellitus* foi a endocrinopatia mais frequente com uma frequência relativa de 32,86 %, apresentando oito casos em gatos e 15 em cães. Em cães, a afeção mais acompanhada foi o hiperadrenocorticismismo (Fip = 18), que assumiu uma preponderância de 25,71%. Em gatos, o hipertiroidismo (Fip = 11) foi a endocrinopatia mais relevante. Por outro lado, o hipotiroidismo foi a afeção com menos casos, apresentando uma frequência relativa de 8,57% e foi apenas registrado na espécie canina.

Tabela 6. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de endocrinologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

ENDOCRINOLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR(%)
Diabetes cetoacidótica	6	2	8	11,43
Diabetes <i>mellitus</i>	15	8	23	32,86
Hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing)	18	0	18	25,71
Hipertiroidismo	0	11	11	15,71
Hipoadrenocorticismo (Síndrome de Addison)	4	0	4	5,71
Hipotiroidismo	6	0	6	8,57
Total	49	21	70	100

1.6.4 Gastroenterologia e Glândulas Anexas

Como referido anteriormente, a gastroenterologia e glândulas anexas foi a segunda especialidade mais acompanhada pela autora na duração do período de estágio. Esta especialidade compreende 237 casos de um total de 1342 casos recolhidos, representando 17,66% da casuística da clínica médica.

Nesta especialidade são estudadas as afeções relacionadas com o trato digestivo, o qual é constituído por: cavidade oral, faringe, esófago, estômago, duodeno, jejuno, íleo, ceco, cólon, reto e ânus, assim como as suas glândulas anexas: fígado, vesícula biliar, pâncreas e glândulas anais. Anorexia, prostração, vômitos e diarreia são os sinais clínicos reportados com maior frequência pelos tutores. Como são sinais pouco específicos, é necessário a obtenção de anamnese detalhada, assim como a realização de exames complementares, de modo a obter um diagnóstico definitivo.

Tabela 7. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de gastroenterologia e glândulas anexas de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

GASTROENTEROLOGIA e GLÂNDULAS ANEXAS		Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR
Colecistite		4	0	0	4	1,69
Colelitíase		2	0	0	2	0,84
Colite		8	0	0	1	0,42
Corpo estranho	esofágico	1	0	0	1	3,38
	gástrico	2	0	0	2	0,84
	intestinal	6	3	0	9	3,80
Dilatação gástrica		3	0	0	3	1,27
Enteropatia crónica canina		16	4	0	20	8,44
Estase gastrointestinal		0	0	16	16	6,75
Enterite aguda		4	0	0	4	1,69
Fecaloma		8	0	0	8	3,38
Fístula dos sacos anais		6	1	0	7	2,95
Gastroenterite	aguda	23	11	0	34	14,35
	inespecífica					
	hemorrágica	22	0	0	22	9,28
	indiscrição alimentar	8	0	0	8	3,38
Hepatite	aguda	1	0	0	1	0,42
	crónica	2	0	0	2	0,84
Hérnia umbilical		1	0	0	1	0,42
Ileus funcional		1	1	0	2	0,84
Insuficiência pancreática exócrina		5	0	0	5	2,11
Linfangiectasia intestinal		1	0	0	1	0,42
Lipidose hepática		0	23	0	23	9,70
Megaesófago		2	0	0	2	0,84
Mucocelo biliar		2	0	0	2	0,84
Pancreatite		13	17	0	30	12,66
Peritonite		11	4	0	15	6,33
Prolapso retal		3	1	0	4	1,69
<i>Shunt</i> portossistémico		0	1	0	1	0,42
Total		155	66	16	237	100

Pela observação da Tabela 7 pode concluir-se que a gastroenterite aguda inespecífica foi a afeção observada com maior frequência, com uma frequência relativa de 14,35%, e sendo a afeção com mais casos na espécie canina (Fip=23). Segue-se a pancreatite (12,66%) que apresenta 13 casos em cães e 17 em gatos.

Para além da gastroenterite aguda inespecífica, a enteropatia crónica canina (Fip=16) e a gastroenterite hemorrágica (Fip=22) assumem grande relevância na espécie

canina. Na espécie felina, a lipidose hepática foi a afeção mais vezes diagnosticada, apresentando 23 casos e representando 9,70% dos casos de gastroenterologia.

A estase gastrointestinal, característica dos pequenos mamíferos, foi a única afeção gastrointestinal presente em animais exóticos (Fip =16), representando 6,75% da especialidade de gastroenterologia.

1.6.5 Hematologia

A hematologia é a especialidade médica responsável pelo estudo de todas as afeções sanguíneas. No âmbito do estágio curricular, a autora presenciou exclusivamente seis casos de hematologia (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de hematologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

HEMATOLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Anemia hemolítica imunomediada	3	1	4	66,67
Coagulação Intravascular Disseminada (CID)	1	1	2	33,33
Total	4	2	6	100

Depreende-se da análise da Tabela 8 que a anemia hemolítica imunomediada foi a afeção mais usual na referida especialidade. Apresentou uma frequência relativa de 66,67% e conta com um caso clínico na espécie felina e três na espécie canina. A coagulação intravascular disseminada (33,33%) foi a outra afeção acompanhada na referida especialidade, e apenas se observaram dois casos, um em cão e outro em gato.

1.6.6 Infeciologia

A especialidade de infeciologia assume uma enorme importância em medicina veterinária pois algumas das afeções pertencentes a este grupo são zoonoses. Os doentes que sofriam destas afeções eram normalmente animais com acesso ao exterior e/ou com convivência com outros animais.

Tabela 9. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de infeciologia de acordo com frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

INFECIOLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Calicivirose	0	11	11	7,05
Coriza	0	19	19	12,18
Coronavirose	5	0	5	3,21
Laringotraqueíte canina	7	0	7	4,49
Leptospirose	2	0	2	1,28
Panleucopénia	0	23	23	14,74
Parvovirose	30	0	30	19,23
Peritonite Infeciosa Felina (PIF)	0	2	2	1,28
Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV)	0	32	32	20,51
Vírus da Leucemia Felina (FeLV)	0	25	25	16,03
Total	44	112	156	100

A análise da Tabela 9 mostra que os gatos têm maior representatividade nesta especialidade, com 112 dos 156 casos contabilizados. A doença mais representativa de entre as demais foi o FIV com uma frequência relativa de 20,51%. Segue-se a parvovirose em cães, que assume uma frequência relativa de 19,23%. Em gatos, outras afeções preponderantes foram a panleucopénia (Fip= 23) e o FeLV (Fip= 25).

1.6.7 Nefrologia e Urologia

Na especialidade de nefrologia e urologia agrupam-se as afeções do trato urinário (rins, ureteres, bexiga e uretra). Foi a especialidade com maior frequência na clínica médica, contando com uma frequência relativa de 19,15%, o que demonstra que é uma especialidade bastante frequente na prática clínica. A Tabela 10 reúne uma análise estatística das afeções de nefrologia e urologia.

Tabela 10. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de nefrologia e urologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

NEFROLOGIA e UROLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)
Atrofia renal unilateral	3	0	0	3	1,17
Cistite idiopática felina	0	25	0	25	9,73
Doença renal aguda	9	12	0	21	8,17
renal crónica	12	15	0	27	10,51
Doença do trato urinário inferior felina	0	27	0	27	10,51
Hidronefrose	16	4	0	20	7,78
Incontinência urinária	12	0	0	12	4,67
Infeção do trato urinário	5	24	0	29	11,28
Nefrocalcinose	7	10	0	17	6,61
Glomerulonefrite	15	10	0	25	9,73
Quisto renal	6	0	0	6	2,33
Rins poliquísticos	17	2	0	19	7,39
Urolitíase	4	21	1	26	10,12
Total	106	150	1	257	100

Segundo a análise estatística exposta, as afeções que contam com um maior número de casos incluem a infeção do trato urinário (11,28%), a doença renal crónica e a doença do trato urinário inferior felina, ambas com uma frequência relativa de 10,51% e a urolitíase (10,12%). A espécie felina apresenta destaque nesta especialidade, apresentando 150 dos 257 casos recolhidos.

No que diz respeito aos cães, a hidronefrose (Fip = 16), a glomerulonefrite (Fip=15) e os rins poliquísticos (Fip=17) foram as afeções onde se verificaram mais casos. Em relação aos gatos, a cistite idiopática felina foi a segunda afeção mais usual, registando um total de 25 casos. Os animais exóticos apresentam apenas um caso de urolitíase descrito neste relatório.

1.6.8 Neurologia

No contexto da especialidade de neurologia, que representa 7,97% da área da clínica médica, a autora observou 107 casos clínicos. A espécie canina apresenta uma prevalência notória nesta especialidade, com 102 dos 107 casos tabelados, comparativamente à espécie felina (Tabela 11).

Tabela 11. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de neurologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

NEUROLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Ataxia cerebelar	7	0	7	6,54
Convulsões pontuais	21	0	21	19,63
Encefalopatia hepática	1	0	1	0,93
Epilepsia idiopática	28	0	28	26,17
Hérnia do cervical	15	0	15	14,02
disco toracolombar	8	0	8	7,48
intervertebral				
Hidrocefalia	5	1	6	5,61
Meningite bacteriana	1	0	1	0,93
Síndrome de <i>Horner</i>	0	4	4	3,74
Síndrome vestibular	3	0	3	2,80
Síndrome da cauda equina	4	0	4	3,74
Síndrome vestibular geriátrico idiopático canino	5	0	5	4,67
Subluxação atlantoaxial	1	0	1	0,93
Traumatismo cranioencefálico	3	0	3	2,80
Total	102	5	107	100

Perante a análise da Tabela 11, infere-se que a epilepsia idiopática foi a afeção mais prevalente, apresentando uma frequência relativa de 26,17%, a qual é seguida pelas convulsões pontuais (19,63%). O diagnóstico de epilepsia foi realizado, na grande maioria dos casos clínicos, através de diagnóstico de exclusão e, por este motivo, classificada como epilepsia idiopática. As convulsões pontuais são referentes a animais que se apresentaram no hospital por um único episódio convulsivo e não foi efetuada a pesquisa do diagnóstico.

As afeções menos observadas na especialidade foram a encefalopatia hepática, meningite bacteriana e subluxação atlantoaxial, todas com um caso reportado na espécie canina e apresentando uma frequência relativa de 0,93%.

No que diz respeito à espécie felina, foi acompanhado 1 caso de hidrocefalia e 4 casos de síndrome de *Horner*.

1.6.9 Odontoestomatologia

A especialidade de Odontoestomatologia inclui as afeções da cavidade oral e das suas estruturas. A Tabela 12 salienta um total de 75 casos, sendo que 44 foram em gatos e 31 em cães.

Tabela 12. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de odontoestomatologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

ODONTOESTOMATOLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Complexo Gengivite Estomatite Crónica Felina	0	23	23	30,67
Corpo estranho intraoral	3	0	3	4,00
Doença periodontal	17	13	30	40,00
Fibromas odontogénicos periféricos	3	0	3	4,00
Fenda palatina	1	0	1	1,33
Fratura dentária	1	0	1	1,33
Gengivite	6	8	14	18,67
Total	31	44	75	100

De acordo com a Tabela 12, a doença periodontal assumiu maior representatividade, apresentando uma frequência relativa de 40% em cães e em gatos. Seguindo-se o complexo gengivite estomatite crónica felina, com uma frequência relativa de 30,67%, acompanhado apenas em gatos. De outra maneira, as afeções menos comuns foram a fenda palatina e a fratura dentária, ambas com apenas um caso registado na espécie canina.

1.6.10 Oftalmologia

A especialidade de oftalmologia dedica-se ao estudo e tratamentos das afeções oculares. Foram acompanhados 38 casos, sendo a espécie canina a que assume maior casuística. As afeções desta especialidade encontram-se especificados na Tabela 13.

Tabela 13. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de oftalmologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em porcentagem.

OFTALMOLOGIA		Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Conjuntivite		7	3	10	26,32
Entrópion		5	0	5	13,16
Protusão da terceira pálpebra		4	0	4	10,53
Queratoconjuntivite seca		6	0	6	15,79
Úlcera	corneana	12	0	12	31,58
	indolente	1	0	1	2,63
Total		35	3	38	100

De acordo com a Tabela 13, a úlcera corneana assumiu uma frequência relativa de 31,58%, sendo a afeição que apresentou maior número de casos observados. Esta afeição foi acompanhada apenas na espécie canina. Segue-se a conjuntivite (FR= 26,32%), a qual apresenta sete casos descritos em cães e três em gatos. A afeição observada com menos frequência foi a úlcera indolente, que apresentou apenas um caso descrito na espécie canina.

1.6.11 Oncologia

A especialidade de oncologia estuda os processos neoplásicos, assim como o seu tratamento. As neoplasias são afeições cada vez mais observadas e diagnosticadas na prática clínica de animais de companhia.

Os casos recolhidos associados a esta especialidade encontram-se distribuídos na Tabela 14. As neoplasias tabeladas são representativas de animais diagnosticados pela primeira vez, bem como animais submetidos a estadiamento e sessões de quimioterapia.

Tabela 14. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de oncologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em porcentagem.

ONCOLOGIA		Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Adenocarcinoma das glândulas mamárias		5	0	5	10,00
Carcinoma cutâneo das células escamosas mamário	cutâneo das células escamosas	4	0	4	8,00
	mamário	0	6	6	12,00
Feocromocitoma		1	0	1	2,00

(Continuação da Tabela 14)

Hemangiossarcoma esplênico	1	0	1	2,00	
Linfoma	intestinal	2	0	2	4,00
	multicêntrico	2	0	2	4,00
Lipoma	13	4	17	34,00	
Mastocitoma cutâneo	12	0	12	24,00	
Total	40	10	50	100	

Tendo em consideração a Tabela 14, os processos neoplásicos mais comuns foram o lipoma e o mastocitoma cutâneo, assumindo 34% e 24% da presente casuística, respetivamente. O lipoma é, no entanto, uma neoplasia benigna, constituída por células de gordura, que se desenvolve no tecido subcutâneo. O feocromocitoma e o hemangiossarcoma foram as neoplasias menos observadas, ambas com apenas um caso diagnosticado.

Na espécie felina, o carcinoma mamário foi a neoplasia mais significativa, com seis casos diagnosticados. Em relação à espécie canina, as afeções com maior expressão, foram também as que apresentaram maior casuística nesta especialidade, o lipoma (Fip=13) e o mastocitoma cutâneo (Fip=12).

1.6.12 Ortopedia

Na especialidade de ortopedia serão abordadas as afeções inerentes ao aparelho locomotor. Foram acompanhados 25 casos, sendo a grande maioria na espécie canina. A Tabela 15 apresenta a distribuição dos casos referente a esta especialidade.

Tabela 15. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de ortopedia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

ORTOPEDIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)	
Artrose	5	1	6	24,00	
Displasia coxofemoral	2	0	2	8,00	
Fratura	Femoral	0	1	1	4,00
	Metacarpiana	1	0	1	4,00
	Pélvica	0	1	1	4,00
	Mandibular	0	1	1	4,00
	Radial	1	0	1	4,00
	Ulnar	1	0	1	4,00
	Umeral	0	1	1	4,00

(Continuação da Tabela 15)

Osteoartrite	4	1	5	20,00
Rotura do ligamento cruzado cranial	5	0	5	20,00
Total	19	6	25	100

Conclui-se pela análise da Tabela 15 que a afeção mais corriqueiramente observada foi a artrose, apresentando uma frequência relativa de 24%. Ainda com grande relevância nesta especialidade surge a osteoartrite e a rotura do ligamento cruzado cranial, ambas com uma frequência relativa de 20%. Todas as afeções mencionadas anteriormente foram as afeções mais usuais na espécie canina. Em relação à espécie felina, as afeções por etiologia traumática ganham destaque.

1.6.13 Pneumologia e Otorrinolaringologia

A especialidade de pneumologia e otorrinolaringologia é responsável por diagnosticar e tratar as afeções do sistema respiratório. A Tabela 16 mostra as afeções observadas desta especialidade.

Tabela 16. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de pneumologia e otorrinolaringologia de acordo a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

PNEUMOLOGIA e OTORRINOLARINGOLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Asma felina	0	12	12	15,19
Colapso traqueal	8	0	8	10,13
Estenose nasal	2	1	3	3,80
Paralisia laríngea	1	0	1	1,27
Pneumonia bacteriana	14	3	17	21,52
Pneumonia por aspiração	3	0	3	3,80
Pneumotórax com origem traumática	7	4	11	13,92
Síndrome obstrutiva crónica das vias aéreas do braquicéfalo	24	0	24	30,38
Total	59	20	79	100

A afeção mais frequente nesta especialidade foi a síndrome obstrutiva crónica das vias aéreas do braquicéfalo, com 24 casos descritos em cães (FR = 30,38%). Por outro lado, a

afeção menos acompanhada foi a paralisia laríngea, apenas com um caso diagnosticado na espécie canina (FR=1,27%).

No que diz respeito aos gatos, a asma felina mostrou ser frequente na prática clínica, com 12 casos relatados.

1.6.14 Teriogenologia e Neonatologia

Conforme a Tabela 17, foram acompanhados 44 casos clínicos nesta especialidade médica, dos quais apenas um pertence à espécie felina. O diagnóstico de gestação obteve uma grande preponderância nesta especialidade, obtendo assim uma frequência relativa de 56,82%. Este valor pode ser explicado pelo protocolo do ASMHV com criadores de animais de estimação, nomeadamente cães e gatos.

Tabela 17. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de teriogenologia e neonatologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

TERIOGENOLOGIA e NEONATOLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Criptorquidismo	3	0	3	6,82
Diagnóstico de gestação	24	1	25	56,82
Distócia	2	0	2	4,55
Hiperplasia prostática benigna	4	0	4	9,09
Piômetra	6	0	6	13,64
Pseudogestação	1	0	1	2,27
Quistos prostáticos	3	0	3	6,82
Total	43	1	44	100

A pseudogestação foi a afeção menos observada, com apenas um caso descrito numa fêmea da espécie canina.

1.6.15 Toxicologia

Na especialidade de Toxicologia foram relatados sete casos clínicos, como é possível verificar na Tabela 18. Animais que contactaram ou ingeriram algum tóxico devem ser vistos e estabilizados rapidamente, e a substância tóxica deve ser eliminada o mais prontamente possível do organismo, de modo a evitar danos irreversíveis.

Tabela 18. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de toxicologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

TOXICOLOGIA	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Intoxicação por metaldeído	1	0	1	14,29
Intoxicação por permetrinas	0	1	1	14,29
Intoxicação por rodenticidas	2	0	2	28,57
Intoxicação por teobromina	3	0	3	42,86
Total	6	1	7	100

De acordo com a Tabela 18, pode concluir-se que a intoxicação por teobromina, substância tóxica do chocolate para os animais de estimação, foi a afeção mais frequente nesta especialidade, tendo sido descrita em três cães com uma frequência relativa de 42,86%.

É de notar a disparidade na distribuição da casuística nas duas espécies, na qual o cão ganha principal destaque. O único caso descrito na espécie felina foi intoxicação por permetrinas.

1.6.16 Traumatologia e Urgências

Nesta especialidade, os casos de trauma e outras urgências não mencionadas anteriormente são contabilizados conforme a Tabela 19.

Tabela 19. Distribuição da casuística pertencente à especialidade de traumatologia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

TRAUMATOLOGIA e URGÊNCIAS	Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Dermatite por contacto com processionária	1	0	1	5,88
Golpe de calor	2	0	2	11,76
Hérnia diafragmática	0	1	1	5,88
Lesão por mordedura	4	1	5	29,41
Paragem cardiorrespiratória	3	1	4	23,53
Politraumatismo	0	3	3	17,65
Uroabdómen traumático	0	1	1	5,88
Total	10	7	17	100

Pela análise da Tabela 19, a lesão por mordedura e a paragem cardiorrespiratória foram as afeções mais frequentes, apresentando uma frequência relativa de 29,41% e 23,53% respetivamente. Por outro lado, a dermatite por contacto com processionária, a hérnia diafragmática e o uroabdómen traumático foram as afeções menos acompanhadas pela autora, apresentando todas uma frequência relativa de 5,88%.

1.7 Clínica Cirúrgica

A área de clínica cirúrgica encontra-se dividida em quatro áreas mediante o tipo de cirurgia realizada, as quais se encontram ordenadas alfabeticamente e são exibidas na Tabela 20. As diferentes áreas cirúrgicas serão posteriormente apresentadas de forma independente.

A autora acompanhou os animais submetidos a procedimentos cirúrgicos em todas as fases: pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório. A fase pré-operatória incluiu as seguintes atividades: colocação de um cateter endovenoso e administração de fluidoterapia, a escolha e cálculos das doses dos fármacos pré-anséuticos e de emergência, tricotomia e assepsia da região intervencionada, entubação endotraqueal e a sua monitorização durante todas as fases. Já no período intraoperatório, a estagiária pôde experienciar o papel de anestesista ou ajudante do cirurgião. Posteriormente, no período pós-operatório, a estagiária era responsável pela monitorização do doente.

O Gráfico 4 permite uma avaliação mais evidente da distribuição da casuística da clínica cirúrgica.

Tabela 20. Distribuição da casuística pertencente à Clínica Cirúrgica pela área cirúrgica e pela espécie animal de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

CLÍNICA CIRÚRGICA	Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)
Cirurgia neurológica	4	0	0	4	2,17
Cirurgia odontológica	9	4	1	14	7,61
Cirurgia ortopédica	11	0	0	11	5,98
Cirurgia de tecidos moles	105	49	1	155	84,24
Total	129	53	2	184	100

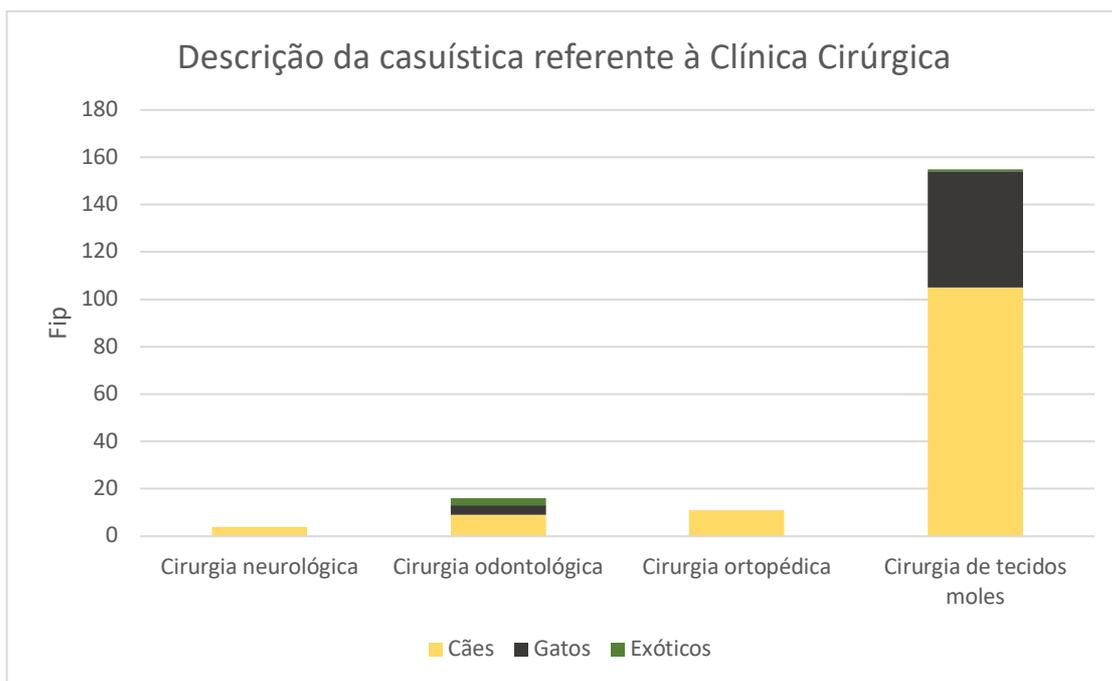


Gráfico 4. Distribuição da casuística pertencente à Clínica Cirúrgica pela espécie animal e pela área cirúrgica de acordo com a frequência absoluta.

De acordo com a análise efetuada na Tabela 20, a cirurgia de tecidos moles foi a área com maior representatividade, assumindo uma frequência relativa de 84,24%. Depois segue-se a cirurgia odontológica com uma frequência relativa de 7,61%. A espécie canina destaca-se em todas as especialidades cirúrgicas. Em relação aos animais exóticos, estes apresentam apenas um caso na área da cirurgia odontológica e um caso na cirurgia de tecidos moles.

1.7.1 Cirurgia neurológica

No âmbito da cirurgia neurológica, foram realizados apenas procedimentos para resolução de hérnias discais, com o objetivo cirúrgico de promover a descompressão medular. Assim, a estagiária assistiu a dois procedimentos, nomeadamente a hemilaminectomia e o *ventral slot*, tal como descrito na Tabela 21. O primeiro procedimento é utilizado na resolução de hérnias toracolombares e o segundo em hérnias cervicais. O diagnóstico em todas as hérnias foi efetuado com recurso a imagiologia avançada, nomeadamente a tomografia computadorizada (TC).

Tabela 21. Distribuição da casuística pertencente à neurocirurgia de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

CIRURGIA NEUROLÓGICA	Fip Cães	Fi	FR (%)
Hemilaminectomia	1	1	25,00
<i>Ventral Slot</i>	3	3	75,00
Total		4	100

A análise da Tabela 21, permite concluir que o *ventral slot* apresentou destaque, com uma frequência relativa de 75%. É de notar que foram procedimentos apenas realizados na espécie canina.

1.7.2 Cirurgia odontológica

A cirurgia odontológica é a segunda com maior destaque na clínica cirúrgica, e nesta foram intervencionados cães, gatos e exóticos. Conclui-se a partir da Tabela 22 que a destartarização representa 50% dos casos desta área. Segue-se a extração dentária, com uma frequência relativa de 42,86%. Os procedimentos previamente mencionados foram realizados em animais com halitose, doença periodontal e/ou gengivoestomatite crónica.

O corte de bico foi apenas realizado numa caturra. Este procedimento é realizado quando não existe o devido desgaste do bico, o que pode tornar-se inconveniente para a alimentação do animal em causa.

Tabela 22. Distribuição da casuística pertencente à cirurgia odontológica de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

CIRURGIA ODONTOLÓGICA	Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)
Destartarização	5	2	0	7	50,00
Extração dentária	4	2	0	6	42,86
Corte de bico	0	0	1	1	7,14
Total	9	4	1	14	100

1.7.3 Cirurgia ortopédica

A cirurgia ortopédica incluiu 5,98% dos casos clínicos da clínica cirúrgica. A Tabela 23 apresenta a distribuição das cirurgias ortopédicas recolhidas durante o período de estágio da autora.

Tabela 23. Distribuição da casuística pertencente à cirurgia ortopédica de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

CIRURGIA ORTOPÉDICA		Fip Cães	Fi	FR (%)
Osteossíntese	Rádio	2	2	18,18
	Tíbia	3	3	27,27
Remoção de material ortopédico		2	2	18,18
TPLO (osteotomia de nivelamento do <i>plateau</i> tibial)		4	4	36,36
Total			11	100

A osteotomia de nivelamento do *plateau* tibial (TPLO), foi a cirurgia desta área que ganhou maior destaque, sendo utilizada para resolução da rotura do ligamento cruzado cranial, e, apresenta uma frequência relativa de 36,36%. Seguidamente, a osteossíntese da tíbia com uma frequência relativa de 27,27%. E, por último, ambas com uma frequência relativa de 18,18% a osteossíntese do rádio e remoção de material ortopédico. Pode ainda constatar-se que apenas a espécie canina foi intervencionada nesta área cirúrgica.

1.7.4 Cirurgia de tecidos moles

A cirurgia de tecidos moles é uma área cirúrgica que abrange diversos sistemas do organismo animal, e por esse motivo, inclui os mais diversos procedimentos. A Tabela 24 discrimina os procedimentos realizados no âmbito desta área.

Esta é a área que apresenta maior representatividade na clínica cirúrgica porque engloba as cirurgias eletivas (orquiectomia e ovariectomia), sendo a ovariectomia eletiva o procedimento com maior prevalência, apresentando uma frequência relativa de 33,55%. Posteriormente, com uma frequência relativa de 27,74% surge então a orquiectomia. Ambos os procedimentos anteriormente mencionados apresentam grande representatividade tanto na espécie felina como na espécie canina.

A cesariana (13,55%) foi também uma cirurgia com grande representatividade nesta secção, pois, como já referido anteriormente, o ASMHV apresenta um protocolo com criadores de cães e gatos, e, por esse motivo, a cesariana é um procedimento rotineiro neste local. Note-se que 19 dos 21 casos de cesariana, foram realizados na espécie canina.

Em relação aos animais exóticos, foi apenas recolhido um caso, em que um porquinho-da-índia realizou uma cistotomia, com o objetivo da remoção de vários cálculos vesicais.

Tabela 24. Distribuição da casuística pertencente à cirurgia de tecidos moles de acordo com a frequência absoluta e a frequência relativa em percentagem.

CIRURGIA DE TECIDOS MOLES		Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)
Biópsia	cutânea	3	0	0	3	1,94
	hepática	1	0	0	1	0,65
Cesariana		19	2	0	21	13,55
Cistotomia		0	0	1	1	0,65
Esofagostomia		0	2	0	2	1,29
Enterectomia		3	0	0	3	1,94
Esplenectomia		1	0	0	1	0,65
Exérese de nódulo		9	0	0	9	5,81
Gastropexia		3	0	0	3	1,94
Gastrotomia		2	0	0	2	1,29
Herniorrafia diafragmática		0	1	0	1	0,65
Laparotomia exploratória		2	1	0	3	1,94
Mastectomia	local	2	0	0	2	1,29
	radical	0	3	0	3	1,94
Nefrectomia		1	0	0	1	0,65
Orquiectomia		26	17	0	43	27,74
Ovariohisterectomia	eletiva	29	23	0	52	33,55
	piómetra	4	0	0	4	2,58
Total		105	49	1	155	100

1.8 Procedimentos clínicos e exames complementares de diagnóstico

A presente secção visa ilustrar os procedimentos clínicos e os exames complementares de diagnóstico que a estagiária acompanhou durante o seu período de estágio.

Tal como é possível observar no Anexo I, os procedimentos clínicos acompanhados pela autora foram vários. No entanto, a cistocentese (10,61%), eutanásia (12,12%), limpeza e desinfeção de feridas (11,55%) e a medição da pressão arterial (10,04%) foram os que apresentaram maior relevância.

O Anexo II engloba os exames complementares de diagnóstico, destacando-se as análises bioquímicas (14,14%) e o hemograma (18,02%), ambos pertencentes à analítica sanguínea.

O Anexo III inclui os testes diagnósticos de imagem, sendo o mais prevalente a radiografia (34,07%). Segue-se a ecografia abdominal e a avaliação focada com ecografia no trauma (ecografia *fast*, do inglês *focused assessment with sonography for trauma*), com frequências relativas de 34,07% e 18,68%, respetivamente.

1.9 Considerações finais da casuística

Visto que o ASMHV é um hospital de referência, o mesmo proporcionou à autora um vasto leque de competências e conhecimentos nas mais diversas áreas da medicina veterinária. A alternância entre consultas, internamento, imagiologia e cirurgia foi imprescindível para o conhecimento e familiarização com todas as especialidades hospitalares. Do mesmo modo, permitiu que a autora trabalhasse com diferentes profissionais, possibilitando o seu crescimento a nível pessoal.

Toda a equipa foi um grande pilar no decorrer do estágio curricular, desde auxiliares, enfermeiros a médicos veterinários, que permitiram que a autora tivesse liberdade para a realização de procedimentos clínicos rotineiros na prática clínica, sendo importante para a aquisição de mais experiência e habilidade. Além disso, possibilitaram que a autora fosse ativa durante a passagem de casos nas rondas hospitalares, consolidando os conhecimentos adquiridos e o raciocínio clínico.

A equipa do ASMHV caracteriza-se pela união, pelo trabalho em espírito de equipa, pela humildade, pela boa disposição e pela ambição de todos os dias quererem saber mais. O estágio no ASMHV não só foi riquíssimo a nível profissional, como também a nível pessoal.

2 Hepatite crónica associada ao cobre

2.1 Introdução

O fígado é um órgão que se encontra envolvido em processos biológicos essenciais à vida. As suas principais funções incluem a imunorregulação, reserva de vitaminas, minerais, glicogénio, sangue e triglicéridos, destoxificação e excreção de toxinas e outras substâncias, funções digestivas, como também metabolismo de hidratos de carbono, lípidos, proteínas, vitaminas e hormonas endócrinas (Ettinger et al., 2017b).

Dentro do sistema hepatobiliar, a localização de doenças primárias parece ser distinta entre cães e gatos. Os primeiros são mais afetados por patologias a nível do parênquima hepático, enquanto os segundos apresentam mais afeções relacionadas com o sistema biliar. A *World Small Animal Veterinary Association (WSAVA)* classificou em quatro grandes grupos as doenças associadas ao sistema hepatobiliar: desordens circulatórias, desordens biliares, desordens do parênquima e desordens neoplásicas (van den Ingh et al., 2006).

As colangites, inserem-se nas desordens biliares e dividem-se em quatro grupos (neutrofílica, linfocítica, destrutiva e crónica), sendo definidas como a inflamação das vias biliares (Ettinger et al., 2017a). Por outro lado, as hepatites, que se inserem nas desordens do parênquima, são causadas por uma resposta inflamatória infiltrativa leucocítica (por tóxicos hepáticos, metais ou drogas) ou por agentes infecciosos e classificam-se em aguda e crónica (Ettinger et al., 2017a).

No entanto, a resposta inflamatória a nível hepático não é comum, tal aspeto está relacionado com características singulares da sua microvasculatura. O endotélio sinusoidal hepático é permeável às proteínas plasmáticas, que, noutros tecidos estão associadas a inflamação aguda. Deste modo, o edema característico de uma reação inflamatória aguda não é proeminente a nível endotelial, mas sim visível na cápsula, tratos portais, tecido conjuntivo das veias hepáticas terminais e sublobulares (particularmente em cães), assim como na parede da vesícula biliar. O fluxo sanguíneo microvascular destes sinusóides é também menos responsivo à ação de alguns mediadores vasoativos capazes de alterarem o fluxo sanguíneo noutros tecidos quando estes sofrem um processo inflamatório agudo (Jubb & Palmer, 2007).

Paralelamente, as células de Kupffer intervêm na resposta imune inata, atuando como o componente final da barreira intestinal (Jubb & Palmer, 2007).

Por fim, as células de Kupffer são o local elementar de depuração de imunocomplexos da circulação, e o fígado o local de deterioração da maioria das proteínas plasmáticas solúveis, desempenhando assim um papel importante na imunotolerância a potenciais substâncias antigénicas absorvidas no intestino (Jubb & Palmer, 2007).

Estes aspetos singulares da resposta inflamatória hepática fazem com que a distinção entre condições degenerativas e inflamatórias seja desafiante (Jubb & Palmer, 2007).

2.2 Anatomofisiologia

O fígado apresenta uma superfície capsular lisa e um parênquima castanho-avermelhado friável, dividido em lobos. O número e a forma dos lobos são variáveis entre espécies (Jubb & Palmer, 2007).

A veia porta hepática fornece 70 a 80 % do fluxo sanguíneo aferente hepático e drena o sangue do estômago, intestino, baço e pâncreas. (Figura 1) O fluxo sanguíneo da veia porta é imprescindível para a rápida eliminação de xenobióticos, nutrientes, microorganismos e materiais possivelmente imunogénicos que entram na corrente sanguínea a partir do trato gastrointestinal (Jubb & Palmer, 2007).

A artéria hepática (ramo da artéria celíaca com origem na aorta abdominal) fornece o restante fluxo sanguíneo hepático aferente, respondendo a mudanças do fluxo portal. A artéria hepática entra no hilo e ramifica-se paralelamente com as veias portais. Antes da entrada nos sinusóides, as arteríolas hepáticas dividem-se num plexo capilar peribiliar, de modo a diminuir a pressão, prevenindo assim a inversão do fluxo portal venoso. Existe posteriormente junção do sangue portal e arterial nos sinusóides hepáticos de baixa pressão (Jubb & Palmer, 2007).

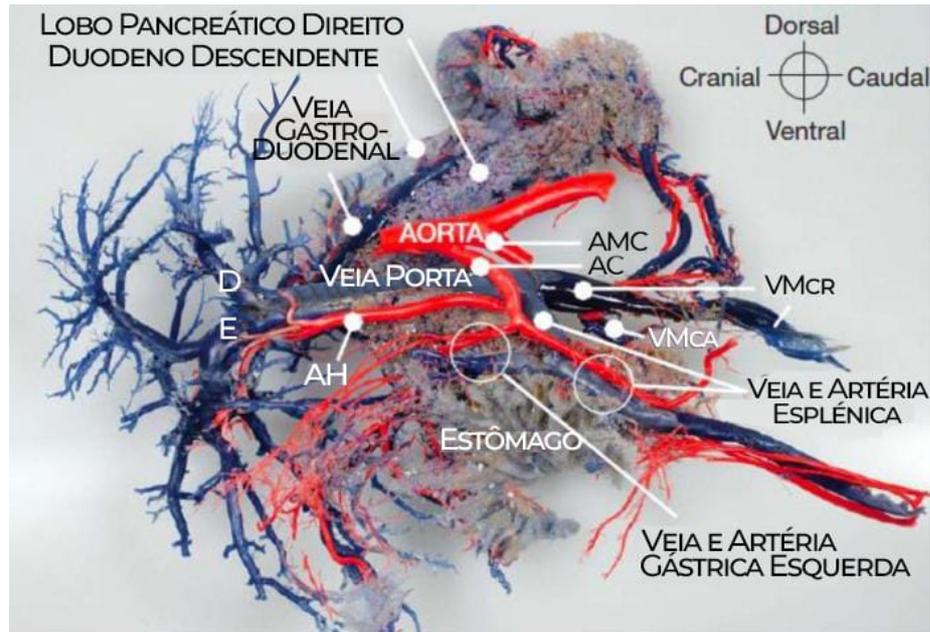


Figura 1. Vasculatura abdominal do cão. Legenda: D – Ramo portal direito; E - Ramo portal esquerdo; AC- Artéria celíaca; AMC- Artéria mesentérica cranial; AH- Artéria hepática; VMcr- Veia mesentérica cranial; VMca- Veia mesentérica caudal. (Adaptado de Szatmári e Rothuizent, 2006)

Os sinusóides são vasos sanguíneos de pequeno calibre revestidos por células do endotélio especializadas, células de Kupffer e células que proporcionam funções de manutenção e defesas inatas. Os sinusóides não possuem a membrana basal típica das outras estruturas vasculares, sendo sustentados por uma matriz extracelular especializada, descontínua ou laxa. As células do endotélio dos sinusóides hepáticos são fenestradas, o que permite a regulação da troca de fluídos, partículas e solutos entre o sangue e o espaço perissinusoidal. As células endoteliais sinusoidais são também ativamente pinocíticas, absorvendo e degradando vários complexos imunes, glicosaminoglicanos e glicoproteínas endógenas (Jubb & Palmer, 2007).

As células de Kupffer são macrófagos que se encontram unidos à parede sinusal interna, estando em contacto direto com o sangue, e participam ativamente na remoção fagocitária de partículas, essencialmente bactérias provenientes do trato gastrointestinal. Estas células intervêm ainda na regulação de respostas inflamatórias e de reparação pela secreção de citocinas na circulação e espaço perissinusoidal. As células *natural killer* (linfócitos grandes e granulares) encontram-se também aderidas ao endotélio sinusoidal, e colaboram na defesa inata (Jubb & Palmer, 2007).

Os sinusóides encontram-se separados das placas hepatocelulares contíguas pelo espaço de Disse, que contém células de Ito ou lipócitos, nervos e fibras de reticulina. O espaço de Disse é dificilmente visível ao microscópio, exceto se existir retenção de líquidos (como por exemplo, impedimento de saída do fluxo venoso) (Jubb & Palmer, 2007).

A circulação de várias moléculas entre os hepatócitos e o fluxo sanguíneo sinusoidal é permitido porque o endotélio dos sinusóides é fenestrado e a matriz subendotelial é laxa. Após lesão hepática, pode ser formada uma matriz mais densa e menos permeável e as células sinusoidais podem deixar de ser fenestradas, reduzindo a captação e secreção de proteínas plasmáticas e outras substâncias metabolicamente importantes. O sangue sinusoidal é recolhido pelas vénulas hepáticas terminais, que convergem posteriormente em veias hepáticas maiores, que terminam na veia cava caudal (Jubb & Palmer, 2007).

A microanatomia funcional hepática é definida pela vasculatura do parênquima. Os hepatócitos são organizados em ácinos ou lóbulos. O ácino hepático de *Rappaport* (Figura 2) é uma subunidade funcional, em forma de diamante dividida em zonas de acordo com o suprimento sanguíneo. Os hepatócitos da zona um (zona periportal) são os que se encontram mais próximos do fluxo arterial e portal rico em oxigénio, hormonas (insulina e glucagon) e aminoácidos. A gliconeogénese, síntese de proteínas, metabolismo aeróbio, ciclo da ureia e metabolismo de lípidos e colesterol acontecem nesta zona. Assim, devido à proximidade dos hepatócitos periportais com o fluxo vascular, estes tornam-se mais suscetíveis à ação direta de tóxicos, como metais. A zona dois (zona intermédia) apresenta hepatócitos de transição. E na zona três ou também designada como centrolobular, os hepatócitos recebem menores concentrações de oxigénio e nutrientes devido à sua proximidade com as vénulas hepáticas terminais. Processos metabólicos como a lipogénese, glicólise e as funções essenciais de biotransformação, incluindo a expressão da maioria dos citocromos P450, e outras enzimas de transformação/desintoxicação ocorrem nesta zona. Desta maneira, os hepatócitos desta zona são mais suscetíveis a lesões hipóxicas, assim como a lesão devido a substâncias tóxicas metabolicamente ativadas pelo citocromo P450 (Jubb & Palmer, 2007).

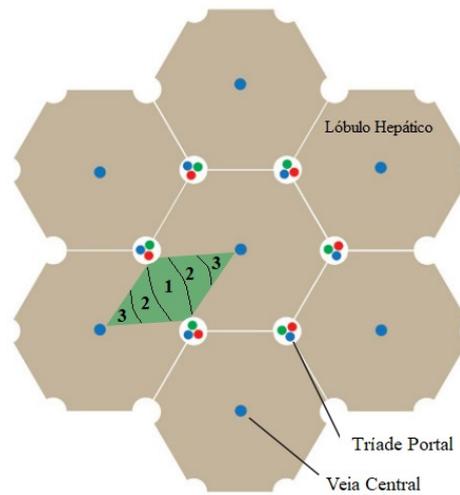


Figura 2. Conceito de ácino hepático de Rappaport. Neste modelo, o centro é o eixo onde passam as ramificações terminais da artéria hepática, veia portal e ducto biliar (zona um) enquanto a veia central se localiza nos extremos do ácino (zona três), e no meio das duas zonas, encontra-se a zona dois (Adaptado de Zachary, 2017).

A tríade portal é uma estrutura bem estabelecida contendo no mínimo um ramo da veia porta, um ramo arterial e um ducto biliar, e posteriormente circundada por tecido conjuntivo composto por colagénio tipo I (Jubb & Palmer, 2007).

O sistema biliar acaba no duodeno proximal, e na maioria das espécies existe um divertículo, a vesícula biliar, o qual é responsável pelo armazenamento da biliar (Jubb & Palmer, 2007). No gato, o ducto pancreático reúne-se ao ducto biliar e entram no duodeno como ducto comum. Já no cão, a entrada no duodeno realiza-se separadamente (Hall et al., 2005).

2.3 Hepatite Crónica

A definição desta patologia foi estabelecida pela *WSAVA* e é essencialmente histológica. Caracteriza-se pela apoptose ou necrose hepatocelular, infiltrados inflamatórios mononucleares ou mistos, regeneração e fibrose (van den Ingh et al., 2006). A biópsia hepática é fundamental para o diagnóstico definitivo de hepatite crónica (HC), visto que, hepatopatas reativas não específicas são mais comuns em comparação com doenças hepáticas primárias (Points, 2009).

Na maioria dos casos, a causa de HC canina é idiopática. No entanto, existem evidências de outras etiologias, tais como: infecciosa, metabólica, tóxica e processos imunomediados.

Causas infecciosas são bastante incomuns, embora devam ser sempre tomadas em consideração (Jubb & Palmer, 2007; Ettinger et al., 2017a).

Dentro da etiologia tóxica inserem-se as drogas e as toxinas. Está cientificamente provado que tratamentos com fenobarbital, primidona, fenitoína e lomustina podem levar a HC (Gaskill et al., 2005; Heading et al., 2011; Skorupski et al., 2011). Carprofeno, albendazol, amiodarona, aflotoxinas e cicasina também podem levar a processos de HC, mas estão sobretudo relacionados com hepatites agudas (Dereszynski et al., 2008; Kraus et al., 2009; Wouters et al., 2013; Clarke & Burney, 2017). O cobre é considerado a causa tóxica principal de HC, havendo predisposição genética para certas raças podendo, no entanto, desenvolver-se em qualquer raça (Webster et al., 2019). A hepatite crônica associada ao cobre (HAC) define-se como uma acumulação anormal de cobre em grânulos dentro dos hepatócitos, responsável por danos oxidativos e inflamação (Rodrigues et al., 2020).

Foi reportada uma condição metabólica na raça Pastor Alemão, onde se verificou deficiência de antitripsina α -1, o que resulta na retenção de proteínas anormais a nível dos hepatócitos, causando assim HC (Webster et al., 2019).

Os processos imunomediados relacionados com HC ainda não são bem conhecidos em medicina veterinária. O seu diagnóstico clínico é presuntivo e tem por base, não só a exclusão de outras etiologias, como também uma resposta favorável ao tratamento imunossupressor (Webster et al., 2019).

A cirrose é o estadió final da HC, onde é visível uma distorção relevante da arquitetura hepática, fibrose e hipertensão portal (Webster et al., 2019).

2.4 Cobre

O cobre é um metal pesado presente em vários processos biológicos essenciais, tais como a respiração mitocondrial, desenvolvimento do tecido conjuntivo, defesa antioxidante, síntese de melanina, metabolismo do ferro e biossíntese de neurotransmissores (Jubb & Palmer, 2007).

O fígado é o órgão responsável na manutenção dos níveis de cobre, fazendo um equilíbrio entre a ingestão alimentar e a sua excreção pela bÍlis. Os rins excretam apenas uma pequena porção de cobre, quando este se encontra em excesso (Jubb & Palmer, 2007; Dirksen & Fieten, 2017a).

Os enterócitos, ao nível do intestino delgado captam o cobre proveniente da alimentação. De seguida, transportadores (transportador de metal divalente e transportador de cobre um) ligados a proteínas transportadoras (ceruloplasmina, transcupreína e albumina) são responsáveis pelo transporte através da circulação portal até ao fígado (Jubb & Palmer, 2007).

Já no hepatócito, o cobre é sequestrado em metalotioneína ou glutathiona, de modo a prevenir danos oxidativos (Jubb & Palmer, 2007).

O excesso de cobre vai ser armazenado nos lisossomas dos hepatócitos (Jubb & Palmer, 2007).

A excreção na bÍlis ou no sangue, é por sua vez mediada por proteínas chaperonas específicas, como as ATPases ATP7A e ATP7B (Jubb & Palmer, 2007; Dirksen & Fieten, 2017a).

Quando a concentração de cobre começa a aumentar, a ATP7B encarrega-se de excretar o cobre para a circulação portal, com a ajuda da ceruloplasmina (principal proteína de transporte de cobre no sangue). A proteína ATP7B facilita ainda a excreção de excesso de cobre pela bÍlis (Dirksen & Fieten, 2017a).

Por outro lado, a ATP7A demonstrou assumir um papel na mobilização e redistribuição das reservas hepáticas de cobre em caso de deficiência periférica de cobre (Kim et al., 2010).

A proteína codificada pelo gene COMMD1 integra também este mecanismo, facilitando a excreção biliar de cobre ao interagir com a proteína ATP7B. Tem também um papel importante na estabilidade e qualidade de controlo das duas ATPases (Materia et al., 2012).

O excesso deste metal induz processos oxidativos, que num momento inicial reduzem a glutathiona disponível, e, em seguida danificam lípidos, proteínas e ácidos nucleicos, afetando assim o metabolismo celular, a integridade estrutural e a geração de energia (Jubb & Palmer, 2007).

2.5 Etiologia

Dependendo da causa subjacente, pode ser dividida em duas categorias: primária ou secundária. HAC primária resulta de uma base genética anormal, comprometendo o metabolismo do cobre, podendo assim ser comparada à doença de Wilson em humanos. As raças *Bedlington Terrier*, *Doberman Pinscher*, Dálmata, Labrador Retriever, *English Cocker Spaniel*, *West Highland White Terrier* e *Skye Terrier* são predispostas a este tipo de HAC. A doença de Wilson caracteriza-se por uma desordem autossômica recessiva, resultante de severas mutações do transportador de cobre ATP7B, existindo acumulação de cobre a nível hepático e do tecido nervoso (Roberts & Schilsky, 2008). Por outro lado, também em medicina humana, a doença de Menkes caracteriza-se pela mutação na proteína ATP7A. Os doentes vão apresentar deficiência de cobre devido à sua absorção intestinal deficiente (Dirksen & Fieten, 2017a).

No entanto, os relatos de raças não predispostas, como o pastor alemão, estão a aumentar, o que levanta preocupações sobre algum fator ambiental que possa estar envolvido (Rodrigues et al., 2020).

Pelo contrário, HAC secundária é a consequência de uma obstrução ao fluxo biliar, que impede a excreção de cobre ou da ingestão excessiva deste elemento (Jubb & Palmer, 2007; Rodrigues et al., 2020). Apesar disso, os cães parecem ser relativamente resistentes à acumulação hepatocelular de cobre quando esta é consequência da colestase. (Jubb & Palmer, 2007)

Em 2020, foi publicado um estudo que procurou relacionar a prevalência de variações da proteína ATP7B em gatos com HAC. Foi então provado que gatos com HAC apresentam variações de um único nucleótido na ATP7B, indicando assim uma associação entre HAC e as variações da ATP7B nesta espécie. Estes resultados sugerem então que a HAC felina é um distúrbio equivalente à doença de Wilson humana, e são necessários mais estudos nesta espécie (Asada et al., 2020).

Um estudo retrospectivo publicado em 2018 estudou a concentração hepática de cobre em 546 cães, incluindo raças predispostas e raças não predispostas, entre os anos 1982 e 2015. Os autores concluíram que os níveis de cobre aumentaram ao longo do tempo, tanto em cães com predisposição e em cães sem predisposição para HAC. No entanto, parecem existir diferenças geográficas na prevalência de HAC, as quais podem ser explicadas pelas distintas práticas de suplementação na alimentação entre os Estados

Unidos da América (EUA) e a Europa, sendo que os EUA apresentam maior número de cães com aumento da concentração hepática de cobre (Strickland et al., 2018).

2.5.1 *Bedlington terrier*

Esta raça, é até à data, aquela em que a causa genética para a acumulação anómala de cobre apresenta uma clara causalidade. Existe deleção do exão 2 no gene COMMD1 e parece ser autossómico recessivo (Jubb & Palmer, 2007; Dirksen & Fieten, 2017a; Ettinger et al., 2017a).

A consequência desta falha genética gera incapacidade de excreção do cobre dos hepatócitos para os canalículos biliares. Acumulação hepática de cobre, diminuição da função hepática, danos morfológicos e consequentes sinais clínicos são progressivos nestes animais. Esta doença pode progredir de forma aguda ou crónica, sendo a forma crónica muito mais comum (Hultgren et al., 1986).

Os níveis hepáticos normais de cobre são inferiores a 400 ppm por peso seco, sendo que níveis acima de 2000 ppm resultam em doença clínica, morfológica e funcional. Esta raça apresenta normalmente níveis cinquenta vezes acima do normal, enquanto outras raças tendem a apresentar níveis dez a vinte vezes superiores ao normal (Haywood et al., 2001).

Caso exista homozigotia, a acumulação hepática de cobre pode começar entre as oito e as doze semanas de idade, ou pode não ser evidente até um ano de idade, contudo é um processo progressivo (Ettinger et al., 2017a).

Em casos de heterozigotia, a acumulação de cobre pode iniciar-se por volta dos seis meses, mas os níveis de cobre hepático voltam a normalizar perto dos quinze meses de idade (Ettinger et al., 2017a).

A avaliação das enzimas hepáticas pode não ser sugestiva de HAC, pois os seus valores podem encontrar-se dentro dos parâmetros normais. O que leva a que o teste genético seja de grande valor, pois permite a deteção desta doença em animais muito jovens (Ettinger et al., 2017a).

2.5.2 *Labrador Retriever*

Nesta raça, a patogénese da HAC tem por base não só fatores genéticos como dietéticos. Estudos mostram que existe uma associação entre o aumento de cobre hepático

com uma mutação na proteína ATP7B (o mesmo que na doença de Wilson em humanos). Todavia, a presença concomitante de uma mutação na proteína ATP7A (presente na doença de Menkes) pareceu atenuar a acumulação hepática de cobre, sem resultar numa deficiência deste metal (Fieten et al., 2016; Dirksen & Fieten, 2017a; Pindar & Ramirez, 2019).

No entanto, apenas 12% da heritabilidade pode ser explicada por estas mutações (Fieten et al., 2016). Possivelmente, existem ainda mutações genéticas não identificadas e/ou fatores ambientais responsáveis pela HAC nesta raça (Dirksen & Fieten, 2017a; Wu, et al., 2020).

Por outro lado, outro estudo realizado com animais da raça Labrador Retriever nos EUA concluiu que a proteína ATP7B apresenta um papel contributivo na patogénese de HAC nesta raça, mas não houve associação da proteína ATP7A ou da variante do gene RETN com HAC (Langlois et al., 2022).

Um estudo investigou a possibilidade do envolvimento da proteína COMMD1 na etiologia de HAC em Labrador Retrievers e *Dobermanns*. Os autores concluíram que esta proteína não desempenha um papel importante na etiologia desta patologia nestas raças, ao contrário do que acontece com os animais de raça *Bedlington Terriers* (Wu et al., 2020).

2.5.3 Outras raças

HAC com suspeita de antecedentes hereditários foi descrita em *Dobermann*, *West Highland White Terrier* e *Dálmatas* (Thornburg et al., 1990b, 2016; Wu, et al., 2020).

Um estudo procurou associação entre as proteínas ATP7A e ATP7B com a acumulação de cobre hepático em cães de raça *Dobermann*. Uma variante do gene da proteína ATP7B provou estar relacionada com o aumento de concentração de cobre hepático. O mesmo não acontece com a variante do gene ATP7A, pois não foi possível o estabelecimento de relação da mesma com os níveis hepáticos de cobre. O mesmo estudo demonstra ainda uma maior predisposição para as fêmeas desta raça (Wu et al., 2019).

Outras raças como *Skye terrier*, *Pastor da Anatólia*, *Welsh corgi pembroke*, *Welsh corgi cardigan* e *Clumber spaniel* estão presentes em casos reportados de cães com HAC diagnosticada (Haywood et al., 1988; Bosje et al., 2003; Appleman et al., 2008; Rifkin & Miller, 2014).

Center et al. acreditam que as recomendações atuais do teor de cobre em dietas caninas de manutenção para animais adultos são muito altas e podem ultrapassar o limite superior de tolerabilidade para alguns cães, podendo mesmo resultar em doença hepática. Assim, o limite superior de tolerabilidade deve ser reconsiderado, de modo a promover a diminuição da incidência de HAC em cães.

Por outro lado, autores de diferentes estudos acham improvável que apenas fatores ambientais, como a composição da dieta, sejam a causa da acumulação de cobre em cães geneticamente saudáveis. Inclusive, antecipam que a maioria das raças relatadas têm alguma disfunção hereditária no metabolismo de cobre (Thornburg et al., 1990a; Poldervaart et al., 2009a; Dirksen & Fieten, 2017a). Assim, mais estudos genéticos são necessários para elucidar os genes afetados nestes cães.

2.6 Apresentação clínica

A predisposição genética e a ingestão diária de cobre interferem diretamente na taxa de acumulação de cobre a nível hepático, e esta taxa varia ainda entre raças e entre indivíduos da mesma raça (Dirksen & Fieten, 2017a).

A HAC apresenta uma longa fase subclínica, sendo esta explicada não só pela acumulação hepática de cobre preceder o desenvolvimento de alterações histológicas, como também os sinais clínicos se desenvolverem quando uma grande porção do parênquima hepático está já afetado (Dirksen & Fieten, 2017a). Inclusive, 20% dos cães apresentam atividade sérica elevada das enzimas hepáticas, na ausência de sinais clínicos (Webster et al., 2019). A ocorrência de sinais clínicos indica, portanto, presença de doença hepática grave e generalizada (Hall et al., 2005).

Os sinais clínicos podem começar com uma leve diminuição da atividade ou do apetite. Na maioria dos casos, os tutores não conseguem reconhecer de imediato estes sinais. Ao longo de semanas a meses, os animais podem oscilar entre períodos de atividade diminuída e períodos de comportamento normal. Após um determinado período de tempo, dependendo do animal e da fase da doença, os sintomas tornam-se mais proeminentes, incluindo hipersíalía com vômitos e náuseas intermitentes (Hoffmann, 2009). Ascite, encefalopatia hepática, poliúria/polidipsia e icterícia são sinais clínicos que se manifestam quando uma grande porção do tecido hepático já se encontra comprometido (Dirksen & Fieten, 2017a).

No *Bedlington terrier* foi relatada uma crise hemolítica aguda devido à intensa liberação de cobre na corrente sanguínea, porém é um acontecimento raro (Watson et al., 1983).

2.7 Diagnóstico

2.7.1 Exames Laboratoriais

As enzimas hepáticas incluídas nos painéis bioquímicos habituais incluem a alanina aminotransferase (ALT), o aspartato aminotransferase (AST), a fosfatase alcalina (ALP) e a gama-glutamil transferase (GGT) (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

Estas enzimas refletem a integridade da membrana do hepatócito (ALT e AST), necrose dos hepatócitos ou do epitélio biliar (ALT e AST) ou a colestase (ALP e GGT) (Ettinger et al., 2017b).

As enzimas hepáticas podem ser classificadas como enzimas de vazamento hepatocelular (ALT e AST) indicando lesão hepatocelular e em enzimas induzíveis (ALP e GGT) associadas a uma incrementação da sua síntese (Ettinger et al., 2017b).

A relevância da elevação de enzimas hepáticas é considerada baixa se for inferior a cinco vezes o valor de referência superior, média se o valor for superior entre cinco e dez vezes. É elevada, se o valor for superior a dez vezes o valor de referência superior (Center, 2007).

É importante lembrar que outras condições clínicas podem provocar o aumento da atividade das enzimas hepáticas, sendo que este aumento de atividade enzimática ocorre com muito mais frequência do que a presença de doença hepática primária. Deste modo, várias causas levam ao acréscimo da atividade das enzimas hepáticas na ausência de doença hepatobiliar primária, entre outras a administração de glucocorticoides e pancreatite (ver Tabela 25) (Ettinger et al., 2017b).

Tabela 25. Causas que provocam aumento da atividade das enzimas hepáticas na ausência de doença hepatobiliar primária.

Medicação	Glucocorticoides
	Fenobarbital
Inflamação/Infecção	Pancreatite
	Desordens gastrointestinais
	Sépsis
	Infeção sistêmica
	Lesão muscular
Doença endócrina	Hiperadrenocorticismo
	Diabetes <i>mellitus</i>
	Hipertiroidismo
	Hipotiroidismo
Hipóxia	Falha cardíaca congestiva
	Estado epilético
	Choque
	Hipotensão severa
Outros	Osteossarcoma ou tumores ósseos
	Hemólise aguda severa
	Síndrome da veia cava
	Tumores mamários
	Animais jovens em crescimento

Apesar das atividades elevadas das enzimas hepatobiliares séricas serem sensíveis à evidência de doença hepatobiliar e, a extensão da elevação se correlacione com o grau de lesão, elas não são, por si só, indicativas da atividade funcional anabólica e catabólica do fígado. Por este motivo, outros parâmetros bioquímicos e testes de função hepática devem ser avaliados de modo a aferir a capacidade hepática funcional (Ettinger et al., 2017b).

2.7.1.1 ALT e AST

A atividade elevada da ALT e AST ocorre como consequência do vazamento do hepatócito, após dano da sua membrana (Ettinger et al., 2017b).

O tempo de semivida da ALT é aproximadamente 48-60 horas em cães e sensivelmente 6 horas em gatos (Zinkl et al., 1971; Bonagura & Twedt, 2014). Em contraste, o tempo de semivida da AST no cão ronda as 22 horas, e no gato 77 minutos (Nilkumhang & Thornton, 1979). Geralmente, a atividade da AST normaliza a sua atividade mais rapidamente devido à sua semivida mais curta (Ettinger et al., 2017b).

As enzimas de vazamento hepatocelular encontram-se presentes em altas concentrações no fígado, porém, são ainda encontradas em outros tecidos. A AST encontra-se em elevadas concentrações no músculo e glóbulos vermelhos. Por outro lado, a maior concentração de ALT é no fígado, podendo encontrar-se em menor concentração no músculo (Center, 2007). Mediante o exposto, a ALT é a enzima hepatocelular mais específica para lesão hepática (Ettinger et al., 2017b).

A maior parte de ambas as enzimas encontram-se na fração solúvel do citosol, contudo cerca de 20% da AST é encontrada nas mitocôndrias. A presença desta pequena porção de AST na mitocôndria, é outra das razões pela qual a sua atividade sérica é menos sensível quando comparada à da ALT, para danos hepatocelulares. As maiores elevações na atividade sérica da ALT são secundários à necrose hepatocelular e inflamação, enquanto elevações moderadas a graves podem ocorrer por doença do trato biliar (obstrutiva ou não obstrutiva), neoplasia hepática e cirrose (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

A medição da atividade da creatina quinase (CK) ajuda a distinguir danos musculares e hepáticos quando a atividade sérica de ambas as enzimas, ALT e AST é elevada (Chapman & Hostutler, 2013). A atividade da CK aumenta celeremente após lesão muscular (entre as 6 e as 12 horas), e diminui dentro de 24 a 48 horas, devido à sua semivida curta. Elevações da atividade da AST são paralelas às da ALT, mas em menor magnitude. No entanto, o aumento da atividade da AST e atividade da ALT normal indica uma fonte enzimática extra-hepática (músculo ou glóbulos vermelhos). Desta maneira, quando a atividade sérica da AST é mais elevada do que a da ALT, o aumento da atividade da CK apoia uma origem muscular da AST. Conquanto, se a atividade sérica da CK estiver normal, e o padrão de AST sérica mais elevado que a ALT sérica, a causa dessa alteração pode estar ser de origem eritrocitária (Ettinger et al., 2017b).

Após uma grave lesão hepatocelular, a atividade da ALT aumenta acentuadamente dentro de 24 a 48 horas para valores de 10 a 100 vezes maiores que o normal, atingindo

o pico nos primeiros 5 dias após a lesão. Na doença hepática aguda, uma diminuição de 50% ou mais em alguns dias é considerada um bom fator de prognóstico (Center, 2007). Conquanto, é de salientar que o declínio das atividades das enzimas hepáticas podem representar uma diminuição dos hepatócitos viáveis na HC, toxicose grave ou síntese de transaminases suprimida por toxina (por exemplo microcistina ou aflatoxina) (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

A HC está associada a flutuações nas enzimas hepáticas. À medida que a lesão desaparece, a ALT diminui, mas a ALP pode aumentar devido ao processo proliferativo regenerativo (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

Após necrose hepatocelular aguda grave, a atividade da AST aumenta drasticamente nos primeiros 3 dias para valores 10 a 30 vezes acima do intervalo de referência em cães e até 50 vezes acima do intervalo de referência em gatos (Ettinger et al., 2017b).

Em alguns gatos com hepatopatia, a atividade enzimática da AST foi mais sensível em comparação com a atividade da ALT (Center et al., 1983). As hepatopatias presentes nestes gatos incluíam necrose hepática, colangiohepatite, doença mieloproliferativa e linfoma associado à infiltração hepática e obstrução crônica do ducto biliar (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

2.7.1.2 ALP

Ao contrário das enzimas de vazamento hepático, a ALP encontra-se aderida às membranas celulares dos hepatócitos e a sua libertação é facilitada pela existência de ácidos biliares, os quais exercem um efeito do tipo detergente (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

A elevação da atividade da ALP sérica é a anormalidade mais comum nos painéis bioquímicos caninos, contudo tem menor especificidade para doença hepatobiliar. A sensibilidade e especificidade da ALP para doença hepatobiliar em cães é 80% e 51%, respetivamente (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

No cão, a ALP está presente, em ordem crescente, no osso, fígado, placenta, córtex renal e mucosa intestinal. Já nos gatos, a ALP encontra-se presente em maior concentração no intestino, seguido do córtex renal, fígado e por fim, o osso. Existem três isoenzimas principais no soro canino: induzida pelo fígado, induzida pelo osso e induzida

por corticosteroides. Em cães adultos, as isoenzimas induzidas por corticosteroides e pelo fígado são as principais responsáveis pela elevação da atividade sérica da ALP, e o seu tempo de semivida é de aproximadamente 70 horas. Enquanto em gatos adultos, a isoenzima induzida pelo fígado é a principal responsável pelo aumento da atividade da ALP, sendo o seu tempo de semivida próximo de 6 horas. Elevações séricas da isoenzima induzida pelo osso são derivadas da libertação secundária ao crescimento e remodelação óssea em cães e gatos jovens, ou devidas a processos patológicos como osteomielite, osteossarcoma e outros tumores ósseos ou hiperparatiroidismo renal secundário (Hoffman et al., 1977; Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

As maiores elevações da atividade da ALP (até 100 vezes o normal ou mais) registadas em cães são observadas em distúrbios colestáticos, carcinoma hepatocelular maciço, carcinoma do ducto biliar e administração de glucocorticoides (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

2.7.1.3 GGT

Assim como a ALP, a GGT liga-se às membranas dos hepatócitos. Em cães e gatos, esta enzima é encontrada em altas concentrações no rim e no pâncreas, e em menores concentrações no fígado, vesícula biliar, baço, intestino, pulmões, coração, músculo esquelético e eritrócitos (Braun et al., 1983; Ettinger et al., 2017b).

A atividade sérica da GGT é na sua maioria proveniente do fígado, e o seu aumento sérico reflete a síntese hepática aumentada. Semelhante ao que acontece com a ALP, também os glucocorticoides e outras enzimas microsossomais indutoras podem estimular a produção de GGT (Center, 2007; Ettinger et al., 2017b).

Em cães com doença hepatobiliar, a GGT apresenta maior especificidade (87%) do que sensibilidade (50%). No entanto, elevações concomitantes na ALP aumentam a sua especificidade para 94%. Cães neonatos podem ter elevações da atividade da GGT secundária à ingestão de colostro (Bonagura & Twedt, 2014).

Em gatos com doença hepática inflamatória, a GGT sérica é mais sensível (86%) mas menos específica (67%) (Ettinger et al., 2017b).

2.7.2 Testes de função hepática

2.7.2.1 Glucose

A hipoglicémia é uma ocorrência rara quando associada a doença hepatobiliar em cães, principalmente em gatos. Esta perda de capacidade de preservar os níveis séricos de glucose normais em animais com doença hepatobiliar crónica progressiva é o resultado da perda de, pelo menos 75% massa hepática funcional (perda de hepatócitos com sistemas enzimáticos glicolíticos e gliconeogénicos funcionais) (Points, 2009; Chapman & Hostutler, 2013; Nelson & Couto, 2019).

Consequentemente, na maioria dos casos, a hipoglicémia em cães com doença hepatobiliar crónica progressiva é um evento quase terminal. Excecionalmente, em cães com *shunts* portossistémicos congénitos é frequente a observação de hipoglicémias, particularmente em raças pequenas (Nelson & Couto, 2019).

A hipoglicémia ocorre vulgarmente como síndrome paraneoplásica em carcinomas hepatocelulares em cães e pode também estar relacionada à produção de fator de crescimento semelhante à insulina pelos tumores (Nelson & Couto, 2019). No entanto, está associada com maior frequência a insuficiência hepática aguda (Webster et al., 2019).

Hipoadrenocorticism, sépsis, ingestão diminuída de alimento em animais jovens, toxinas (xilitol), com ou sem envolvimento hepático, insulinomas e outras neoplasias causadoras de síndromes paraneoplásicas devem ser consideradas causas extra-hepáticas de hipoglicémia (Ettinger et al., 2017b).

Deste modo, se a hipoglicémia for identificada e as causas extra-hepáticas excluídas, pode suspeitar-se de tumor hepático primário (carcinoma hepatocelular, por exemplo), *shunt* portossistémico ou hepatopatia grave generalizada (Nelson & Couto, 2019).

2.7.2.2 Amónia

A amónia obtém-se a partir de produtos de degradação da proteína ingerida, pela ação de bactérias e do metabolismo do aminoácido glutamina pelos enterócitos (Buob et al., 2011; Lidbury et al., 2016a; Ettinger et al., 2017b). Esta entra posteriormente na circulação portal, sendo quase completamente removida quando chega ao fígado, pelo ciclo da ureia. Deste modo, os seus níveis séricos normais são baixos (Ruland et al., 2010; Ettinger et al., 2017b).

A encefalopatia hepática pode ser causada por altas concentrações de amónia no sangue, porém, como o fígado apresenta uma vasta capacidade de reserva para a desintoxicação da amónia, é necessária uma derivação portossistémica para que se verifique casos de encefalopatia hepática (Ettinger et al., 2017b).

A hiperamoniémia pode ainda decorrer secundariamente a distúrbios no metabolismo do ciclo da ureia, por exemplo em gatos com anorexia, devido à deficiência em arginina, um aminoácido elementar para o ciclo da ureia. A perda de 70% na função do ciclo da ureia é necessária para que a hiperamoniémia esteja presente. (Ruland et al., 2010; Ettinger et al., 2017b).

2.7.2.3 Nitrogénio Ureico Sanguíneo (BUN)

A ureia é formada a partir da amónia no fígado, libertada na circulação sistémica e posteriormente excretada pelos rins (Washabau & Day, 2013).

Apesar da conversão da amónia em ureia acontecer exclusivamente no fígado, a concentração de ureia no sangue é habitualmente comprometida por várias condições extra-hepáticas. A restrição prolongada de proteínas, devido a anorexia ou redução propositada na sua ingestão para fins terapêuticos (por doença renal crónica e urolitíase), é a principal causa de baixa concentração sérica de nitrogénio ureico no sangue. A poliúria/polidipsia (PU/PD) acentuadas, frequentemente verificadas em animais com doenças hepatobiliares e/ou *shunts* portossistémicos, e /ou a fluidoterapia prévia são outras causas que também podem provocar diminuição dos níveis de ureia no sangue (Nelson & Couto, 2019).

O aumento da sede e do volume de micção podem ser sinais clínicos de perda de função hepatocelular grave assim como de *shunts* portossistémicos (congénito ou adquirido). Os mecanismos subjacentes à PU/PD são mal compreendidos, mas existem vários aspetos suspeitos para a sua contribuição, sendo observados principalmente em cães. A sensação de PD pode ser uma manifestação de encefalopatia hepática. A diminuição do gradiente de concentração medular renal de ureia devido à falha na sua produção a partir da amónia pode estar envolvida, causando PU e, posteriormente PD compensatória (Nelson & Couto, 2019).

Devido à grande capacidade do fígado para desintoxicar a ureia, esta apenas se apresenta em baixas concentrações no plasma sanguíneo quando existe uma doença hepática grave e extensa (Points, 2009; Washabau & Day, 2013; Nelson & Couto, 2019).

Se em cães e gatos existir uma diminuição dos níveis séricos de ureia, e estes animais apresentarem ingestão normal de água, apetite normal para uma dieta com valor de proteína apropriado para a espécie, pode existir incapacidade hepática na conversão de amónia em ureia ou um *shunt* portossistémico (Nelson & Couto, 2019).

2.7.2.4 Albumina/Globulina

A albumina é uma proteína plasmática produzida exclusivamente pelo fígado (Points, 2009; Washabau & Day, 2013).

As causas de hipoalbuminémia severa resumem-se a insuficiência hepática, doença cutânea exsudativa grave e perda de proteína por enteropatia ou nefropatia (Washabau & Day, 2013).

Como a albumina contribui para a pressão oncótica, a hipoalbuminémia grave pode conduzir a ascite, derrame pleural e/ou edema subcutâneo (Washabau & Day, 2013). A semivida plasmática da albumina é longa em cães e gatos (entre 8 e 10 dias), e como resultado, é necessário que haja uma perda de aproximadamente 80% dos hepatócitos funcionais para que ocorra hipoalbuminémia. Desta maneira, a hipoalbuminémia é sinónimo de insuficiência hepática crónica grave (Nelson & Couto, 2019).

As globulinas, ao contrário da albumina, não são produzidas exclusivamente no fígado. O fígado é responsável pela produção de α -globulinas e β -globulinas, enquanto as células linfoides produzem as imunoglobulinas (Washabau & Day, 2013).

A perda de proteína a nível renal pode ser detetada presuntivamente através de urianálise tipo 1. Caso a proteinúria seja descartada, devem ser consideradas doenças que causam perda de proteína a nível gastrointestinal. Contudo, as doenças gastrointestinais normalmente resultam numa perda proporcional de albumina e globulinas, existindo assim pan-hipoproteinémia. As concentrações de globulinas estão frequentemente normais a aumentadas em cães e gatos com doença hepática inflamatória crónica porque refletem a resposta inflamatória (Nelson & Couto, 2019).

A hiperalbuminemia foi raramente relatada em animais com carcinoma hepatocelular, tendo como causa mais frequente a desidratação (Cooper et al., 2009; Ettinger et al., 2017b).

Na interpretação das concentrações de proteínas séricas, a idade do animal é um fator a ter em consideração. Cães com menos de 24 semanas de idade, por se encontrarem numa fase de crescimento intenso, e em consequência existir uma maior necessidade de albumina, apresentam uma diminuição da concentração sérica da mesma (Harper et al., 2003). Da mesma maneira, os cachorros também apresentam concentrações séricas de globulinas reduzidas. Assim, a concentração total de proteínas em cachorros é inicialmente baixa. A concentração total de proteínas aumenta de forma constante durante o primeiro ano de vida, estabilizando o seu valor a partir do primeiro ano de idade. Por outro lado, durante as primeiras 6 semanas de vida, ocorre diminuição da concentração de globulinas por degradação dos anticorpos maternos e aumento da concentração sérica de albumina em consequência do desenvolvimento normal da função hepática (Navarrete et al., 2021).

2.7.2.5 Colesterol

O colesterol é um lípido presente no organismo animal, transportado no sangue através de proteínas específicas (apoproteínas ou apolipoproteínas). Os hepatócitos sintetizam dois ácidos biliares primários (ácido cólico e ácido quenodesoxicólico) através do colesterol, conjugando-os posteriormente com glicina ou taurina (Washabau & Day, 2013).

A concentração sérica de colesterol pode variar nas doenças hepatobiliares (Bonagura & Twedt, 2014).

Hipercolesterolemia está normalmente associada a colestase intra-hepática grave ou obstrução extra-hepática dos ductos biliares, porque em ambas as patologias, a excreção de colesterol livre na biliar está prejudicada, e este é então excretado na corrente sanguínea (Nelson & Couto, 2019).

Hipocolesterolemia foi documentada em cães com doença hepatocelular crónica grave e em cães e gatos com *shunt* portossistémico congénito (Nelson & Couto, 2019).

2.7.2.6 Bilirrubina

A bilirrubina é o pigmento que confere à bÍlis a cor amarelo-acastanhada. Quando a sua concentração sérica se encontra elevada, pode resultar em icterícia clínica (acumulação de bilirrubina nos tecidos). A esclera, a terceira pálpebra, o palato mole e a zona abaixo da língua são os locais mais sensÍveis para procurar icterícia no exame físico. A icterícia geralmente só é detetada quando os nÍveis séricos de bilirrubina são superiores a 3,0 mg/dL (e muitas vezes até 5,0 mg/dL). Em contraste, concentrações séricas de bilirrubina acima de 0,5-1,0 mg/dL resultam em icterícia plasmática visÍvel (Ettinger et al., 2017b).

Podem ser encontradas duas formas de bilirrubina no organismo, a indireta (não conjugada ou livre) e a direta (conjugada). A bilirrubina indireta é formada após a degradação do grupo heme das hemácias sanguíneas. A bilirrubina direta é formada no fÍgado, onde se dá a conjugação da bilirrubina indireta com vários hidratos de carbono, tornando-a solúvel em água, e sendo posteriormente excretada na bÍlis, onde vai ficar armazenada. A bilirrubina conjugada é posteriormente libertada no duodeno via ducto biliar. Já no trato gastrointestinal, a bilirrubina é convertida pela flora bacteriana em urobilinogénio (incolor), urobilina (vermelho alaranjado), estercobilinogénio e, finalmente, estercobilina, o pigmento responsável pela cor fisiológica das fezes (Nelson & Couto, 2019). A medição da bilirrubina direta ou indireta não apresenta qualquer valor na distinção das causas para o aumento da bilirrubina sérica (Ettinger et al., 2017b).

As causas de hiperbilirrubinémia são distribuÍdas em três categorias: pré-hepática, hepática e pós-hepática. A hemólise é a causa pré-hepática, por aumento da produção de bilirrubina. A doença hepática pode causar uma inadequada captação, conjugação e/ou excreção da bilirrubina. E a causa pós-hepática apresenta uma excreção anormal de bilirrubina (Bonagura & Twedt, 2014). Meios complementares de diagnóstico por imagem, nomeadamente a ultrassonografia, são necessários para a distinção destas causas (Ettinger et al., 2017b).

2.7.2.7 Ácidos biliares

Os ácidos biliares primários (cido clico e ácido quenodesoxiclico) são sintetizados exclusivamente a partir do colesterol a nÍvel hepático, sendo a principal via de excreção do colesterol. Os ácidos biliares primários são então excretados para o trato

biliar e armazenados na vesícula biliar (Points, 2009; Ettinger et al., 2017b; Nelson & Couto, 2019).

A colecistoquinina é uma hormona secretada pela mucosa do duodeno em resposta à ingestão de gordura ou proteína, e atua como estímulo para a contração da vesícula biliar, a qual acontece vagarosamente, ao longo de uma a duas horas. Em seguida os ácidos biliares primários são excretados no duodeno ajudando a solubilizar os lípidos. Os ácidos biliares são reabsorvidos no íleo e transportados através da circulação portal para o fígado, onde mais de 95% são removidos, e o processo recomeça. Uma pequena percentagem dos ácidos biliares que escapam à reabsorção é convertida em ácidos biliares secundários (ácido desoxicólico e ácido litocólico) pelas bactérias intestinais, alguns dos quais também podem ser posteriormente reabsorvidos na circulação portal. Esta via é apelidada de circulação entero-hepática e a sua interrupção leva a elevações na concentração sérica dos ácidos biliares. Estas elevações podem ser provocadas por *shunts* portossistémicos, doença hepática e colestase (Washabau & Day, 2013; Ettinger et al., 2017b).

A avaliação da eficácia da circulação entero-hepática pode avaliar-se pela realização do teste de estimulação de ácidos biliares. São recolhidas duas amostras de sangue, uma após um jejum de 12 horas (pré-prandial) e outra duas horas após uma pequena refeição (pós-prandial). A medição das suas concentrações séricas é bastante benéfica para o diagnóstico de *shunts* portossistémicos em cães e gatos e cirrose em cães (sensibilidade do teste de estimulação dos ácidos biliares entre 64,1% e 87,5%), podendo ser também vantajosa no diagnóstico de HC (sensibilidade do teste de estimulação dos ácidos biliares entre 61 a 89%) (Pena-Ramos et al., 2021).

Valores pré-prandiais elevados podem ser secundários a contração da vesícula biliar, variações no esvaziamento gástrico ou trânsito intestinal e resposta à libertação de colecistoquinina. Estes valores não têm significado clínico (Ettinger et al., 2017b).

A lipémia leva a valores pós-prandiais falsamente aumentados. Enquanto uma refeição inadequada em teor de gordura ou proteína ou uma quantidade diminuída, pode resultar na falha de libertação de colecistoquinina, e, por sua vez, em valores pós-prandiais falsamente diminuídos. Similarmente, doença ileal grave ou recessão prévia do íleo pode diminuir a reabsorção de ácidos biliares, diminuindo o valor pós-prandial (Bonagura & Twedt, 2014; Ettinger et al., 2017b).

Por fim, é importante referir que a elevação dos ácidos biliares não apresenta significado clínico num animal com icterícia de origem hepática ou pós-hepática. Nesses casos, as elevações refletem a colestase associada e a medição dos valores dos ácidos biliares não fornece nenhuma informação adicional (Nelson & Couto, 2019).

2.7.2.8 Proteínas de Coagulação

A hemostase pode ser comprometida pelo fígado por várias razões (Rothuizen, 2009).

O fígado produz todos os fatores de coagulação, exceto o fator VIII (von Willebrand), e as proteínas anticoagulantes (antitrombina III, proteína C e proteína S) (Ettinger et al., 2017b).

A colestase pode levar à má absorção de vitaminas lipossolúveis, nomeadamente, a vitamina K. Os fatores de coagulação II, o VII, o IX, o X, a proteína C e a proteína S são dependentes da vitamina K. A deficiente absorção desta vitamina, leva à redução da ativação dos fatores acima mencionados, levando ao prolongamento do tempo de protrombina (mas não a coagulopatia clínica). Esta situação é comum em gatos com doença hepatobiliar (Washabau & Day, 2013).

O fibrinogénio atua como um reagente de fase aguda e é produzido em excesso pelos hepatócitos em processos inflamatórios ou neoplásicos (Rothuizen, 2009; Ettinger et al., 2017b).

Algumas doenças hepatobiliares podem também provocar coagulação intravascular disseminada (CID) (Ettinger et al., 2017b).

Em humanos com hipertensão portal, foram relatados casos de hiperesplenismo portal que se traduz na acumulação de sangue no baço, levando à captura prolongada de plaquetas, o que pode induzir trombocitopenia (Petermann et al., 2012). No entanto, ainda não existem casos de hiperesplenismo relatados em medicina veterinária (Ettinger et al., 2017b).

2.7.3 Achados hematológicos

As anomalias mais comumente reportadas em hemogramas completos são microcitose (associada ao deficiente transporte de ferro em animais com anomalias vasculares), formação de corpos de Heinz (em gatos) e poiquilocitose. A anemia pode ser

secundária a uma hemorragia gastrointestinal ulcerativa observada em distúrbios hemorrágicos, doença hepática avançada ou doença crônica. Alguns animais podem ainda apresentar trombocitopenia ligeira (Bonagura & Twedt, 2014; Ettinger et al., 2017b).

2.7.4 Urianálise

A maioria dos achados encontrados na urianálise não são específicos para patologias do sistema hepatobiliar (Ettinger et al., 2017b).

Em felinos a existência de bilirrubinúria indica doença hepatobiliar ou hemolítica porque nesta espécie a existência de bilirrubina na urina é sempre anormal. Pelo contrário, em cães (particularmente em machos) a presença de bilirrubina na urina pode ser normal. Esta situação é explicada pelo baixo limiar para a excreção de bilirrubina, assim como a presença de enzimas específicas produtoras de bilirrubina a partir do grupo heme e a sua posterior conjugação (Rothuizen, 2009; Ettinger et al., 2017b).

A densidade urinária em animais com doença hepatobiliar pode ser baixa (Ettinger et al., 2017b).

A síndrome de Fanconi (presença de glicosúria apesar da euglicémia com ou sem proteinúria) foi recentemente associada a animais com HAC devido à acumulação de cobre nos túbulos renais. (Langlois et al., 2013; Dirksen & Fieten, 2017a)

2.7.5 Avaliação Fecal

A análise de amostras fecais raramente fornece informação frutuosa para avaliar animais com suspeita de doença hepatobiliar. Contudo, alterações na cor das fezes podem estar associada a duas condições específicas. A obstrução extrahepática completa do ducto biliar resulta em falta de pigmento fecal (fezes acólicas) e esteatorreia. Por outro lado, a excreção de fezes com cor laranja escuro, refletem aumento da produção e excreção de bilirrubina após hemólise ou rhabdomiólise acentuada (Nelson & Couto, 2019).

2.7.6 Imagiologia

2.7.6.1 Radiografia

Em comparação com a cintigrafia e a ultrassonografia, as medições feitas a partir de radiografias abdominais laterais direitas revelaram ter maior correspondência com o

peso real do fígado. O tamanho do fígado pode ser determinado em radiografias medindo o comprimento do fígado e com base na posição do eixo do estômago (quando normal é perpendicular à coluna e paralelo à última costela) (Ettinger et al., 2017b; Nelson & Couto, 2019).

Na radiografia, a hepatomegália pode ser visualizada pelo arredondamento das margens caudoventrais do fígado, prolongamento das margens ultrapassando o arco costal e deslocamento do eixo gástrico (Thrall, 2013).

A hepatomegália pode ser generalizada ou focal (Thrall, 2013). Hepatopatia generalizada por estar associada a neoplasia, hepatopatia vacuolar, congestão vascular ou amiloidose. Pelo contrário, verifica-se hepatomegália focal em neoplasias, abscessos, granulomas ou torção de um lobo hepático (Thrall, 2013; Washabau & Day, 2013).

Na microhepatia é visível um deslocamento cranial do eixo gástrico e uma redução da distância entre o lúmen gástrico e o diafragma (Thrall, 2013; Ettinger et al., 2017b).

De notar que a posição do eixo gástrico pode ser influenciada por outras condições para além do tamanho do fígado, portanto, medir o comprimento deste órgão pode ser de maior valor de diagnóstico. O comprimento do fígado é medido em centímetros (cm) através do comprimento do eixo do bordo ventral da veia cava caudal até ao ápice do bordo hepático caudal, e é posteriormente comparado com o comprimento da 11^a vértebra torácica (medido ao nível do ponto médio paralelo ao longo eixo do corpo vertebral). O normal comprimento do fígado é $5,5 \pm 0,8$ vezes maior que o comprimento da 11^a vértebra torácica (Ettinger et al., 2017b), embora, existam raças de cães, como o Pequês, em que o comprimento do fígado é menor (Choi et al., 2013).

A perda de detalhe da serosa sugere ascite. Por outro lado, a presença de gás livre na região anatómica hepática pode estar associada à rutura de um abscesso hepático ou colecistite enfisematosa (Thrall, 2013; Ettinger et al., 2017b).

2.7.6.2 Ultrassonografia

A ultrassonografia abdominal avalia a ecogenicidade e ecotextura do parênquima hepático, as estruturas vasculares e biliares, sendo também possível obter uma estimativa do tamanho do fígado (Webster et al., 2019). Deste modo, é possível a medição do diâmetro do lúmen e espessura da parede dos ductos biliares extra e intra-hepáticos e da vesícula biliar e a visualização de potenciais lesões focais, da estrutura e arquitetura do

figado, da presença de líquido abdominal livre, de alterações vasculares (da veia porta e presença de fistulas arteriovenosas) e da avaliação da velocidade e direção do fluxo sanguíneo portal com recurso ao eco *Doppler* (Hall et al., 2005; D'Anjou & Penninck, 2015).

É importante frisar que o fígado no exame ultrassonográfico pode ter um aspeto normal mesmo na existência de doença hepatobiliar grave (Feeney et al., 2008).

Um estudo comprovou que 63% de animais com um exame ultrassonográfico normal, apresentavam alterações histopatológicas, nomeadamente hepatopatias inflamatórias ou lesões degenerativas (Kemp *et al.*, 2013). Além disso, as alterações ultrassonográficas hepáticas não são preditivas da presença, ausência ou grau de fibrose (Ettinger et al., 2017b).

De modo a avaliar a ecogenicidade do fígado, este órgão deve ser comparado com o ligamento falciforme, com o baço ou com o rim direito. O fígado é naturalmente mais hipoeicoico em relação ao ligamento falciforme e ao baço. A ecogenicidade relativamente ao córtex renal é mais variável, embora geralmente seja hipereicoica e isoicoica (D'Anjou & Penninck, 2015; Ettinger et al., 2017b).

O parênquima hepático hipereicoico pode estar relacionado com hepatite crónica, hepatopatia por esteroides, lipidose, outras hepatopatias vacuolares, doença hepática tóxica, linfoma, sarcoma histiocítico, mastocitoma e administração de fenobarbital (D'Anjou & Penninck, 2015; Ettinger et al., 2017b).

Por outro lado, o parênquima hepático hipoeicoico pode ser resultado de hepatite aguda, linfoma, amiloidose ou colangite/colangiohepatite (D'Anjou & Penninck, 2015; Ettinger et al., 2017b).

2.7.6.3 Tomografia computadorizada (TC)

A TC é bastante vantajosa na avaliação da dimensão do fígado, diagnóstico de neoplasias hepáticas e de *shunts* portossistémicos (Thrall, 2013). A utilização de contrastes pode ainda auxiliar na diferenciação de lesões benignas e malignas (Ettinger et al., 2017b).

A angiotomografia apresenta 96% de sensibilidade e 89% de especificidade para diagnosticar *shunts* portossistémicos em cães. Tem ainda 5,5 vezes mais probabilidade de determinar acertadamente a presença ou ausência de um *shunt* portossistémico congénito,

quando comparada à ultrassonografia abdominal (S. E. Kim et al., 2013; Ettinger et al., 2017b).

Este meio complementar de diagnóstico não é invasivo, permite a visualização precisa da origem de vasos anómalos, permite a reconstrução tridimensional e depende menos do operador do que a ultrassonografia (Gaschen, 2009).

As principais desvantagens da TC incluem o uso de anestesia geral e o seu alto custo (Gaschen, 2009).

2.7.6.4 Ressonância Magnética (RM)

A RM pode ser utilizada para diagnóstico de massas hepáticas e *shunts* portossistêmicos.

À semelhança da TC, a RM apresenta as mesmas desvantagens, sendo ainda um meio de diagnóstico mais dispendioso do que a primeira (Hall et al., 2005).

2.7.6.5 Cintigrafia portal com coloide de enxofre ^{99m}Tc

Os coloides de enxofre ^{99m}Tc são pequenas partículas coloidais localizadas dentro do sistema reticuloendotelial. Em animais saudáveis, a maior parte deste coloide localiza-se no tecido hepático, enquanto doentes com *shunt* portossistêmico apresentam uma quantidade significativa do mesmo no pulmão (Koblik & Hornof, 1995).

Esta técnica, não é, no entanto, específica para diagnosticar *shunts* portossistêmicos em cães porque a captação a nível pulmonar ocorre com outras causas de insuficiência hepática. Em gatos, não pode ser usada como diagnóstico de *shunts* portossistêmicos porque ocorre captação pulmonar em gatos saudáveis (Koblik & Hornof, 1995; Daniel, 2009).

2.7.6.6 Cintigrafia portal per-retal

Esta técnica envolve a administração de um radiofármaco (pertecnato de sódio) no cólon. Em animais saudáveis, o pertecnato é visualizado primeiramente no fígado e depois no coração. Em animais que apresentem *shunt* portossistêmico, o sangue portal que contém o pertecnato contorna o fígado e é visto inicialmente no coração. Derivações de menor magnitude podem ter chegada simultânea do pertecnato ao fígado e ao coração (Daniel, 2009).

A principal desvantagem desta técnica é a escassa visualização de detalhes anatómicos, de modo que a localização exata e o tipo de *shunt* (congénito ou adquirido) geralmente não podem ser identificados e os estudos podem não ser diagnósticos (normalmente devido a má absorção a nível do cólon) (Daniel, 2009).

2.7.6.7 Cintigrafia portal trans-esplénica

A cintigrafia portal trans-esplénica é guiada por ultrassonografia para injeção de um radiofármaco (pertecnato de sódio) numa região central do parênquima esplénico. (Daniel, 2009) Os resultados das imagens são de qualidade superior quando comparadas às obtidas por cintigrafia portal per-retal. (Cole et al., 2005; Morandi et al., 2005) Como alternativa ao pertecnato de sódio, a ^{99m}TC -mebrofenina pode ser utilizada, permitindo que a localização do *shunt* seja mais facilmente identificada (Daniel, 2009).

Em princípio, o radiofármaco é rapidamente absorvido do baço para a veia esplénica, seguindo posteriormente para a veia gástrica esquerda, e em seguida, para a veia porta principal com destino ao fígado. Neste órgão, passa pelos sinusóides hepáticos, para a veia hepática, veia cava caudal e por fim para o coração (Daniel, 2009).

Esta técnica permite localizar o *shunt* portossistémico, e por vezes, distinguir derivações congénitas de adquiridas. Os *shunts* localizados caudalmente à entrada da veia esplénica na veia porta podem, no entanto, ser perdidos com esta técnica (Daniel, 2009).

2.7.7 Amostragem hepática

2.7.7.1 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)

A PAAF apresenta uma série de vantagens, quando comparada à biópsia hepática. É menos invasiva, apresentando menos riscos associados, os resultados são mais rápidos, é menos dispendiosa e pode ser realizado sem o uso de analgésicos ou anestésicos. No entanto, embora raro, pode ocorrer o risco de hemorragia (Points, 2009; Nelson & Couto, 2019).

A PAAF deve ser guiada por ultrassonografia e com recurso a uma agulha de 22G ou 25G. Para diminuir a contaminação de sangue na amostra, pode agitar-se rapidamente a agulha sem a seringa. A amostra é colocada em lâminas de vidro, e de seguida faz-se um esfregaço fino.

Contudo, este procedimento apresenta uma elevada frequência de resultados inconclusivos devido à baixa celularidade e presença de artefactos, e a ausência da arquitetura tecidual não permite a avaliação das lesões (Sharkey et al., 2007).

Salienta-se que a concordância geral do diagnóstico citológico e histológico varia entre 30 e 61% (Roth, 2001; Wang et al., 2004). Um estudo avaliou a precisão da PAAF ecoguiada em lesões hepáticas focais, onde foi obtida uma sensibilidade de 57,6% para alteração vacuolar, seguido de 52% de sensibilidade para neoplasia (Bahr et al., 2013). As neoplasias mais diagnosticadas recorrendo à citologia foram tumores de células redondas e carcinoma de origem não hepatocelular. Este estudo também mostrou que apenas cerca de 50% dos pacientes com neoplasias diagnosticadas histopatologicamente apresentavam células neoplásicas detetáveis em citologia (Bahr et al., 2013). Por conseguinte, embora o diagnóstico de neoplasia recorrendo à citologia seja correto, a citologia por si só, não pode excluir o diagnóstico de neoplasia (Ettinger et al., 2017b).

A citologia de PAAF hepática pode ser vantajosa no diagnóstico de lipidose hepática felina, a qual se caracteriza pela vacuolização hepatocelular difusa de triglicéridos (Center, 2005).

2.7.7.2 Biópsia hepática

Para a maioria das doenças hepatobiliares, o seu diagnóstico definitivo requer um exame histopatológico do tecido hepático. A amostragem depende diretamente do tipo de lesão presente. Se a lesão for difusa, a amostra pode ser aleatória. No entanto, para lesões focais, as amostras devem ser mais seletivas, nomeadamente, em grandes lesões, a amostra deve ser recolhida da periferia, porque esta pode apresentar um centro necrótico (Ettinger et al., 2017b).

Os riscos associados à biópsia incluem as complicações anestésicas (animais com doença hepática avançada apresentam dificuldades na metabolização de fármacos), hemorragia, embolia gasosa (laparoscopia) e choque vago-tónico associado à biópsia por agulha automatizada (Rothuizen & Twedt, 2009; Lidbury, 2017). Caso exista receio médico da ocorrência de hemorragia após a realização da biópsia, pode ser administrado vitamina K1 e/ou plasma fresco congelado ao doente, antes da realização do procedimento (Ettinger et al., 2017b).

As técnicas mais comuns são: biópsia percutânea por agulha grossa, biópsia por laparoscopia e biópsia hepática em cunha. Anestesia geral é sempre necessária para as duas últimas técnicas, e pode também ser necessária para a primeira (Ettinger et al., 2017b; Nelson & Couto, 2019).

Na biópsia por agulha grossa (ex: Tru-cut, Merit Medical Systems®, South Jordan, Utah, EUA), as amostras podem ser obtidas por via percutânea e guiadas por ultrassonografia ou por laparoscopia ou cirurgia. Se realizada com o auxílio da ultrassonografia, esta técnica apresenta como desvantagens a dificuldade imagiológica da visualização de fígados pequenos, dificuldade de obtenção de tecido hepático em doentes com fibrose e amostras sem representação do processo da doença hepática associada. Deste modo, esta técnica apresenta uma amostra relativamente pequena, com potencial fragmentação do tecido fibroso e poderá não comportar a amostragem de lesões em todos os lobos hepáticos (os lobos mediais ou lateral esquerdo são de mais fácil acesso ecograficamente) (Webster et al., 2019).

Na biópsia laparoscópica, a cavidade abdominal é distendida com gás, e, em seguida, um telescópio rígido é inserido através de uma abertura (cânula) na parede abdominal para visualizar a cavidade peritoneal. Esta técnica apresenta inúmeras vantagens, tais como: a visualização macroscópica de todo o órgão e estruturas adjacentes, podendo o clínico visualizar lesões não visíveis na ultrassonografia, e a capacidade de obtenção de várias amostras de modo a diminuir o risco de artefacto da amostragem. Vulgarmente, existem pequenas hemorragias durante este procedimento, porém, estas podem ser observadas diretamente, o que permite a formação do coágulo e a extinção da hemorragia. Como principais desvantagens associadas, existe a indispensabilidade do uso de anestesia geral e a primordialidade de conhecimento técnico pelo cirurgião, associado a um custo elevado (Ettinger et al., 2017a; Webster et al., 2019).

A cirurgia (laparotomia) para obtenção de biópsias hepáticas é indicada se houver, anomalia vascular que possa exigir correção cirúrgica, ou ainda quando um doente for submetido a cirurgia por outro motivo. A exposição do órgão, a capacidade de manipulação dos tecidos, a capacidade de obtenção de amostras de maior tamanho e a capacidade de monitorização do local da biópsia são as principais vantagens desta técnica. A dor e o tempo de recuperação prolongado no período pós-cirúrgico são as desvantagens desta técnica (Rothuizen & Twedt, 2009; Ettinger et al., 2017b).

O diagnóstico definitivo de HAC requer a obtenção de múltiplas biópsias para cultura, histopatologia e determinação da concentração do cobre (Webster et al., 2019).

Existem colorações específicas para pesquisa de grânulos de cobre intra-hepáticos (ácido rubeânico ou rodadina), lípidos (sudão) e glicogénio (ácido periódico-*Schiff*) (Rothuizen & Twedt, 2009).

2.7.7.2.1 Distribuição histológica do cobre

Em casos de HAC primária, o cobre começa a acumular-se nas regiões centrolobulares (zona três) do lóbulo hepático (Thornburg et al., 1990b; Dirksen & Fieten, 2017a).

Quando a doença hepática está numa fase terminal, onde existe cirrose, necrose e colapso lobular, é difícil a distinção das diferentes zonas do lóbulo hepático. Para além disso, quando se instala este agravamento da doença hepática, os hepatócitos necróticos libertam o cobre, e os hepatócitos recém-formados, que surgem durante o processo de regeneração, inicialmente não contêm cobre, nem tecido cicatricial, diluindo assim o conteúdo total de cobre na transição para a doença terminal. Principalmente por causa destas alterações histológicas distribuídas de forma desigual, os resultados do exame histológico e da determinação quantitativa do cobre devem ser sempre considerados na avaliação hepática do cobre (Dirksen & Fieten, 2017a).

2.7.7.2.2 Pontuação histológica de cobre

Em secções de tecido hepático coradas que apresentem cobre, pode ser aplicado um sistema de classificação semiquantitativo, de modo a determinar o conteúdo de cobre hepático. A pontuação é baseada na localização e no número de hepatócitos e macrófagos que contêm grânulos de cobre. Numa escala de 0 a 5, pontuações de 2 ou mais são consideradas anormais (van den Ingh et al., 2006).

2.7.7.2.3 Determinação quantitativa de cobre

As concentrações hepáticas de cobre também podem ser avaliadas quantitativamente pela irradiação de pequenos pedaços de fígado e pela medição da radioatividade induzida pelo cobre. Existem outros métodos para a quantificação de

cobre, como os métodos espectrométricos. As concentrações normais de cobre hepático em cães são inferiores a 400 mg/kg de peso seco de fígado (Dirksen & Fieten, 2017a).

2.7.7.2.4 Estimativa digital de concentrações do cobre

A varredura microscópica digital de secções hepáticas coradas que apresentam cobre mostrou ser mais precisa em comparação com a pontuação qualitativa de cobre. Esta técnica pode ser aplicada em lâminas histológicas para biópsias hepáticas onde não existe amostra adicional para quantificação de cobre (Dirksen & Fieten, 2017a).

2.7.8 Biomarcadores

Atualmente, a única forma de diagnóstico e monitorização de HAC é pela realização de avaliações histológicas de biópsias hepáticas repetidas. Assim, é de grande importância a procura de um biomarcador não invasivo a partir de amostras de sangue ou urina. Este biomarcador pode ajudar na identificação de cães em risco, prevenindo doença e implementando tratamento precoce, assim como impedir a reprodução de indivíduos afetados. Para além disso, seria também vantajoso para a monitorização das concentrações de cobre hepático durante o tratamento com quelantes de cobre (Dirksen & Fieten, 2017a).

A relação cobre/zinco urinário aumentada foi significativamente associada à concentração de cobre hepático em Labrador Retrievers, no entanto, o seu valor de diagnóstico é limitado, devido à sobreposição entre cães saudáveis e cães com HAC (Fieten, Hugén, et al., 2013; Dirksen & Fieten, 2017a; Vincent et al., 2021).

2.8 Tratamento

A escolha de planos terapêuticos para cães e gatos com doença hepática pode ser desafiante porque a eficácia de alguns medicamentos e nutracêuticos utilizados ainda não foi comprovada (Ettinger et al., 2017c; Vandeweerd et al., 2013). Além disso, no caso específico da hepatite crónica canina, a sua etiologia não é muitas vezes identificada, levando à escolha de um tratamento de suporte, e não de um tratamento definitivo (Poldervaart et al., 2009b; Ettinger et al., 2017b, 2017c;).

Quando o diagnóstico é estabelecido como HAC, o objetivo é criar um balanço negativo de cobre. Por conseguinte, deve ser restringida a ingestão de cobre e ser

proporcionado o aumento da sua excreção urinária utilizando quelantes de cobre. No entanto, atualmente ainda não se sabe a que concentração de cobre hepático se deve começar a terapia com quelantes de cobre (Dirksen & Fieten, 2017a).

Em geral, cães clinicamente doentes ou cães com lesão hepatocelular evidente e, com níveis aumentados de cobre hepático, devem ser tratados com um quelante de cobre, sendo que este tratamento deve ser monitorizado por biópsias hepáticas sucessivas (Dirksen & Fieten, 2017a).

Em animais sem sinais clínicos, com enzimas hepáticas normais e níveis de cobre moderadamente aumentados, a mudança para uma dieta pobre em cobre e com alto teor em zinco, pode ser suficiente para a normalização da concentração de cobre hepático. Contudo, existem variações individuais na resposta à mudança de dieta, e a acumulação de cobre pode continuar a ocorrer, mesmo com a dieta adequada. Assim, é sempre aconselhada a realização de uma biópsia seis meses após o diagnóstico inicial e a mudança da dieta (Fieten et al., 2015; Dirksen & Fieten, 2017a).

2.8.1 Agentes citoprotetores

O fígado está bastante suscetível a danos oxidativos, pela sua localização entre a circulação esplâncnica, pela metabolização de drogas e toxinas, assim como pelo seu armazenamento de macrófagos (Center, 2004).

A glutathione, um tripeptídeo sintetizado a partir de L-glutamato, L-cisteína e glicina, é um antioxidante essencial armazenado essencialmente nos hepatócitos. Concentrações hepáticas diminuídas de glutathione foram encontradas em gatos com lipidose hepática, gatos com obstrução extra-hepática do ducto biliar e em cães e gatos com doença hepática necroinflamatória, reforçando a importância da lesão oxidativa em várias doenças hepatobiliares caninas e felinas (Center et al., 2002).

2.8.1.1 S-adenosil metionina (SAME)

Exerce uma função fundamental na síntese de glutathione, e, por esse motivo pode ajudar a prevenir danos oxidativos, evitando a depleção de glutathione hepática. Apresenta também propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas, assim como capacidade de modulação da apoptose (Mato & Lu, 2007; Ettinger et al., 2017c).

Deve ser administrado a cada 24 horas na dose de 20 mg/kg *per os* (PO) em jejum. Efeitos colaterais como vômitos e anorexia foram relatados em cães e em gatos, mas são raros (Ettinger et al., 2017c; Webster & Cooper, 2009).

A SAME pode ser utilizada como tratamento adjuvante em várias doenças hepáticas em caninos e felinos, tais como: lesão hepática aguda devido a drogas ou intoxicações, hepatite crônica canina, HAC e lipidose hepática felina (Ettinger et al., 2017c).

2.8.1.2 N-acetilcisteína

N-acetilcisteína é uma formulação de L-cisteína que auxilia a reposição de concentrações hepáticas intracelulares de cisteína e glutathione, conferindo proteção contra lesões oxidativas (Center, 2004). Como a via oral é frequentemente associada a vômitos em cães e gatos, a via endovenosa (IV) é recomendada, com uma dose inicial de 140 mg/kg, seguida de 70 mg/kg IV a cada oito ou doze horas (Center, 2005; Webster & Cooper, 2009).

Porém, deve existir precaução relativamente à sua administração por tempo prolongado, dado que pode comprometer o metabolismo da amônia via ciclo da ureia (Ettinger et al., 2017c).

O seu uso é recomendado como coadjuvante do tratamento inicial de cães e gatos com lesão hepática aguda e em gatos com lipidose hepática. Quando os doentes tolerarem SAME oral, a N-acetilcisteína é descontinuada (Ettinger et al., 2017c).

2.8.1.3 Silimarina

A silimarina tem efeito antioxidante, eliminando os radicais livres e reduzindo a peroxidação lipídica. Apresenta também efeito anti-inflamatório, incluindo a supressão da interleucina 1- β , fator de necrose tumoral α e fator nuclear kappa B, e pode inibir a fibrose hepática, reduzindo a síntese, proliferação e migração do ADN das células de Ito hepáticas, além de reduzir a expressão do colagénio hepático (Manna et al., 2000; Trappoliere et al., 2009; Hackett et al., 2013).

A silimarina não parece apresentar efeitos secundários, para a dose recomendada de 5 a 10 mg/kg PO a cada 24 horas (Webster & Cooper, 2009).

Foi demonstrado que inibe a inflamação dos hepatócitos caninos e o *stress* oxidativo *in vitro* quando usada em combinação com SAME (Au et al., 2013). Outro estudo provou também que a silimarina pode ser utilizada em situações de intoxicação por cogumelos *Amanita* (Vogel et al., 1984).

Em resumo, a silimarina é indicada para cães e gatos com lesão hepática aguda induzida por drogas/toxinas, gatos com lipidose hepática e cães com hepatite crónica associado ao cobre (Ettinger et al., 2017c).

2.8.1.4 Vitamina E

A vitamina E, é na realidade, uma família de oito vitaminas lipossolúveis, e apresenta efeito antioxidante (protege os fosfolípidos de lesão oxidativa, eliminando os radicais livres) (Vitaglione et al., 2004; Ettinger et al., 2017c). Esta vitamina raramente apresenta efeitos secundários, sendo normalmente bem tolerada em cães e gatos. (Webster & Cooper, 2009).

A dose recomendada é de 10 a 15 UI/kg PO a cada 24 horas em ambas as espécies. Alguns médicos indicam a vitamina E como suplemento no tratamento de doenças hepáticas que podem levar a danos oxidativos, como hepatite aguda devido a drogas ou intoxicações, hepatite crónica e hepatite crónica associada ao cobre e lipidose hepática felina (Webster & Cooper, 2009; Ettinger et al., 2017c).

2.8.1.5 Ácido ursodesoxicólico

É um ácido biliar hidrofílico com várias propriedades benéficas: movimento de mais ácidos biliares hidrofóbicos da circulação (Meyer et al., 1997), efeito colerético que promove a excreção de toxinas endógenas através da biliar (Yanaura & Ishikawa, 1978) tem também efeito citoprotetor pois inibe a apoptose hepatocitária, e efeito imunomodulador (supressão da interleucina-2) (Miyaguchi & Mori, 2005; Ettinger et al., 2017c).

A dose recomendada é de 10 a 15 mg/kg PO a cada 24 horas. Ocasionalmente pode provocar diarreia (Webster & Cooper, 2009).

Em casos de obstrução completa do ducto biliar em pequenos animais, o uso deste fármaco é controverso. Devido ao seu efeito colerético, pode aumentar a probabilidade de rutura da vesícula biliar (Webster & Cooper, 2009; Ettinger et al., 2017c).

2.8.2 Medicação para tratamento de HAC

2.8.2.1 D-penicilamina

É um agente quelante que se combina com o cobre (e outros metais pesados), proporcionando a sua mobilização do fígado e posterior excreção pela urina. Apresenta efeito anti-fibrótico (previne a formação de ligações cruzadas entre as moléculas de colagénio) e pode ter propriedades imunomoduladoras (Nimni, 1977; Lipsky, 1984; Pugliese et al., 2021). Este fármaco é eficaz na redução das concentrações hepáticas de cobre na raça *Bedlington terrier*, porém, é um tratamento que pode ser necessário durante toda a vida toda do animal, combinado com uma dieta restrita em cobre (Pugliese et al., 2021). Também nas raças Labrador Retriever e *Dobermann pinschers*, a D-penicilamina revelou eficácia no tratamento de HAC (Dirksen, et al., 2013; Ettinger et al., 2017c).

Deve ser administrada na dose de 10 a 15 mg/kg PO a cada 12 horas, em jejum (Langlois, Lehner, et al., 2013). É frequente a existência de efeitos colaterais gastrointestinais, e quando estes ocorrem, pode ser necessária redução da dose, administração com pequena quantidade de alimento ou a descontinuação do fármaco (Hoffmann, 2009; Ettinger et al., 2017c). A quelação prolongada de cobre, pode levar à sua deficiência, manifestando-se por anemia microcítica hipocrômica, anorexia, vômitos e perda de peso (Seguin & Bunch, 2001; Pugliese et al., 2021). Em humanos, foi demonstrado que pode ainda causar depleção da vitamina B6, e mesmo não tendo sido reportado nenhum caso em cães, alguns clínicos optam pela suplementação desta vitamina durante o tratamento com D-penicilamina (Jaffe et al., 1964; Ettinger et al., 2017c; Pugliese et al., 2021).

2.8.2.2 Trientina (2,2,2 – Tetramina)

A trientina é outro agente quelante de cobre, normalmente utilizado como tratamento de segunda escolha quando os cães não toleram a D-penicilamina devido aos seus efeitos gastrointestinais ou em situações agudas (Ettinger et al., 2017c).

Está comprovada a sua eficácia no aumento da excreção urinária de cobre. No entanto, a trientina é mais eficaz na remoção de cobre da circulação sanguínea, do que do tecido hepático, estando assim indicada em animais com hemólise causada por níveis elevados de cobre sérico (Ettinger et al., 2017c).

A dose recomendada é de 10 a 15 mg/kg PO a cada 12 horas, em jejum. Acredita-se que este fármaco esteja associado a menos efeitos colaterais em comparação com a D-penicilamina, contudo, vômitos e anorexia ainda podem ocorrer (Hoffmann, 2009; Ettinger et al., 2017c).

2.8.2.3 Zinco

O zinco diminui a absorção de cobre no trato gastrointestinal, porque induz um aumento da síntese da metalotioneína pelos enterócitos, que por sua vez apresenta maior afinidade de ligação ao cobre, e, por esse motivo, evita que o cobre entre na circulação, sendo eliminado *a posteriori* nas fezes com as células intestinais (Brewer, 1995; Fieten et al., 2015; Ettinger et al., 2017c).

A suplementação oral de acetato de zinco (forma de zinco mais bem tolerada) mostrou diminuir as concentrações hepáticas de cobre em cães com acumulação primária de cobre hepático, ao longo de vários anos, sem apresentar efeitos adversos (Brewer et al., 1992).

O zinco é normalmente utilizado em conjunto com restrição dietética de cobre como tratamento de manutenção, após o animal ter sido submetido a um tratamento de quelação de cobre, de modo a diminuir a concentração de cobre hepático inicialmente (Hoffmann, 2009; Ettinger et al., 2017c).

Em humanos, em prol da sua taxa reduzida de efeitos adversos, o zinco tem sido recomendado como o único tratamento para a doença de Wilson assintomática (Brewer, 1995; Ettinger et al., 2017c).

A dose geralmente administrada é de 5 a 10 mg/kg de zinco elementar oral a cada 12 horas, idealmente entre as refeições. Pode ser necessária a sua administração em conjunto com uma pequena quantidade de alimento, pois este pode provocar vômitos e náuseas (Hoffmann, 2009; Ettinger et al., 2017c).

A bibliografia consultada aconselha a monitorização da concentração plasmática de zinco durante a terapia, já que elevadas concentrações deste metal pesado podem causar hemólise (Gurnee & Drobatz, 2007).

Atualmente, dietas comerciais para cães e gatos com doença hepática são frequentemente suplementadas com zinco. (Ettinger et al., 2017c) A Hills®, a Royal

Canin® e a Purina Proplan® são alguns exemplos de marcas com ração formulada para doença hepática com suplementação de zinco.

2.8.2.4 Tetratiomolibdato de Amónio

O tetratiomolibdato de amónio (TM) é um agente que atua na redução de cobre pela sua excreção no sangue e na biliar, e é utilizado em medicina humana no tratamento da doença de Wilson (Hedera, 2017).

Um estudo prospetivo em medicina veterinária, foi realizado com dez cães de modo a investigar a segurança e eficácia a curto prazo do TM no tratamento de HAC. Os autores concluíram que a concentração de cobre hepático diminuiu na maioria dos cães, e os efeitos gastrointestinais adversos foram leves (Dirksen & Fieten, 2017a; Langlois et al., 2019). No entanto, é necessária mais investigação para a utilização deste fármaco em cães com HAC (Dirksen e Fieten, 2017a).

2.9 Prognóstico

Existem evidências científicas de que, uma vez diagnosticadas, as lesões histológicas de hepatite crónica progridem e levam à morte de muitos cães (Webster et al., 2019). Hiperbilirrubinémia, prolongamento do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), hipoalbuminémia, presença de ascite e presença de fibrose no exame histopatológico, são os fatores com maior associação a pior prognóstico. (Strombeck et al., 1988; Poldervaart et al., 2009b; Raffan et al., 2009; Gómez Selgas et al., 2014; Kilpatrick et al., 2016; Webster et al., 2019).

2.10 Complicações

2.10.1 Hipertensão portal

A presença de hipertensão portal em cães é normalmente inferida pelo reconhecimento das suas consequências clínicas (ascite, sinais neurológicos compatíveis com encefalopatia hepática e mucosas pálidas), pela avaliação hemodinâmica da veia porta com recurso ao *doppler* na ultrassonografia, ou ambos (Rothuizen, 2009; Webster et al., 2019).

O valor da medição e monitorização de hipertensão portal é um fator terapêutico muito importante em medicina humana, porém, o mesmo não acontece em medicina veterinária (La Mura et al., 2015; Webster et al., 2019).

O tratamento destina-se essencialmente aos fatores que agravam a hipertensão portal, diminuindo assim as suas consequências, como ascite, encefalopatia hepática, úlceras gastrointestinais e hemorragia entérica (Webster et al., 2019).

2.10.2 Ascite

A análise do líquido ascítico que acompanha hipertensão portal associada a hepatite crónica ou cirrose apresenta geralmente baixa concentração de proteína, característico de um transudado puro ou modificado (Webster et al., 2019).

O seu tratamento requer o estabelecimento da natriurese (excreção de sódio pela urina) pela diminuição da sobrecarga de sódio, uso de diuréticos. A paracentese abdominal deve ser utilizada em último recurso em animais dispneicos, e acompanhada pela administração IV concomitante de um expansor de plasma colóide, plasma fresco congelado ou albumina. A remoção de um grande volume de líquido que contém albumina pode resultar em hipoalbuminémia e, por conseguinte, diminuição da pressão oncótica. Esta é uma preocupação em cães com doença hepática crónica em que a capacidade do fígado de produzir albumina é reduzida (Bernardi & Zaccherini, 2018; Haberl et al., 2018; Marks et al., 2018; Webster et al., 2019). Como exceção, os animais da raça Cocker Spaniel com HC que desenvolvem ascite, podem apresentar uma sobrevivência prolongada (Kanemoto et al., 2013a).

2.10.3 Encefalopatia hepática (EH)

O seu diagnóstico é baseado na presença de sinais neurológicos como ataxia, alterações comportamentais e mentais, convulsões, *head pressing*, cegueira, andar em círculos, tremores, espasmos e ptialismo. Porém, os sinais clínicos de EH leve podem ser inespecíficos, como letargia, vômitos intermitentes e diarreia, e dessa maneira, podem ser atribuídos a outras condições (Lidbury et al., 2015, 2016; Gow, 2017; Webster et al., 2019).

A hiperamoniemia auxilia no diagnóstico de encefalopatia hepática, no entanto, a concentração sérica normal de amônia, não elimina a presença de EH (Webster et al., 2019).

O tratamento de EH consiste no ajuste da proteína dietética, na administração de lactulose, antibioterapia, enemas com água tépida em casos agudos para favorecer a eliminação de amônia e, quando necessário, medicação dirigida aos sinais neurológicos (ex: propofol/fenobarbital em ataques convulsivos) (Rothuizen, 2009; Buob et al., 2011; Eulenberg & Lidbury, 2018; Webster et al., 2019).

Investigação, reconhecimento e eliminação de fatores que proporcionam a EH, como alcalose metabólica, infecção, aumento da carga proteica (sangramento gastrointestinal, refeições ricas em proteína) e sedação e analgesia são fundamentais (Webster et al., 2019).

2.10.4 Ulceração gastroduodenal

A doença hepática é considerada um fator de risco para ulceração gastrointestinal (Mazaki-Tovi et al., 2012; Daure et al., 2017a, 2017b; Webster et al., 2019). A congestão esplâncnica e a diminuição do fluxo sanguíneo parecem também contribuir. Sangramento entérico (melena ou hematoquécia) parecem ser mais comuns em doença avançada. O tratamento consiste no uso de drogas antissecretoras e citoprotetoras (Webster et al., 2019).

2.10.5 Coagulação

Sangramento espontâneo é raro em cães com HC, no entanto, pode ocorrer essencialmente num estado avançado da doença, manifestando-se em primeiro lugar como hemorragia entérica (Elhiblu et al., 2015a; Webster et al., 2019). Quando ocorre sangramento espontâneo ou induzido por algum procedimento, pode ser indicado a administração de hemoderivados (plasma fresco congelado, concentrado de hemácias ou sangue total), vitamina K ou desmopressina (Webster et al., 2019). A desmopressina está indicada no uso de coagulopatias porque aumenta a concentração do fator VIII (von Willebrand) e de plasminogénio (Di Mauro & Holowaychuk, 2013; Keeshen et al., 2017).

Podem ainda ocorrer complicações trombóticas em cães com HC, sendo a mais comum a trombose da veia porta. Contudo, a maioria dos cães com trombose da veia

porta apresenta pelo menos um fator predisponente adicional, sendo o mais comum o uso de corticosteroides (Webster et al., 2019).

3 Apresentação do caso clínico

3.1 Identificação do animal

O caso clínico refere-se a um cão (“Cacau”), macho inteiro, com quatro anos de idade, de raça Labrador Retriever, com 33,5 kg de peso vivo e uma condição corporal de sete (em nove) de acordo com as diretrizes de nutrição global WSAVA (Freeman et al., 2011).

3.2 Evolução clínica

O animal foi acompanhado desde jovem no ASMHV e, em agosto de 2020, apresentou-se à consulta para o reforço anual da vacina preventiva da traqueobronquite infecciosa canina, apresentando as desparasitações interna e externa regularizadas. Encontrava-se ainda imunizado contra o vírus da esgana, adenovírus canino tipo 1 e 2, parvovírus canino tipo 2 e 4 grupos de serovariedades de *Leptospira* spp. O Cacau apresentava-se alerta, com temperatura retal normal (38,5°C), frequências respiratória e cardíaca dentro dos valores normais, sem alterações dos sons pulmonares ou cardíacos à auscultação. As mucosas estavam rosadas e o tempo de repleção capilar era inferior a dois segundos. O tempo de retração da prega cutânea também se encontrava normal (inferior a dois segundos). Os linfonodos palpáveis não tinham alterações de tamanho, sensibilidade, consistência e mobilidade. Os restantes linfonodos não eram palpáveis. Por fim, o animal não apresentava desconforto à palpação abdominal. Foram recomendadas análises sanguíneas pois estas podem ser importantes na deteção e prevenção de doenças numa fase precoce do seu desenvolvimento. As análises incluíam hemograma (Tabela 26) e análises bioquímicas (Tabela 27), que se encontram discriminadas adiante.

Tabela 26. Hemograma realizado no ASMHV em agosto de 2020

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	14,69	6 – 17
Basófilos (x10 ⁹ /L)	0,08	0 – 0,5
Basófilos %	0,6	0 – 3
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	11,64	3 – 12
Neutrófilos %	79,2	62 – 87
Eosinófilos (x10 ⁹ /L)	0,26	0,1 – 1
Eosinófilos %	1,8	1 – 8
Linfócitos (x10 ⁹ /L)	2,12	1 – 4,8
Linfócitos %	14,4	12 – 30
Monócitos (x10 ⁹ /L)	0,60	0,2 – 1,5
Monócitos %	4,1	2 – 4
Eritrócitos (x10 ¹² /L)	6,54	5,5 – 8,5
Hemoglobina (g/dL)	14,6	11 – 19
Volume Corpuscular Médio (fL)	72	62 – 72
Hemoglobina Corpuscular Média (pg)	22,4	20 – 25
Concentração da Hemoglobina (g/dL)	31,1	30 - 38
Hematócrito (%)	46,99	39 – 56
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	250	117 – 460
MPV (fL)	8,2	3,9 – 11,1

Tabela 27. Análises bioquímicas realizadas no ASMHV em agosto de 2020.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Proteínas totais (mg/dL)	6,1	5,0 – 7,2
ALP (UI/L)	30	13 – 83
ALT (UI/L)	174	17 - 78
Glucose (mg/dL)	98	75 - 128
Creatinina (mg/dL)	1,04	0,4 – 1,4
Ureia (mg/dL)	16,8	9,2 – 29,2

O hemograma do Cacau não apresentava nenhuma alteração, no entanto, as análises bioquímicas mostraram elevação na atividade enzimática da ALT. Como o Cacau não apresentava qualquer sintomatologia associada, o mesmo foi vacinado no próprio dia. Devido à alteração encontrada no painel bioquímico, foi aconselhado aos tutores realizarem nova colheita de sangue no período de dois meses, para controle da atividade da enzima hepática ALT.

O Cacau voltou ao ASMHV em outubro de 2020 onde realizou nova colheita sanguínea. O valor da atividade da enzima ALT tinha aumentado para para 614 UI/L.

Tendo em consideração a elevação da atividade enzimática, foi aconselhado pela Médica Veterinária a realização de ultrassonografia para visualização da imagem hepática. O exame ultrassonográfico foi realizado na mesma semana, e durante o mesmo foi recolhida urina por cistocentese para realização de tira reativa de urina e densidade urinária (Tabela 28). A análise de urina tinha como principal objetivo a pesquisa de bilirrubina na urina e a averiguação da densidade urinária. De acordo com o exame ultrassonográfico, o fígado apresentava tamanho, forma, ecotextura e ecogenicidade normais e a vesícula biliar apresentava uma ligeira distensão com conteúdo anecoico. Os restantes órgãos abdominais não apresentavam alterações. Como o fígado apresentava uma imagem ultrassonográfica normal, a equipa médica optou por não realizar a PAAF hepática. A nível clínico, o Cacau encontrava-se sem sintomatologia associada à alteração da atividade da enzima ALT, sendo desta maneira, novamente aconselhado o seu controlo dentro de três semanas.

Tabela 28. Análise de urina realizada no ASMHV em outubro de 2020.

	Parâmetro	Resultado	
Caracteres gerais	Cor	Amarela	
	Aspeto	Límpida	
	Cheiro	Normal	
	Sedimento	Sem sedimento macroscópico	
Tira reativa de urina	Parâmetro	Resultado	Referência
	pH	6	5,0-7,0
	Proteína	Negativo	Negativo
	Glicose	Negativo	Negativo
	Cetonas	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	+1	Negativo
Sangue	Negativo	Negativo	
Densidade urinária	1,040	1,001-1,080	

O Cacau voltou no final do mês de outubro para reavaliar as enzimas hepáticas ALT e ALP. A atividade da enzima ALT decresceu para 220 UI/L e a atividade da enzima ALP continuou dentro dos valores de referência. O animal manteve ainda a ausência de qualquer sinal clínico. A Médica Veterinária aconselhou fazer o teste serológico para rastreio de *Leishmania*, visto que Portugal é considerado um país endêmico. O resultado do teste serológico foi negativo, sendo o animal posteriormente primovacinado com LetiFend® (LetiPharma, Porto, Portugal).

Em novembro, o Cacau foi novamente ao ASMHV para realizar controlo da enzima hepática ALT. A sua atividade aumentou para 404 UI/L. No mesmo dia foi realizado o teste de estimulação dos ácidos biliares, e ambos os valores encontravam-se dentro dos valores de referência (Tabela 29).

Tabela 29. Análise bioquímica realizada no laboratório veterinário INNO (Braga) em novembro de 2020.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Ácidos biliares em jejum (µmol/L)	<4.8	0,0 – 8,0
Ácidos biliares pós-prandial (µmol/L)	<4.8	0,0 – 30,0

Foi proposto aos tutores a avaliação das provas de coagulação e realização de biópsia hepática. No entanto, por motivos de contenção de custos, os tutores não aceitaram. Deste modo, foi sugerido que o Cacau iniciasse uma dieta de suporte hepático (Hill's® 1/d, Mars, EUA) e realizasse posteriormente novo controlo das enzimas hepáticas.

Passado dois meses (em fevereiro de 2021) o Cacau voltou ao hospital para nova reavaliação. Durante este período o Cacau nunca desenvolveu nenhum sinal clínico, continuando a realizar normalmente a profilaxia vacinal, assim como as desparasitações interna e externa. A nível analítico verificou-se redução da atividade da ALT para 259 UI/L. Após este período de tempo, tem realizado controlos das atividades enzimáticas hepáticas (Tabela 30) com alguma periodicidade, e até à última consulta no ASMHV continua sem qualquer sinal clínico e apresenta um exame físico sem alterações.

Tabela 30. Controle das análises bioquímicas realizadas no ASMHV.

Parâmetro	Resultado 03/2021	Resultado 08/2021	Resultado 04/2022	Intervalo de referência
ALP (UI/L)	32			13 – 83
ALT (UI/L)	155	146	124	17 – 78

3.3 Discussão

As enzimas ALT e ALP são as principais enzimas hepáticas avaliadas nos painéis bioquímicos gerais de pequenos animais. Em geral, o aumento anormal da atividade das enzimas hepáticas é consideravelmente mais comum do que a prevalência de doença hepática (Dirksen et al., 2017; Sturgess, 2017), e a detecção de uma única enzima hepática elevada, pode ser inespecífica e insuficiente para o diagnóstico de doença hepatobiliar (Chapman & Hostutler, 2013). O Cacau apresentou apenas alterações na atividade enzimática da ALT durante os dois anos de monitorização no ASMHV. A ALT é categorizada como uma enzima que indica lesão hepatocelular, enquanto que a ALP é uma enzima de indução associada ao aumento da síntese em resposta à colestase ou outros fatores (uso de glucocorticoides ou neoplasia) (Dirksen et al., 2017; Sturgess, 2017). Causas inflamatórias (pancreatite, enterite e miosite) ou infecciosas (infecção do trato urinário, endocardite, pneumonia, peritonite séptica e piotórax), doenças endócrinas (hiperadrenocorticismo, diabetes *mellitus* e hipotireoidismo), causas de hipóxia (falha cardíaca congestiva, crise hipotensiva, anemia hemolítica severa e estado epilético), drogas (corticosteroides e drogas antiepiléticas) entre outras, são possíveis causadoras de aumento da atividade das enzimas hepáticas ALT e AST na ausência de doença hepática primária (Sturgess, 2017). No entanto, o Cacau não apresentava nenhum sinal clínico associado e, por esse motivo, a principal suspeita permaneceu na doença hepática crônica. Os sinais clínicos de doença hepática não são muito específicos, exceto quando a doença hepática já se encontra num estágio terminal, e os animais podem encontrar-se ictericos e com ascite (Ruland et al., 2010).

Aumentos inexplicados persistentes (superior a dois meses) na atividade sérica da ALT acompanhada ou não de outras alterações laboratoriais é o melhor teste de triagem atualmente disponível para detecção precoce de HC (Ruland et al., 2010; Webster et al., 2019). A HC, por outro lado, é caracterizada por uma longa fase subclínica em que cerca de 20% dos cães apresentam elevações da atividade das enzimas hepáticas na ausência de

doença clínica (Webster et al., 2019). A atividade enzimática da ALP normalmente excede o seu valor de referência posteriormente à elevação enzimática da ALT e, no decorrer da doença, as atividades de ambas as enzimas podem sofrer flutuações (Webster et al., 2019).

O aumento da atividade da ALT não reflete a gravidade do dano, mas sim o número de células danificadas (Dirksen et al., 2017). Assim, é de extrema importância a avaliação da função hepática. A avaliação da concentração dos ácidos biliares séricos é considerado o teste de função hepática mais sensível para HC. No entanto, a sua sensibilidade é reduzida quando a HC se encontra em estádios iniciais (Webster et al., 2019). No caso específico do Cacau existia indicação para medição dos ácidos biliares porque este animal não se encontrava icterico. Caso o Cacau apresentasse icterícia de origem hepática ou pós-hepática, a medição dos ácidos biliares não teria significado clínico, porque se iriam encontrar acima do intervalo de referência em consequência da colestase associada (Webster et al., 2019). O Cacau apresentou valores dentro do intervalo de referência da concentração dos ácidos biliares, o que pode ser sugestivo de um processo de HC inicial e a função hepática ainda não estar comprometida. Ruland et al. reportaram animais da raça Labrador Retriever aparentemente saudáveis que apresentavam lesões hepáticas inflamatórias, e a sensibilidade da ALT, ALP e dos ácidos biliares em detetar HC foi considerada baixa, o que reforça a importância da biópsia hepática no diagnóstico de HC.

A ureia e a glucose séricas são parâmetros bioquímicos frequentemente presentes em análises de rotina, que podem fornecer informação sobre a função hepática. A diminuição da concentração sérica de ureia ocorre em estados avançados de doença hepática, mas outros fatores como a dieta do animal e a ingestão de água devem ser considerados. No entanto, a hipoglicémia quando relacionada com doença hepática, encontra-se mais frequentemente associada a falhas hepáticas agudas. (Webster et al., 2019).

A albumina sérica é outro parâmetro bioquímico que se encontra relacionado com a função hepática. As causas de hipoalbuminémia são várias, no entanto, caso a hipoalbuminémia tenha origem hepática, é considerada como um marcador tardio de falha de síntese hepática (Webster et al., 2019). A bilirrubina sérica também permite avaliar a função hepática. Tal como os outros parâmetros, a bilirrubinémia ocorre apenas em

doença hepática severa (Sturgess, 2017), sendo um indicador de prognóstico negativo (Webster et al., 2019). No caso do Cacau, estes parâmetros não foram avaliados, mas era expectável que se encontrassem dentro dos intervalos de referência.

A ultrassonografia abdominal é o método de imagem mais útil em cães com suspeita de HC, mas a sua sensibilidade é baixa e nenhuma alteração hepática é patognomónica ou diagnóstica de HC (Webster et al., 2019). Desta maneira, é considerado inadequado quando utilizado como único meio diagnóstico de HC (Bexfield, 2017). O fígado normalmente é hipoecoico em comparação com o baço, iso ou hiperecoico em relação ao rim direito. Na existência de HC, o fígado tende a ter uma imagem ultrassonográfica hiperecoica em comparação com o baço, devido à presença de fibrose. À medida que a HC progride, a ecotextura hepática torna-se heterogénea apresentando pequenos nódulos hipoecogénicos. A heterogenicidade pode variar entre os lobos hepáticos (Webster et al., 2019). O tamanho do fígado na existência de HC é variável, no entanto, tem tendência a ser menor, especialmente quando a doença está numa fase avançada (Dirksen & Fieten, 2017a). Vários fatores como a posição do paciente e a distensão gástrica, podem afetar a estimativa do tamanho hepático. As características ultrassonográficas normalmente observadas no estadió final de HC são microhepatia, nódulos hipoecoicos irregulares e margens irregulares (Webster et al., 2019). Evidências ultrassonográficas de hipertensão portal (ascite, *shunt* portossistémico adquirido, edema da vesícula biliar, parede gastrointestinal ou região pancreática e diminuição do fluxo sanguíneo portal) podem também acompanhar a HC num estadió avançado (Webster et al., 2019). Graus leves ou precoces de HC podem afetar minimamente o tamanho do fígado e a ecotextura, o que pode explicar a baixa sensibilidade na deteção de HC em diferentes fases da doença (Lidbury, 2017; Webster et al., 2019). O Cacau apresentou uma imagem ultrassonográfica hepática normal (tamanho, forma, ecotextura e ecogenicidade), não tendo sido possível descartar doença hepática, pois esta poderia encontrar-se numa fase precoce e/ou não apresentar alterações do parênquima hepático a nível ultrassonográfico. A aparência ultrassonográfica normal do fígado não deve dissuadir o clínico de realizar a biópsia hepática num animal em que exista suspeita de HC (Kemp et al., 2013). Durante a monitorização do Cacau a ecografia poderia ter sido repetida, visto que a atividade enzimática da ALT se manteve sempre

acima do valor de referência. Desta forma, teria sido possível avaliar se a imagem ultrassonográfica hepática se mantinha sem alterações.

Anomalias inespecíficas podem estar presentes na urina de cães com HC, nomeadamente diminuição da densidade urinária em consequência da PU/PD, bilirrubinúria e aumento do urobilinogénio, sendo benéfico a realização de urianálise (Chapman & Hostutler, 2013; Bexfield, 2017). A urina do Cacau foi colhida por cistocentese, e foi posteriormente realizada uma tira reativa de urina e averiguação da densidade urinária através do refratómetro. A análise do sedimento urinário é vantajosa no caso específico de animais com *shunt* portossistémico, porque estes podem apresentar cristais de urato, assim como em animais que apresentem alterações na urianálise tipo I (Chapman & Hostutler, 2013). A tira reativa de urina permite a avaliação semiquantitativa dos componentes químicos da urina e mostrou não existir nenhum parâmetro químico alterado, com exceção de ligeira bilirrubinúria. A bilirrubinúria em cães, particularmente em machos, pode ser considerada fisiológica se for vestigial, até 1+ (Chapman & Hostutler, 2013). Existe conjugação e produção de bilirrubina conjugada nas células tubulares renais e os cães apresentam ainda um limiar de excreção renal baixo em urinas concentradas (densidade urinária superior a 1,030). Assim, o grau de bilirrubinúria deve ser interpretado em conjunto com a densidade urinária (Barsanti, 2012). Dado que o Cacau apresentava uma urina com densidade de 1,040, e a bilirrubinúria é vestigial, a mesma é considerada fisiológica. Os leucócitos, nitritos e urobilinogénio são parâmetros normalmente presentes em tiras urinárias, todavia a sua avaliação semiquantitativa não apresenta resultados confiáveis em cães e gatos (Barsanti, 2012), e por esse motivo não foram mencionados anteriormente.

Durante a realização da ultrassonografia, a equipa médica ponderou a hipótese da realização de PAAF hepática, no entanto, decidiram não efetuar. A avaliação citológica hepática apresenta uma precisão diagnóstica limitada no diagnóstico de HC, e, portanto, atualmente não é recomendada como meio para o seu diagnóstico definitivo (Kemp et al., 2013). A PAAF não permite a visualização da arquitetura hepática que é imprescindível para a categorização do diagnóstico e, por outro lado, existe a possibilidade de ausência de células inflamatórias em áreas de fibrose e/ou de distribuição não uniforme (Bexfield, 2017). A PAAF é mais útil no diagnóstico de distúrbios metabólicos ou neoplásicos com

distribuição multifocal ou difusa por todo o parênquima hepático (Chapman & Hostutler, 2013).

O diagnóstico de HC requer avaliação histopatológica de amostras de biópsia hepática, sendo que a avaliação da acumulação patológica de cobre em cães é obrigatória. A amostra pode ainda ser submetida a cultura hepática (aeróbia/anaeróbia) ou citologia e cultura de bÍlis (aeróbia/anaeróbia). A laparoscopia ou laparotomia são os métodos de escolha para realização de biópsia hepática, sendo que a segunda é considerada mais invasiva (Webster et al., 2019). Desta maneira foi proposto aos tutores do Cacau realizarem a biópsia hepática, no entanto, por motivos de contenção de custos, a mesma não foi autorizada. Previamente à realização da biópsia hepática é importante avaliar o sistema hemostático do paciente, realizando contagem de plaquetas (com confirmação por esfregaço sanguíneo), tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, medição da concentração de fibrinogénio e tempo de sangramento da mucosa bucal. É importante ainda observar se o animal apresenta anemia, pois esta pode afetar a capacidade do paciente compensar o sangramento excessivo (Lidbury, 2017).

As causas infecciosas podem ser responsáveis pelo aparecimento de HC canina (Webster et al., 2019). As infeções virais não revelam grande evidência científica na HC (Chouinard et al., 1998; Bexfield et al., 2014). Uma das infeções endémicas em Portugal, e restante bacia Mediterrânea, responsável por HC em cães é a Leishmaniose canina. Em Portugal a apresentação clínica mais comum é a forma viscerocutânea de curso crónico. Os animais apresentam frequentemente sinais clínicos renais, dermatológicos e oftalmológicos. No entanto, podem também apresentar sintomatologia articular e óssea, hepática, gastrointestinal, respiratória, cardíaca e a nível dos órgãos genitais (Maia & Campino, 2018). No que diz respeito ao fígado, a lesão observada com maior frequência em animais com leishmaniose é a HC proliferativa (Rallis et al., 2005). Assim, como existia suspeita de HC no Cacau, e Portugal é um país endémico, foi realizado o teste serológico para rastreio deste parasita. Como o resultado serológico foi negativo, optou-se pela imunização do Cacau contra a leishmaniose canina. A leptospirose de curso crónico também pode provocar HC, no entanto, é mais provável que a mesma curse em conjunto com sintomatologia renal (Schuller et al., 2015). Apesar do Cacau se encontrar vacinado contra a leptospirose, a vacina possui pouca reação cruzada entre as serovariedades de *Leptospira* spp. (Freeman et al., 2011; Bexfield, 2017). Os agentes

Bacillus piliformis, *Helicobacter canis* e *Bartonella* spp. foram identificados em cães com HC, porém não existe evidência que essas bactérias são a causa da HC (Gillespie et al., 2003; Kearns, 2009). A bactéria *Ehrlichia canis* foi associada a HC, e hepatite não supurativa foi relatada com babesiose (Wozniak et al., 1997; Mylonakis et al., 2010; Nair et al., 2016). A anaplasmose pode provocar hepatite subaguda (Chirek et al., 2018). Outras doenças sistêmicas podem ter envolvimento hepático, sendo potenciais causadoras de HC (*Neospora*, toxoplasmose, *Sarcocystis*, histoplasmose, *Mycobacterium*, esquistossomose, larva *migrans* visceral), mas o quadro é normalmente multissistêmico com lesões agudas e necrotizantes (Fabrick et al., 2010; Campora et al., 2011; Corapi et al., 2011; Martinho et al., 2013; Cook et al., 2015).

O cobre é a causa tóxica mais comum responsável pela HC canina e o Cacaú é um animal predisposto a HAC devido à sua raça (Shih et al., 2007; Dirksen & Fieten, 2017a; Langlois et al., 2019). O Labrador Retriever é uma das raças caninas conhecidas por ser afetada por hepatite hereditária associada ao cobre, influenciada por fatores ambientais, como a ingestão dietética de cobre (Dirksen & Fieten, 2017a; Langlois et al., 2019). As fêmeas parecem apresentar predominância em relação aos machos na HAC em Labradores Retrievers (Smedley et al., 2009). Dado que a concentração de cobre hepático tem vindo a aumentar no decorrer dos últimos anos, a HAC é cada vez mais um diagnóstico diferencial a ter em consideração (Webster et al., 2019). Alguns estudos sugerem que o dano hepático evidenciado pelo aumento da atividade sérica da ALT, as alterações morfológicas histopatológicas ou ambos começa quando as concentrações hepáticas de cobre excedem 1000 µg/g de peso seco (Hoffmann et al., 2006; Johnston et al., 2013) No entanto, dada a variabilidade fenotípica, este valor pode ser influenciado por fatores ambientais, fisiológicos e genéticos (Dirksen & Fieten, 2017b).

A HC de origem imunomediada é outro diagnóstico diferencial. Porém, o seu diagnóstico clínico é presuntivo e requer a eliminação de outras etiologias e uma resposta favorável ao tratamento imunossupressor (Bexfield, 2017). Normalmente, a biópsia hepática destes animais demonstra um infiltrado linfoplasmocítico proeminente (Nelson & Couto, 2019).

A maioria dos casos de HC são diagnosticados como idiopáticos, sendo este o diagnóstico final quando todas as possíveis causas (infecciosas, metabólicas e tóxicas) de HC foram descartadas (Ullal et al., 2019). Assim, o Cacaú deveria realizar a biópsia

hepática para visualização da existência ou não de sinais de HC, tal como fibrose, principal característica de cronicidade (Webster et al., 2019), e também para diagnosticar ou descartar HAC. O diagnóstico precoce é vantajoso para retardar, se não prevenir, a progressão da doença para o estágio final de cirrose (Ruland et al., 2010; Rodrigues et al., 2020). Todavia, o diagnóstico definitivo de HC é maioritariamente realizado numa fase avançada da doença, existindo lesões histológicas proeminentes com tendência a progredir de tal maneira, que podem causar a morte dos animais (Webster et al., 2019). Devido ao elevado custo da biópsia hepática e o risco de complicações associadas, alguns tutores não consentem que o seu animal seja submetido a este procedimento, o que é limitante, inclusive, no acompanhamento da evolução da doença e/ou na resposta ao tratamento (Lidbury, 2017). Como o Cacao se encontrava clinicamente estável e previamente à realização da biópsia o sistema hemostático do paciente iria ser avaliado, o risco de hemorragia previsto seria mínimo. Embora as infeções bacterianas não pareçam ser uma causa significativa de HC, a cultura de bÍlis ou do tecido hepático deve ser também recomendada (Bexfield, 2017).

O tratamento de HC deve visar o agente causal, no entanto, a HC canina é muitas vezes idiopática. Caso não se obtenha um diagnóstico definitivo, o tratamento pode ser realizado com agentes hepatoprotetores específicos, com ou sem tratamento imunossupressor (Webster et al., 2019). Contudo, os animais apresentam-se geralmente numa fase mais avançada da doença, o que pode tornar o tratamento menos eficaz (Fieten et al., 2015).

A terapia imunossupressora é desafiadora porque não existe nenhum critério padronizado ou abordagem de tratamento quando existe suspeita de HC imunomediada em cães (Ullal et al., 2019). Alguns estudos sugerem que cães com HC podem responder a doses imunossupressoras de corticosteroides, mas estes podem não ser eficazes em todos os animais (Speeti et al., 2003; Favier et al., 2013; Kanemoto et al., 2013). Os corticosteroides apresentam inúmeros efeitos adversos, como poliúria, polidipsia, respiração ofegante, atrofia muscular, trombose e ulceração gastrointestinal. Podem ainda induzir hepatopatia vacuolar e aumentar a atividade das enzimas hepáticas séricas (Ullal et al., 2019). A prednisona ou a prednisolona são os corticosteroides comumente utilizados, e podem ser combinados com outras drogas imunossupressoras, como a azatioprina e a ciclosporina (Favier et al., 2013; Kanemoto et al., 2013b). A ciclosporina

é uma droga imunomoduladora que inibe a ativação e proliferação de linfócitos T. Os efeitos secundários gastrointestinais são comuns e, menos frequentemente, surgem infecções oportunistas e hiperplasia gengival (Ullal et al., 2019). O micofenolato também pode ser usado em combinação com os corticosteroides (Ullal et al., 2019; Webster et al., 2019). A prednisolona é mais frequentemente utilizada do que a prednisona, porque a última necessita de ser metabolizada no fígado para se converter em prednisolona (Favier et al., 2013; Bayton et al., 2020). Na opinião de Bexfield, os agentes imunossupressores só devem ser introduzidos caso se verifique inflamação associada a fibrose leve a moderada na biópsia hepática.

É provável que o *stress* oxidativo seja um fator na patogénese da HC, o que sugere que os antioxidantes possam ter um papel importante no manejo da doença (Bexfield, 2017). Visto que os antioxidantes apresentam poucos efeitos secundários e atualmente no mercado já existem diversas formulações de antioxidantes para proteção hepática, o Cacau podia ter iniciado tratamento com os mesmos, pois estes são usados rotineiramente como tratamento coadjuvante em HC, independentemente da sua causa. Como a atividade enzimática da ALT deste animal diminuiu apenas com a mudança da dieta, não foi iniciado tratamento com antioxidantes.

O manejo dietético adequado é tão importante quanto a terapia medicamentosa na HC canina. Os animais não devem ser alimentados com uma dieta com restrição proteica inadequada e excessiva, o que pode inibir a regeneração hepática e resultar em desnutrição proteico-calórica. A dieta também deve ser suplementada com zinco, pois pode ocorrer deficiência deste metal (Bexfield, 2017). Um estudo realizado em cães da raça Labrador Retriever indica que uma dieta com baixo teor de cobre e alto teor de zinco pode diminuir a concentração hepática de cobre na maioria dos animais em risco de desenvolver HAC. Existe, no entanto, uma variação individual à resposta da dieta, relacionada com a genética de cada animal (Fieten et al., 2015). Hoje em dia, existem no mercado dietas de tratamento formuladas para apoiar a função hepática, como é o caso da Hills® *Prescription Diet* 1/d (Mars, EUA), a qual é indicada em casos de insuficiência hepática crónica e promove a redução de cobre no fígado de cães adultos. O Cacau apresentou melhorias dos níveis da atividade enzimática da ALT apenas com a mudança da alimentação, porém, a atividade da mesma continuou sempre acima do valor de referência.

Tendo em consideração a elevação da atividade enzimática da ALT, a ausência de sinais clínicos associados à mesma e os testes de função hepática dentro dos limites de referência, pode existir a possibilidade deste animal apresentar um processo hepático crónico a decorrer, no entanto, o seu diagnóstico permanece desconhecido. A acumulação patológica de cobre no tecido hepático é um dos principais diagnósticos diferenciais neste caso, sendo que a raça do Cacaú é uma das predispostas a este tipo de hepatopatia (Dirksen & Fieten, 2017a; Webster et al., 2019; Ullal et al., 2022). Os outros diagnósticos diferenciais incluem HC infecciosa, HC imunomediada e HC idiopática (Webster et al., 2019). A elevação da atividade enzimática da ALT pode, por outro lado, ser apenas um achado sem significado clínico, e o animal não apresentar nenhuma hepatopatia associada (Chapman & Hostutler, 2013). A dieta parece ter surtido efeitos positivos na atividade enzimática da ALT neste caso específico, o que corrobora com a bibliografia descrita, no entanto, não permite tirar conclusões acerca do diagnóstico definitivo (Fieten et al., 2014, 2015).

Conclusão

A hepatite crónica associada a intoxicação por cobre tem sido cada vez mais diagnosticada em cães, existindo a possibilidade de que os defeitos hereditários no metabolismo do cobre tenham sido exacerbados por um aumento da exposição ambiental ao mineral. Atualmente, sabe-se também que cães sem raça definida podem desenvolver HAC devido às mudanças ambientais a que se encontram sujeitos. Assim, é de extrema importância que esta doença seja considerada como um dos diagnósticos diferenciais em casos de hepatite crónica idiopática, mesmo que o animal não pertença a nenhuma das raças predispostas.

O aumento das atividades das enzimas hepáticas pode ser o único achado clínico presente na HAC, dada a progressão silenciosa desta doença e, por esse motivo, é de salientar a necessidade da consciencialização dos tutores pelo médico veterinário, para a realização de análises sanguíneas ao seu animal como procedimento de rotina nas suas consultas anuais ou mesmo semestrais. O caso clínico apresentado destacou essa mesma importância em um animal que se apresentou sem qualquer sinal clínico. Salientou ainda a dificuldade encontrada no estabelecimento do diagnóstico definitivo quando meios de diagnóstico mais invasivos são necessários.

O estágio curricular no Anicura Santa Marinha Hospital Veterinário permitiu à autora o contacto com uma elevada casuística, principalmente na área de medicina interna, de particular interesse para a autora. A elaboração da presente monografia sobre a abordagem diagnóstica de HC canina possibilitou a aquisição de novos conhecimentos, impulsionando um trabalho ativo por parte da autora para melhor compreensão desta afeção.

Em modo de conclusão, a Medicina Veterinária é um sonho finalmente realizado, e o fim desta etapa dá lugar ao início de um futuro de crescimento profissional e pessoal.

Referências Bibliográficas

1. Appleman, E. H., Cianciolo, R., Mosenco, A. S., Bounds, M. E., & Al-Ghazlat, S. (2008). Transient acquired fanconi syndrome associated with copper storage hepatopathy in 3 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(4), 1038–1042. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2008.0140.X>
2. Asada, H., Chambers, J. K., Kojima, M., Goto-Koshino, Y., Nakagawa, T., Yokoyama, N., Tsuboi, M., Uchida, K., Tsujimoto, H., & Ohno, K. (2020). Variations in ATP7B in cats with primary copper-associated hepatopathy. *Journal of feline medicine and surgery*, 22(8), 753–759. <https://doi.org/10.1177/1098612X19884763>
3. Au, A. Y., Hasenwinkel, J. M., & Frondoza, C. G. (2013). Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes in vitro. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 97(2), 331–341. <https://doi.org/10.1111/J.1439-0396.2012.01275.X>
4. Bahr, K. L., Sharkey, L. C., Murakami, T., & Feeney, D. A. (2013). Accuracy of US-guided FNA of focal liver lesions in dogs: 140 cases (2005-2008). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(3), 190–196. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5851>
5. Barsanti, J. (2012). Urinary Disorders. Em M. . Willard & H. Tvedten (Eds.), *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (Fifth, pp. 126–155). Elsevier Saunders.
6. Bayton, W., Watson, P. J., & Bexfield. (2020). Prednisolone therapy for chronic hepatitis in English springer spaniels: A prospective study of 12 cases. *Veterinary Record*, 186(18), E21. <https://doi.org/10.1136/vr.105642>
7. Bernardi, M., & Zaccherini, G. (2018). Approach and management of dysnatremias in cirrhosis. *Hepatology international*, 12(6), 487–499. <https://doi.org/10.1007/S12072-018-9894-6>
8. Bexfield. (2017). Canine Idiopathic Chronic Hepatitis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 47(3), 645–663. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2016.11.012>
9. Bexfield, Watson, P. J., Heaney, J., Heaney, J. L., & Tiley, L. (2014). Canine hepatic virus is not associated with chronic liver disease in dogs. *Journal of viral*

- hepatitis*, 21(3), 223–228. <https://doi.org/10.1111/JVH.12150>
10. Bonagura, J. D., & Twedt, D. C. (2014). Diagnostic approach to hepatobiliary disease. Em C. R. Webster & J. C. Cooper (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XV* (pp. 569–575). Saunders: St Louis.
 11. Bosje, J. T., Van Den Ingh, T. S. G. A. M., Fennema, A., & Rothuizen, J. (2003). Copper-induced hepatitis in an Anatolian shepherd dog. *The Veterinary record*, 152(3), 84–85. <https://doi.org/10.1136/VR.152.3.84>
 12. Braun, J. P., Benard, P., Burgat, V., & Rico, A. G. (1983). Gamma Glutamyl Transferase in domestic animals. *Veterinary research communications*, 6(2), 77–90. <https://doi.org/10.1007/BF02214900>
 13. Brewer, G. J. (1995). Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs*, 50(2), 240–249. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550020-00004>
 14. Brewer, G. J., Dick, R. D., Schall, W., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Mullaney, T. P., Pace, C., Lindgren, J., Thomas, M., & Padgett, G. (1992). Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201(4), 564–568. <https://europepmc.org/article/med/1517130>
 15. Buob, S., Johnston, A. N., & Webster, C. R. L. (2011). Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(2), 169–186. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2011.00691.X>
 16. Campora, L., Corazza, M., Zullino, C., Ebani, V. V., & Abramo, F. (2011). Mycobacterium avium subspecies hominissuis disseminated infection in a Basset Hound dog. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 23(5), 1083–1087. <https://doi.org/10.1177/1040638711418616>
 17. Center, S. A. (2004). Metabolic, antioxidant, nutraceutical, probiotic, and herbal therapies relating to the management of hepatobiliary disorders. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 34(1), 67–172. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2003.09.015>
 18. Center, S. A. (2005). Feline hepatic lipidosis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 35(1), 225–269.

- <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2004.10.002>
19. Center, S. A. (2007). Interpretation of liver enzymes. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 37(2), 297–333.
<https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2006.11.009>
 20. Center, S. A., Baldwin, B. H., King, J. M., & Tennant, B. C. (1983). Hematologic and biochemical abnormalities associated with induced extrahepatic bile duct obstruction in the cat. *American Journal of Veterinary Research*, 44(10), 1822–1829. <https://europepmc.org/article/med/6638641>
 21. Center, S. A., Richter, K. P., Twedt, D. C., Wakshlag, J. J., Watson, P. J., & Webster, C. R. L. (2021). Is it time to reconsider current guidelines for copper content in commercial dog foods? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 258(4), 357–364. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.258.4.357>
 22. Center, S. A., Warner, K. L., & Erb, H. N. (2002). Liver glutathione concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease. *American Journal of Veterinary Research*, 63(8), 1187–1197.
<https://doi.org/10.2460/AJVR.2002.63.1187>
 23. Chapman, S. E., & Hostutler, R. A. (2013). A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 43(6), 1209–1225.
<https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2013.07.005>
 24. Chirek, A., Silaghi, C., Pfister, K., & Kohn, B. (2018). Granulocytic anaplasmosis in 63 dogs: clinical signs, laboratory results, therapy and course of disease. *The Journal of small animal practice*, 59(2), 112–120.
<https://doi.org/10.1111/JSAP.12787>
 25. Choi, J., Keh, S., Kim, H., Kim, J., & Yoon, J. (2013). Radiographic liver size in Pekingese dogs versus other dog breeds. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 54(2), 103–106. <https://doi.org/10.1111/J.1740-8261.2012.01992.X>
 26. 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. <https://doi.org/10.1177/104063879801000402>, 10(4), 320–325. <https://doi.org/10.1177/104063879801000402>

27. Clarke, C., & Burney, D. (2017). Cycad Palm Toxicosis in 14 Dogs from Texas. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(3), 159–166.
<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6517>
28. Cole, R. C., Morandi, F., Avenell, J., & Daniel, G. B. (2005). Trans-splenic portal scintigraphy in normal dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 46(2), 146–152.
<https://doi.org/10.1111/J.1740-8261.2005.00029.X>
29. Cook, S., Priestnall, S. L., Blake, D., & Meeson, R. L. (2015). Angiostrongylus vasorum Causing Severe Granulomatous Hepatitis with Concurrent Multiple Acquired PSS. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 51(5), 320–324. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6210>
30. Cooper, E. S., Wellman, M. L., & Carsillo, M. E. (2009). Hyperalbuminemia associated with hepatocellular carcinoma in a dog. *Veterinary clinical pathology*, 38(4), 516–520. <https://doi.org/10.1111/J.1939-165X.2009.00153.X>
31. Corapi, W. V., Ajithdoss, D. K., Snowden, K. F., & Spaulding, K. A. (2011). Multi-organ involvement of Heterobilharzia americana infection in a dog presented for systemic mineralization. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 23(4), 826–831.
<https://doi.org/10.1177/1040638711407894>
32. D'Anjou, M.-A., & Penninck, D. (2015). Liver. Em M.-A. D'Anjou & D. Penninck (Eds.), *Atlas of Small Animal Ultrasonography* (pp. 183–238). John Wiley.
33. Daniel, G. B. (2009). Scintigraphic diagnosis of portosystemic shunts. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 39(4), 793–810.
<https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2009.04.009>
34. Daure, E., Ross, L., & Webster, C. R. L. (2017a). Gastroduodenal ulceration in small animals: Part 1. Pathophysiology and epidemiology. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(1), 1–10.
<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6635>
35. Daure, E., Ross, L., & Webster, C. R. L. (2017b). Gastroduodenal ulceration in

- small animals: Part 2. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(1), 11–23. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6634>
36. Decreto-Lei 82/2019 de 27 de junho do Diário da República, Pub. L. No. Diário da República: (2019). www.dre.pt
37. Dereszynski, D. M., Center, S. A., Randolph, J. F., Brooks, M. B., Hadden, A. G., Palyada, K. S., McDonough, S. P., Messick, J., Stokol, T., Bischoff, K. L., Gluckman, S., & Sanders, S. Y. (2008). Clinical and clinicopathologic features of dogs that consumed foodborne hepatotoxic aflatoxins: 72 cases (2005-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(9), 1329–1337. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.232.9.1329>
38. Di Mauro, F. M., & Holowaychuk, M. K. (2013). Intravenous administration of desmopressin acetate to reverse acetylsalicylic acid-induced coagulopathy in three dogs. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 23(4), 455–458. <https://doi.org/10.1111/VEC.12067>
39. Dirksen, K., Burgener, I. A., Rothuizen, J., van den Ingh, T. S. G. A. M., Penning, L. C., Spee, B., & Fieten, H. (2017). Sensitivity and Specificity of Plasma ALT, ALP, and Bile Acids for Hepatitis in Labrador Retrievers. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(4), 1017–1027. <https://doi.org/10.1111/JVIM.14716>
40. Dirksen, K., & Fieten, H. (2017a). Canine Copper-Associated Hepatitis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 47(3), 631–644. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2016.11.011>
41. Dirksen, K., & Fieten, H. (2017b). Canine Copper-Associated Hepatitis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 47(3), 631–644. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2016.11.011>
42. Elhiblu, M. A., Dua, K., Mohindroo, J., Mahajan, S. K., Sood, N. K., & Dhaliwal, P. S. (2015). Clinico-hemato-biochemical profile of dogs with liver cirrhosis. *Veterinary World*, 8(4), 487–491. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.487-491>
43. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Côté, E. (2017a). Canine Inflammatory/Infectious Hepatic Disease. Em C. B. Webb (Ed.), *Textbook Of*

- Veterinary Internal Medicine Expert Consult* (8th ed., pp. 3971–3982). Elsevier.
44. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Côté, E. (2017b). Diagnostic Evaluation of the Liver. Em S. Cocker & K. Richter (Eds.), *Textbook Of Veterinary Internal Medicine Expert Consult* (8th ed., pp. 3934–3957). Elsevier.
45. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Côté, E. (2017c). General Principles in the Treatment of Liver Disease. Em J. A. Lidbury (Ed.), *Textbook Of Veterinary Internal Medicine Expert Consult* (8th ed., pp. 3958–3970).
46. Eulenberg, V. M., & Lidbury, J. A. (2018). Hepatic Fibrosis in Dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(1), 26–41. <https://doi.org/10.1111/JVIM.14891>
47. Fabrick, C., Bugbee, A., & Fosgate, G. (2010). Clinical features and outcome of *Heterobilharzia americana* infection in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(1), 140–144. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2009.0429.X>
48. Favier, R. P., Poldervaart, J. H., van den Ingh, T. S. G. A. M., Penning, L. C., & Rothuizen, J. (2013). A retrospective study of oral prednisolone treatment in canine chronic hepatitis. *Veterinary Quarterly*, 33(3), 113–120. <https://doi.org/10.1080/01652176.2013.826881>
49. Feeney, D. A., Anderson, K. L., Ziegler, L. E., Jessen, C. R., Daubs, B. M., & Hardy, R. M. (2008). Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *American journal of veterinary research*, 69(2), 212–221. <https://doi.org/10.2460/AJVR.69.2.212>
50. Fieten, H., Biourge, V. C., Watson, A. L., Leegwater, P. A. J., van den Ingh, T. S. G. A. M., & Rothuizen, J. (2015). Dietary Management of Labrador Retrievers with Subclinical Hepatic Copper Accumulation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), 822–827. <https://doi.org/10.1111/jvim.12574>
51. Fieten, H., Biourge, V. C., Watson, A. L., Leegwater, P. A. J., Van den Ingh, T. S. G. A. M., & Rothuizen, J. (2014). Nutritional management of inherited copper-associated hepatitis in the Labrador retriever. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 199(3), 429–433. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2013.12.017>
52. Fieten, H., Dirksen, K., van den Ingh, T. S. G. A. M., Winter, E. A., Watson, A. L., Leegwater, P. A. J., & Rothuizen, J. (2013). D-penicillamine treatment of

- copper-associated hepatitis in Labrador retrievers. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 196(3), 522–527. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2012.12.013>
53. Fieten, H., Gill, Y., Martin, A. J., Concilli, M., Dirksen, K., Van Steenbeek, F. G., Spee, B., Van Den Ingh, T. S. G. A. M., Martens, E. C. C. P., Festa, P., Chesi, G., Van De Sluis, B., Houwen, R. H. J. H., Watson, A. L., Aulchenko, Y. S., Hodgkinson, V. L., Zhu, S., Petris, M. J., Polishchuk, R. S., ... Rothuizen, J. (2016). The Menkes and Wilson disease genes counteract in copper toxicosis in Labrador retrievers: A new canine model for copper-metabolism disorders. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 9(1), 25–38. <https://doi.org/10.1242/dmm.020263>
54. Fieten, H., Hugen, S., van den Ingh, T. S. G. A. M., Hendriks, W. H., Vernooij, J. C. M., Bode, P., Watson, A. L., Leegwater, P. A. J., & Rothuizen, J. (2013). Urinary excretion of copper, zinc and iron with and without D-penicillamine administration in relation to hepatic copper concentration in dogs. *Veterinary Journal*, 197(2), 468–473. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.003>
55. Freeman, L., Becvarova, I., Cave, N., Mackay, C., Nguyen, P., Rama, B., Takashima, G., Tsjimoto, H., & Beukelen, P. van. (2011). *WSAVA Nutritional Assessment Guidelines*. <https://wsava.org/global-guidelines/global-nutrition-guidelines/>
56. Gaschen, L. (2009). Update on hepatobiliary imaging. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 39(3), 439–467. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2009.02.005>
57. Gaskill, C. L., Miller, L. M., Mattoon, J. S., Hoffmann, W. E., Burton, S. A., Gelens, H. C. J., Ihle, S. L., Miller, J. B., Shaw, D. H., & Cribb, A. E. (2005). Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Veterinary Pathology*, 42(2), 147–160. <https://doi.org/10.1354/vp.42-2-147>
58. Gillespie, T. N., Washabau, R. J., Goldschmidt, M. H., Cullen, J. M., Rogala, A. R., & Breitschwerdt, E. B. (2003). Detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* DNA in hepatic specimens from two dogs with hepatic disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(1), 47–51+35. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.2003.222.47>

59. Gómez Selgas, A., Bexfield, Scase, T. J., Holmes, M. A., & Watson, P. (2014). Total serum bilirubin as a negative prognostic factor in idiopathic canine chronic hepatitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 26(2), 246–251. <https://doi.org/10.1177/1040638713520602>
60. Gow, A. G. (2017). Hepatic Encephalopathy. Em *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 47, Número 3, pp. 585–599). Vet Clin North Am Small Anim Pract. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.008>
61. Gurnee, C. M., & Drobatz, K. J. (2007). Zinc intoxication in dogs: 19 cases (1991-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(8), 1174–1179. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.230.8.1174>
62. Haberl, J., Zollner, G., Fickert, P., & Stadlbauer, V. (2018). To salt or not to salt?-That is the question in cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38(7), 1148–1159. <https://doi.org/10.1111/LIV.13750>
63. Hackett, E. S., Twedt, D. C., & Gustafson, D. L. (2013). Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(1), 10–16. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12002>
64. Hall, E. J., Simpson, J. W., & Williams, D. O. (2005). Diseases of the liver. Em E. J. Hall, J. W. Simpson, & D. O. Williams (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (2.^a ed., pp. 240–268). British Small Animal Veterinary Association.
65. Harper, E. J., Hackett, R. M., Wilkinson, J., & Heaton, P. R. (2003). Age-related variations in hematologic and plasma biochemical test results in Beagles and Labrador Retrievers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(10), 1436–1442. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.2003.223.1436>
66. Haywood, S., Fuentealba, I. C., Kemp, S. J., & Trafford, J. (2001). Copper toxicosis in the Bedlington terrier: A diagnostic dilemma. *Journal of Small Animal Practice*, 42(4), 181–185. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2001.tb01799.x>
67. Haywood, S., Rutgers, H. C., & Christian, M. K. (1988). Hepatitis and copper accumulation in Skye terriers. *Veterinary pathology*, 25(6), 408–414.

- <https://doi.org/10.1177/030098588802500602>
68. Heading, K., Brockley, L., & Bennett, P. (2011). CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002-07). *Australian veterinary journal*, 89(4), 109–116. <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.2011.00690.X>
 69. Hedera, P. (2017). Update on the clinical management of Wilson’s disease. *The application of clinical genetics*, 10, 9–19. <https://doi.org/10.2147/TACG.S79121>
 70. Hoffman, W. E., Renegar, W. E., & Dorner, J. L. (1977). Alkaline phosphatase and alkaline phosphatase isoenzymes in the cat. *Veterinary clinical pathology*, 6(3), 21–24. <https://doi.org/10.1111/J.1939-165X.1977.TB00772.X>
 71. Hoffmann, G. (2009). Copper-associated liver diseases. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 39(3), 489–511. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2009.02.001>
 72. Hoffmann, G., Ingh, T. S. G. A. M. van den, Bode, P., & Rothuizen, J. (2006). Copper-Associated Chronic Hepatitis in Labrador Retrievers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 856–861. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2006.TB01798.X>
 73. Hultgren, B. D., Stevens, J. B., & Hardy, R. M. (1986). Inherited, chronic, progressive hepatic degeneration in Bedlington terriers with increased liver copper concentrations: clinical and pathologic observations and comparison with other copper-associated liver diseases. *American journal of veterinary research*, 47(2), 365–377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3954222/>
 74. Jaffe, I. A., Altman, K., & Merryman, P. (1964). THE ANTIPYRIDOXINE EFFECT OF PENICILLAMINE IN MAN. *The Journal of clinical investigation*, 43(10), 1869–1873. <https://doi.org/10.1172/JCI105060>
 75. Johnston, A. N., Center, S. A., McDonough, S. P., Wakshlag, J. J., & Warner, K. L. (2013). Hepatic copper concentrations in Labrador Retrievers with and without chronic hepatitis: 72 cases (1980-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(3), 372–380. <https://doi.org/10.2460/javma.242.3.372>
 76. Jubb, K., & Palmer. (2007). Liver and Biliary System. Em M. G. Maxie (Ed.), *Pathology of domestic animals* (6th ed., pp. 258–352). Saunders Ltd.
 77. Kanemoto, H., Sakai, M., Sakamoto, Y., Spee, B., van den Ingh, T. S. G. A. M.,

- Schotanus, B. A., Ohno, K., & Rothuizen, J. (2013a). American Cocker Spaniel chronic hepatitis in Japan. *Journal of veterinary internal medicine*, *27*(5), 1041–1048. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12126>
78. Kanemoto, H., Sakai, M., Sakamoto, Y., Spee, B., van den Ingh, T. S. G. A. M., Schotanus, B. A., Ohno, K., & Rothuizen, J. (2013b). American Cocker Spaniel chronic hepatitis in Japan. *Journal of veterinary internal medicine*, *27*(5), 1041–1048. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12126>
79. Kearns, S. (2009). Infectious Hepatopathies in Dogs and Cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, *24*(4), 189–198. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.06.004>
80. Keeshen, T. P., Case, J. B., Runge, J. J., Singh, A., Mayhew, P. D., Steffey, M. A., & Culp, W. T. N. (2017). Outcome of laparoscopic ovariohysterectomy or ovariectomy in dogs with von Willebrand disease or factor VII deficiency: 20 cases (2012-2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *251*(9), 1053–1058. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.251.9.1053>
81. Kemp, S. D., Panciera, D. L., Larson, M. M., Saunders, G. K., & Werre, S. R. (2013). A comparison of hepatic sonographic features and histopathologic diagnosis in canine liver disease: 138 cases. *Journal of veterinary internal medicine*, *27*(4), 806–813. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12091>
82. Kilpatrick, S., Dreistadt, M., Frowde, P., Powell, R., Milne, E., Smith, S., Morrison, L., Gow, A. G., Handel, I., & Mellanby, R. J. (2016). Presence of systemic inflammatory response syndrome predicts a poor clinical outcome in dogs with a primary hepatitis. *PLoS ONE*, *11*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146560>
83. Kim, B. E., Turski, M. L., Nose, Y., Casad, M., Rockman, H. A., & Thiele, D. J. (2010). Cardiac copper deficiency activates a systemic signaling mechanism that communicates with the copper acquisition and storage organs. *Cell metabolism*, *11*(5), 353–363. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2010.04.003>
84. Kim, Giglio, R. F., Reese, D. J., Reese, S. L., Bacon, N. J., & Ellison, G. W. (2013). Comparison of computed tomographic angiography and ultrasonography for the detection and characterization of portosystemic shunts in dogs. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College*

- of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 54(6), 569–574. <https://doi.org/10.1111/VRU.12059>
85. Koblik, P. D., & Hornof, W. J. (1995). Technetium 99m sulfur colloid scintigraphy to evaluate reticuloendothelial system function in dogs with portosystemic shunts. *Journal of veterinary internal medicine*, 9(6), 374–380. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1995.TB03296.X>
86. Kraus, M. S., Thomason, J. D., Fallaw, T. L., & Calvert, C. A. (2009). Toxicity in Doberman Pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). *Journal of veterinary internal medicine*, 23(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2008.0227.X>
87. La Mura, V., Nicolini, A., Tosetti, G., & Primignani, M. (2015). Cirrhosis and portal hypertension: The importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World Journal of Hepatology*, 7(4), 688–695. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i4.688>
88. Langlois, D. K., Lehner, A. F., Buchweitz, J. P., Ross, D. E., Johnson, M. B., Kruger, J. M., Bailie, M. B., Hauptman, J. G., & Schall, W. D. (2013). Pharmacokinetics and relative bioavailability of D-penicillamine in fasted and nonfasted dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(5), 1071–1076. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12147>
89. Langlois, D. K., Nagler, B. S. M., Smedley, R. C., Yang, Y. T., & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2022). ATP7A, ATP7B, and RETN genotypes in Labrador Retrievers with and without copper-associated hepatopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(14). <https://doi.org/10.2460/JAVMA.21.12.0541>
90. Langlois, D. K., Querubin, J. R., Schall, W. D., Nelson, N. C., & Smedley, R. C. (2019). Ammonium tetrathiomolybdate treatment of copper-associated hepatopathy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1336–1343. <https://doi.org/10.1111/jvim.15474>
91. Langlois, D. K., Smedley, R. C., Schall, W. D., & Kruger, J. M. (2013). Acquired Proximal Renal Tubular Dysfunction in 9 Labrador Retrievers with Copper-Associated Hepatitis (2006–2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(3), 491–499. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12065>

92. Lidbury, J. A. (2017). Getting the Most Out of Liver Biopsy. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 47(3), 569–583.
<https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2016.11.007>
93. Lidbury, J. A., Cook, A. K., & Steiner, J. M. (2016a). Hepatic encephalopathy in dogs and cats. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 26(4), 471–487. <https://doi.org/10.1111/VEC.12473>
94. Lidbury, J. A., Cook, A. K., & Steiner, J. M. (2016b). Hepatic encephalopathy in dogs and cats. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 26(4), 471–487. <https://doi.org/10.1111/VEC.12473>
95. Lidbury, J. A., Ivanek, R., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2015). Putative precipitating factors for hepatic encephalopathy in dogs: 118 cases (1991–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 247(2), 176–183.
<https://doi.org/10.2460/javma.247.2.176>
96. Lipsky, P. E. (1984). Immunosuppression by D-penicillamine in vitro. Inhibition of human T lymphocyte proliferation by copper- or ceruloplasmin-dependent generation of hydrogen peroxide and protection by monocytes. *The Journal of clinical investigation*, 73(1), 53–65. <https://doi.org/10.1172/JCI111207>
97. Maia, C., & Campino, L. (2018). Biomarkers Associated With *Leishmania infantum* Exposure, Infection, and Disease in Dogs. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8(SEP). <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2018.00302>
98. Manna, S. K., Mukhopadhyay, A., & Aggarwal, B. B. (2000). Resveratrol Suppresses TNF-Induced Activation of Nuclear Transcription Factors NF- κ B, Activator Protein-1, and Apoptosis: Potential Role of Reactive Oxygen Intermediates and Lipid Peroxidation. *The Journal of Immunology*, 164(12), 6509–6519. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6509>
99. Marks, S. L., Kook, P. H., Papich, M. G., Tolbert, M. K., & Willard, M. D. (2018). ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(6), 1823–1840. <https://doi.org/10.1111/JVIM.15337>
100. Martinho, A. P. V., Franco, M. M. J., Ribeiro, M. G., Perrotti, I. B. M., Mangia, S. H., Megid, J., Vulcano, L. C., Lara, G. H. B., Santos, A. C. B., Leite, C. Q. F., Sanches, O. D. C., & Paes, A. C. (2013). Case Report: Disseminated

- Mycobacterium tuberculosis Infection in a Dog. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(3), 596. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.12-0332>
101. Materia, S., Cater, M. A., Klomp, L. W. J., Mercer, J. F. B., & La Fontaine, S. (2012). Clusterin and COMMD1 Independently Regulate Degradation of the Mammalian Copper ATPases ATP7A and ATP7B. *The Journal of Biological Chemistry*, 287(4), 2485. <https://doi.org/10.1074/JBC.M111.302216>
 102. Mato, J. M., & Lu, S. C. (2007). Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(5), 1306–1312. <https://doi.org/10.1002/HEP.21650>
 103. Mazaki-Tovi, M., Segev, G., Yas-Natan, E., & Lavy, E. (2012). Serum gastrin concentrations in dogs with liver disorders. *Veterinary Record*, 171(1), 19. <https://doi.org/10.1136/vr.100627>
 104. Meyer, D. J., Thompson, M. B., & Senior, D. F. (1997). Use of ursodeoxycholic acids in a dog with chronic hepatitis: effects on serum hepatic tests and endogenous bile acid composition. *Journal of veterinary internal medicine*, 11(3), 195–197. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1997.TB00090.X>
 105. Miyaguchi, S., & Mori, M. (2005). Ursodeoxycholic acid (UDCA) suppresses liver interleukin 2 mRNA in the cholangitis model. *Hepato-gastroenterology*, 52(62), 596–602. <https://europepmc.org/article/med/15816485>
 106. Montoya Navarrete, A. L., Quezada Tristán, T., Lozano Santillán, S., Ortiz Martínez, R., Valdivia Flores, A. G., Martínez Martínez, L., & De Luna López, M. C. (2021). Effect of age, sex, and body size on the blood biochemistry and physiological constants of dogs from 4 wk. to > 52 wk. of age. *BMC veterinary research*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12917-021-02976-W>
 107. Morandi, F., Cole, R. C., Tobias, K. M., Berry, C. R., Avenell, J., & Daniel, G. B. (2005). Use of 99mTcO₄(-) trans-splenic portal scintigraphy for diagnosis of portosystemic shunts in 28 dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 46(2), 153–

161. <https://doi.org/10.1111/J.1740-8261.2005.00030.X>
108. Mylonakis, M. E., Kritsepi-Konstantinou, M., Dumler, J. S., Diniz, P. P. V. P., Day, M. J., Siarkou, V. I., Breitschwerdt, E. B., Psychas, V., Petanides, T., & Koutinas, A. F. (2010). Severe hepatitis associated with acute *Ehrlichia canis* infection in a dog. *Journal of veterinary internal medicine*, *24*(3), 633–638. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2010.0501.X>
109. Nair, A. D. S., Cheng, C., Ganta, C. K., Sanderson, M. W., Alleman, A. R., Munderloh, U. G., & Ganta, R. R. (2016). Comparative Experimental Infection Study in Dogs with *Ehrlichia canis*, *E. chaffeensis*, *Anaplasma platys* and *A. phagocytophilum*. *PloS one*, *11*(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0148239>
110. Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2019). Diagnostic Tests for the Hepatobiliary and Pancreatic System. In *Small Animal Internal Medicine* (6th ed., pp. 531–560). Elsevier.
111. Nilkumhang, P., & Thornton, J. R. (1979). Plasma and tissue enzyme activities in the cat. *Journal of Small Animal Practice*, *20*(3), 169–174. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1979.tb07026.x>
112. Nimni, M. E. (1977). Mechanism of inhibition of collagen crosslinking by penicillamine. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, *70*(Suppl 3), 65. <https://doi.org/10.1177/00359157770700s322>
113. Pena-Ramos, J., Barker, L., Saiz, R., Walker, D. J., Tappin, S., Hare, C. H. Z., Roberts, M. L., Williams, T. L., & Bexfield, N. (2021). Resting and postprandial serum bile acid concentrations in dogs with liver disease. *Journal of veterinary internal medicine*, *35*(3), 1333–1341. <https://doi.org/10.1111/JVIM.16134>
114. Petermann, A., Chabrot, P., Cassagnes, L., Dumousset, E., Alfidja, A., Gageanu, C., Ravel, A., Abergel, A., & Boyer, L. (2012). Hypersplenism due to portal hypertension: Retrospective evaluation of 17 patients treated by splenic embolization. *Diagnostic and Interventional Imaging*, *93*(1), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2011.11.008>
115. Pindar, S., & Ramirez, C. (2019). Predicting copper toxicosis: relationship between the ATP7A and ATP7B gene mutations and hepatic copper

- quantification in dogs. *Human Genetics*, 138(5), 541–546.
<https://doi.org/10.1007/s00439-019-02010-y>
116. Points, K. (2009). Hepatobiliary Diseases in the Horse. *Small Animal Internal Medicine, Figure 1*, 1–2.
117. Poldervaart, J. H., Favier, R. P., Penning, L. C., Van Den Ingh, T. S. G. A. M., & Rothuizen, J. (2009a). Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). *Journal of veterinary internal medicine*, 23(1), 72–80.
<https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2008.0215.X>
118. Poldervaart, J. H., Favier, R. P., Penning, L. C., Van Den Ingh, T. S. G. A. M., & Rothuizen, J. (2009b). Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). *Journal of veterinary internal medicine*, 23(1), 72–80.
<https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2008.0215.X>
119. Pugliese, M., Biondi, V., Gugliandolo, E., Licata, P., Peritore, A. F., Crupi, R., & Passantino, A. (2021). D-Penicillamine: The State of the Art in Humans and in Dogs from a Pharmacological and Regulatory Perspective. *Antibiotics 2021, Vol. 10, Page 648, 10(6)*, 648.
<https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10060648>
120. Raffan, E., McCallum, A., Scase, T. J., & Watson, P. J. (2009). Ascites is a Negative Prognostic Indicator in Chronic Hepatitis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 63–66. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2008.0230.X>
121. Rallis, T., Day, M. J., Saridomichelakis, M. N., Adamama-Moraitou, K. K., Papazoglou, L., Fytianou, A., & Koutinas, A. F. (2005). Chronic hepatitis associated with canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*): a clinicopathological study of 26 cases. *Journal of comparative pathology*, 132(2–3), 145–152. <https://doi.org/10.1016/J.JCPA.2004.09.004>
122. Rifkin, J., & Miller, M. D. (2014). Copper-associated hepatitis in a Pembroke Welsh corgi. *The Canadian Veterinary Journal*, 55(6), 573.
[/pmc/articles/PMC4022027/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2422027/)
123. Roberts, E. A., & Schilsky, M. L. (2008). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 47(6), 2089–2111.
<https://doi.org/10.1002/HEP.22261>

124. Rodrigues, A., Leal, R. O., Girod, M., Dally, C., Guery, E., Gomes, E., & Hernandez, J. (2020). Canine copper-associated hepatitis: A retrospective study of 17 clinical cases. *Open Veterinary Journal*, *10*(2), 128–134.
<https://doi.org/10.4314/OVJ.V10I2.2>
125. Roth, L. (2001). Comparison of liver cytology and biopsy diagnoses in dogs and cats: 56 cases. *Veterinary clinical pathology*, *30*(1), 35–38.
<https://doi.org/10.1111/J.1939-165X.2001.TB00254.X>
126. Rothuizen, J. (2009). Important clinical syndromes associated with liver disease. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *39*(3), 419–437. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2009.02.007>
127. Rothuizen, J., & Twedt, D. C. (2009). Liver biopsy techniques. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *39*(3), 469–480.
<https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2009.02.006>
128. Ruland, K., Fischer, A., & Hartmann, K. (2010). Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. *Veterinary clinical pathology*, *39*(1), 57–64. <https://doi.org/10.1111/J.1939-165X.2009.00178.X>
129. Schuller, S., Francey, T., Hartmann, K., Hugonnard, M., Kohn, B., Nally, J. E., & Sykes, J. (2015). European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *The Journal of small animal practice*, *56*(3), 159–179.
<https://doi.org/10.1111/JSAP.12328>
130. Seguin, M. A., & Bunch, S. E. (2001). Iatrogenic copper deficiency associated with long-term copper chelation for treatment of copper storage disease in a Bedlington Terrier. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *218*(10). <https://doi.org/10.2460/JAVMA.2001.218.1593>
131. Sharkey, L. C., Dial, S. M., & Matz, M. E. (2007). Maximizing the diagnostic value of cytology in small animal practice. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *37*(2), 351–372.
<https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2006.11.004>
132. Shih, J. L., Keating, J. H., Freeman, L. M., & Webster, C. R. L. (2007). Chronic Hepatitis in Labrador Retrievers: Clinical Presentation and Prognostic Factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*(1), 33–39.

- <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2007.TB02925.X>
133. Skorupski, K. A., Hammond, G. M., Irish, A. M., Kent, M. S., Guerrero, T. A., Rodriguez, C. O., & Griffin, D. W. (2011). Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of Denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(4), 838–845. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2011.0743.X>
134. Smedley, R., Mullaney, T., & Rumbelha, W. (2009). Copper-associated hepatitis in Labrador Retrievers. *Veterinary pathology*, 46(3), 484–490. <https://doi.org/10.1354/VP.08-VP-0197-S-FL>
135. Speeti, M., Ståhls, A., Meri, S., & Westermarck, E. (2003). Upregulation of major histocompatibility complex class II antigens in hepatocytes in Doberman hepatitis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 96(1–2), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(03\)00134-X](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(03)00134-X)
136. Strickland, J. M., Buchweitz, J. P., Smedley, R. C., Olstad, K. J., Schultz, R. S., Oliver, N. B., & Langlois, D. K. (2018). Hepatic copper concentrations in 546 dogs (1982-2015). *Journal of veterinary internal medicine*, 32(6), 1943–1950. <https://doi.org/10.1111/JVIM.15308>
137. 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(9), 1109–1113. <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US8868315>
138. Sturgess, K. (2017). Interpreting liver parameters in cats and dogs — getting the most out of my blood work. <https://doi.org/10.12968/coan.2017.22.12.729>, 22(12), 729–736. <https://doi.org/10.12968/COAN.2017.22.12.729>
139. Thornburg, L. P., Rottinghaus, G., Dennis, G., & Crawford, S. (2016). The Relationship between Hepatic Copper Content and Morphologic Changes in the Liver of West Highland White Terriers. <http://dx.doi.org/10.1177/030098589603300604>, 33(6), 656–661. <https://doi.org/10.1177/030098589603300604>
140. Thornburg, L. P., Rottinghaus, G., McGowan, M., Kupka, K., Crawford,

- S., & Forbes, S. (1990a). Hepatic copper concentrations in purebred and mixed-breed dogs. *Veterinary pathology*, 27(2), 81–88.
<https://doi.org/10.1177/030098589002700202>
141. Thornburg, L. P., Rottinghaus, G., McGowan, M., Kupka, K., Crawford, S., & Forbes, S. (1990b). Hepatic copper concentrations in purebred and mixed-breed dogs. *Veterinary pathology*, 27(2), 81–88.
<https://doi.org/10.1177/030098589002700202>
142. Thrall, D. E. (2013). Liver and Spleen. Em M. M. Larson (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (7.^a ed., pp. 793–822). Elsevier Saunders.
143. Trappoliere, M., Caligiuri, A., Schmid, M., Bertolani, C., Failli, P., Vizzutti, F., Novo, E., Manzano, C. di, Marra, F., Loguercio, C., & Pinzani, M. (2009). Silybin, a component of sylimarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *Journal of hepatology*, 50(6), 1102–1111. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2009.02.023>
144. Ullal, Ambrosini, Y., Rao, S., Webster, C. R. L., & Twedt, D. (2019). Retrospective evaluation of cyclosporine in the treatment of presumed idiopathic chronic hepatitis in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(5), 2046–2056. <https://doi.org/10.1111/JVIM.15591>
145. Ullal, Lakin, S., Gallagher, B., Sbardellati, N., Abdo, Z., & Twedt, D. C. (2022). Demographic and histopathologic features of dogs with abnormally high concentrations of hepatic copper. *Journal of veterinary internal medicine*, 36(6), 2016–2027. <https://doi.org/10.1111/JVIM.16580>
146. van den Ingh, T. S. G. A. M., Winkle, T. Van, Cullen, J. M., Charles, J. A., & Desmet, V. J. (2006). Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver. Em *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases* (pp. 85–101). Elsevier. <https://doi.org/978-0-7020-2791-8>
147. Vandeweerd, J. M., Cambier, C., & Gustin, P. (2013). Nutraceuticals for canine liver disease: assessing the evidence. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 43(5), 1171–1179.
<https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2013.05.003>
148. Vincent, A. M., Sordillo, L. M., Smedley, R. C., Gandy, J. C., Brown, J.

- L., & Langlois, D. K. (2021). Peripheral markers of oxidative stress in Labrador retrievers with copper-associated hepatitis. *Journal of Small Animal Practice*, 62(10), 866–873. <https://doi.org/10.1111/jsap.13361>
149. Vitaglione, P., Morisco, F., Caporaso, N., & Fogliano, V. (2004). Dietary antioxidant compounds and liver health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44(7–8), 575–586. <https://doi.org/10.1080/10408690490911701>
150. Vogel, G., Tuchweber, B., Trost, W., & Mengs, U. (1984). Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in beagles. *Toxicology and applied pharmacology*, 73(3), 355–362. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(84\)90087-5](https://doi.org/10.1016/0041-008X(84)90087-5)
151. Wang, K. Y., Panciera, D. L., Al-Rukibat, R. K., & Radi, Z. A. (2004). Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(1), 75–78. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.2004.224.75>
152. Washabau, R., & Day, M. (2013). Liver. In *Canine and feline gastroenterology* (pp. 849–957). Elsevier Saunders.
153. Watson, A. D. J., Middleton, D. J., & Ilkiw, J. E. (1983). Copper storage disease with intravascular haemolysis in a Bedlington terrier. *Australian Veterinary Journal*, 60(10), 305–307. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1983.tb02815.x>
154. Webster, Center, S. A., Cullen, J. M., Penninck, D. G., Richter, K. P., Twedt, D. C., & Watson, P. J. (2019). ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1173–1200. <https://doi.org/10.1111/JVIM.15467>
155. Webster, & Cooper, J. (2009). Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and feline hepatobiliary disease. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 39(3), 631–652. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2009.02.002>
156. Wouters, A. T. B., Casagrande, R. A., Wouters, F., Watanabe, T. T. N., Boabaid, F. M., Cruz, C. E. F., & Driemeier, D. (2013). An outbreak of aflatoxin poisoning in dogs associated with aflatoxin B1-contaminated maize products.

- Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 25(2), 282–287. <https://doi.org/10.1177/1040638713477409>
157. Wozniak, E. J., Barr, B. C., Thomford, J. W., Yamane, I., McDonough, S. P., Moore, P. F., Naydan, D., Robinson, T. W., & Conrad, P. A. (1997). Clinical, anatomic, and immunopathologic characterization of *Babesia gibsoni* infection in the domestic dog (*Canis familiaris*). *Journal of Parasitology*, 83(4), 692–699. <https://doi.org/10.2307/3284248>
 158. Wu, X., Den Boer, E. R., Vos-Loohuis, M., van Steenbeek, F. G., Monroe, G. R., Nijman, I. J., Leegwater, P. A. J., & Fieten, H. (2020). Investigation of genetic modifiers of copper toxicosis in labrador retrievers. *Life*, 10(11), 1–13. <https://doi.org/10.3390/life10110266>
 159. Wu, X., Mandigers, P. J. J., Fieten, H., & Leegwater, P. A. (2020). Evaluation of COMMD1 in copper toxicosis in Labrador retrievers and Dobermans. *Veterinary Journal*, 265. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105561>
 160. Wu, X., Mandigers, P. J. J., Watson, A. L., van den Ingh, T. S. G. A. M., Leegwater, P. A. J., & Fieten, H. (2019). Association of the canine ATP7A and ATP7B with hepatic copper accumulation in Dobermann dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(4), 1646–1652. <https://doi.org/10.1111/jvim.15536>
 161. Yanaura, S., & Ishikawa, S. (1978). Choleric properties of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in dogs. *Japanese journal of pharmacology*, 28(3), 383–389. <https://doi.org/10.1254/JJP.28.383>
 162. Zinkl, J. G., Bush, R. M., Cornelius, C. E., & Freedland, R. A. (1971). Comparative Studies on Plasma and Tissue Sorbitol, Glutamic, Lactic and Hydroxybutyric Dehydrogenase and Transaminase Activities in the Dog. *Research in Veterinary Science*, 12(3), 211–214. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)34180-8](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)34180-8)

Anexos

Anexo I. Procedimentos clínicos acompanhados pela estagiária, de acordo com Fi e FR (%) em função da espécie animal.

PROCEDIMENTOS CLÍNICOS	Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)
Abdominocentese	4	0	0	4	0,76
Administração de soro subcutâneo	1	4	8	13	2,46
Algaliação	1	31	0	32	6,06
Cateter venoso central	2	0	0	2	0,38
Cistocentese	35	21	0	56	10,61
Colheita de LCR	1	1	0	2	0,38
Colocação de sonda nasoesofágica	0	13	0	13	2,46
Colocação de tubo endotraqueal	23	15	0	38	7,20
<i>Coupage</i>	4	3	0	7	1,33
Cuidados neonatais	34	0	0	34	6,44
Curva de Glicémia	4	2	0	6	1,14
Drenagem e Lavagem de abscesso	2	2	0	4	0,76
Drenagem Pleural	1	1	0	2	0,38
Enema	4	1	0	5	0,95
Eutanásia	34	28	2	64	12,12
Limpeza e desinfecção de ferida	35	26	0	61	11,55
Medição da pressão arterial	34	19	0	53	10,04
Nebulização	3	8	0	11	2,08
Palpação retal	4	0	0	4	0,76
Pericardiocentese	3	1	0	4	0,76
Quimioterapia endovenosa	5	0	0	5	0,95
Ressuscitação Cardiorrespiratória	9	3	0	12	2,27
Sedação	16	29	0	45	8,52
Sutura de ferida	13	0	0	13	2,46
Toracocentese	4	3	0	7	1,33
Transfusão de plasma	19	7	0	26	4,92
Transfusão de sangue	5	0	0	5	0,95
Total	300	218	10	528	100

Anexo II. Exames complementares de diagnóstico acompanhados pela estagiária, de acordo com Fi e FR (%) em função da espécie animal.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO		Fip Cães	Fip Gatos	Fi	FR (%)
Analítica Sanguínea	Bioquímicas	59	54	113	14,14
	Cálcio	5	0	5	0,63
	Cortisol	4	0	4	0,50
	Fósforo	0	12	12	1,50
	Glucose	16	18	34	4,26
	Hemograma	79	65	144	18,02
	Ionograma	26	38	64	8,01
	Lactato	8	0	8	1,00
	Microhematócrito	36	24	60	7,51
	T4	15	15	30	3,75
	TSH	15	15	30	3,75
	Doseamento de progesterona	10	0	10	1,25
Citologia	CAAF	8	3	11	1,38
	Esfregaço sanguíneo	9	9	18	2,25
	Ouvido	19	12	31	3,88
	Por aposição	6	2	8	1,00
Eletrocardiograma	18	0	18	2,25	
Testes dermatológicos	Teste da fita-cola	2	1	3	0,38
	Tricograma	2	1	3	0,38
	Raspagem cutânea	6	3	9	1,13
Testes endócrinos	Teste de estimulação por ACTH	3	0	3	0,38
	Teste de supressão com baixas doses de dexametasona	9	0	9	1,13
Testes oftalmológicos	Teste da fluoresceína	14	4	18	2,25
	Teste de Schirmer	14	0	14	1,75
Testes rápidos	FIV/FelV	0	14	14	1,75
	Leptospirose	1	0	1	0,13
	Parvovirose + Coronavirose	25	0	25	3,13
	Tipo sanguíneo	24	7	31	3,88
Testes à urina	Densidade urinária	12	25	37	4,63
	Urianálise tipo 1	10	22	32	4,01
Total		455	344	799	100

Anexo III. Testes diagnósticos de imagem acompanhados pela estagiária, de acordo com Fi e FR (%) em função da espécie animal.

TESTES DIAGNÓSTICOS DE IMAGEM		Fip Cães	Fip Gatos	Fip Exóticos	Fi	FR (%)
Ecocardiografia		16	5	0	21	7,69
Ecografia	Abdominal	28	24	2	54	19,78
	<i>A-Fast</i>	32	18	1	51	18,68
	<i>T-Fast</i>	17	15	0	32	11,72
Endoscopia	Esofagoscopia	1	0	0	1	0,37
	Gastroscopia	2	0	0	2	0,73
Radiografia		47	34	12	93	34,07
Tomografia computadorizada		16	3	0	19	6,96
Total		159	99	15	273	100