

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**COMISSÃO DE ESTÁGIOS**

**DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE NEOPLASIAS HEPATOBILIARES EM CÃES  
ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS (HCV-UFRGS) NO  
PERÍODO DE 2005 A 2010.**

**LIEGE TEIXEIRA**

**PORTO ALEGRE**

**2011/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**COMISSÃO DE ESTÁGIOS**

**DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE NEOPLASIAS HEPATOBILIARES EM CÃES  
ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS (HCV-UFRGS) NO  
PERÍODO DE 2005 A 2010.**

Elaborado por: Liege Teixeira

Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi

Co-orientadora: Prof. Dr. Ana Cristina Pacheco de Araújo

Monografia apresentada a Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título em Graduação em Medicina Veterinária.

**PORTO ALEGRE**

**2011/1**

“Eu canto o cão enlameado, o pobre cão, o cão sem casa, o mais vagabundo, o cão saltimbanco... Canto os cães calamitosos, aqueles que erram solitários, nas ravinas sinuosas das imensas cidades, ou os que disseram ao homem abandonado, com olhos faiscantes e espirituais: “Leve-me com você, e de nossas duas misérias faremos talvez uma espécie de felicidade!”

Charles-Pierre Baudelaire

## RESUMO

As neoplasias hepáticas são raras em cães, porém os tumores primários e metastáticos constituem causa significativa de hepatopatias em cães. Neste sentido, foi realizado um estudo retrospectivo sobre a incidência de neoplasias hepáticas em cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS), durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010. A ênfase foi dada ao diagnóstico citológico, por tratar-se de um exame amplamente utilizado na rotina dessa instituição. A coleta das amostras para o diagnóstico foi realizada através da biópsia por aspiração com agulha fina (BAAF) guiada por ultrassom. De um total de 5477 diagnósticos citológicos realizados no período deste estudo, 62 (1,13%) eram referentes a neoplasias hepáticas em cães e destes, 40 (64,5%) foram incluídos no estudo. O colangiocarcinoma foi o mais diagnosticado com 37,5% dos casos, seguido do carcinoma hepatocelular com 26,5%. Demais neoplasias diagnosticadas foram metástase de carcinoma (10%), hepatoma (7,5%), tumor mesenquimal maligno (7,5%), carcinoma de origem indeterminada (5%), linfoma (2,5%) e adenoma de ductos biliares (2,5%). As fêmeas totalizaram 72,5% e os machos 27,5%. Cães adultos foram responsáveis por 27,5% dos casos, enquanto 72,5% ocorreram em cães idosos. Os sinais clínicos mais comuns foram distensão abdominal, emagrecimento progressivo e ascite. As alterações laboratoriais mais encontradas foram anemia e leucocitose, além de elevação da ALT e FA. As alterações hepáticas mais frequentes identificadas no exame ultrassonográfico foram hepatomegalia em 27,5% dos cães, presença de líquido livre anecogênico em 27,5%, manchas heterogêneas e hipoecogênicas em 32,5% e parênquima heterogêneo em 32,5%. Quanto ao exame radiográfico de tórax 21% apresentaram imagem compatível com metástase pulmonar. A citologia forneceu informações úteis para o diagnóstico confirmatório de neoplasias hepáticas em 64,5% dos pacientes que apresentavam alterações nos exames complementares e dessa forma, a terapêutica pode ser estabelecida sem necessidade de procedimentos mais invasivos.

**Palavras-chave:** oncologia, neoplasia, fígado, citologia, cão

## **ABSTRACT**

*Hepatic neoplasms are uncommon in dogs, but primary and metastatic tumors are responsible for many hepatobiliary disease. In this direction, a retrospective study was performed to evaluate the incidence of liver neoplasm in dogs examined at Veterinary Clinical Hospital of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul, from January 2005 to December 2010. The emphasis was given to cytologic evaluation, because it is a useful tool in the routine of this institution. The sample collect was made by ultrasound-guided fine-needle aspiration. The reports of 5477 cytological examinations were reviewed; from these, 62 (1,13%) cases were diagnosed as liver neoplasm in dogs and 40 (64,5%) cases were included in this study. The colangiocarcinoma was the most common tumor (37,5%), followed by hepatocellular carcinoma (26,5%). Other tumors were metastatic carcinoma (10%), hepatoma (7,5%), malignant mesenchymal tumor (7,5%), carcinoma of unknown origin (5%), lymphoma (2,5%) and bile duct adenoma (2,5%). Female dogs were most common (72,5%) than male dogs (27,5%). Adult dogs were (27,5%) but the most cases were in older dogs (72,5%). The most common clinical signs reported were abdominal distention, weight loss and ascites. Hematologic and biochemical changes were anemia, leukocytosis, elevated liver enzymes like alanine transferase and alkaline phosphatase. Ultrasound changes reported were hepatomegaly (27,5%), ascites (27,5%), heterogeneous and hypoechoic masses (32,5%), heterogeneous parenchyma (32,5%). Thoracic radiographs in 21% cases revealed pulmonary metastasis. The citology provides useful information for the diagnosis of hepatobiliary neoplasms in 64,5% of the patients with alterations in the complementary exams and the treatment could be established without any invasive procedures.*

**Key-words:** *oncology, neoplasma, liver, cytology, dog*

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Descrição da anatomia do fígado de um cão saudável. Face diafragmática do fígado de cão. L (esquerda), R (direita), V (ventral) e D (dorsal), 1 (lobo medial direito), 2 (lobo lateral esquerdo), 3 (lobo caudato), 10 (processo papilar do lobo caudato), 12 (lobo lateral esquerdo), 13 (lobo medial esquerdo), 14 (lobo quadrado), 15 (vesícula biliar). Fonte: BOYD, J. S. Atlas Colorido de Anatomia Clínica do Cão e do Gato. 2 ed. São Paulo: Manole, 2001, p. 148..... 14
- Figura 2 - Cão, SRD, macho, 12 anos. Diversos nódulos espalhados pelo parênquima hepático. Diagnóstico: Carcinoma hepatocelular. Fonte: Luciana Oliveira de Oliveira. .... 21
- Figura 3 - Cão, macho, Sheepdog, nove anos. Fígado com múltiplas nodulações. Diagnóstico: Colangiocarcinoma. Fonte: Daniel Guimarães Gerardi..... 24
- Figura 4 - Massa heterogênea levemente hiperecogênica, contornos poucos definidos, com cerca 8,5 cm X 7,8 cm compatível com topografia de lobo hepático direito. Fonte: Arquivos HCV-UFRGS, 2011..... 31
- Figura 5 - Células de um carcinoma hepatocelular. Observar presença de anisocitose, anisocariose e figuras de mitose. Fonte: ONCOVET – HCV, UFRGS, 2011..... 47
- Figura 6 - Células de um colangiocarcinoma. Observar arranjo em aglomerados. Fonte: ONCOVET – HCV, UFRGS, 2011..... 47
- Figura 7 - Cão, fêmea, SRD, 14 anos. Ultrassonografia evidenciando fígado com parênquima heterogêneo com áreas hipocogênicas difusas e útero com aumento de volume, conteúdo hipocogênico denso difusas. Diagnóstico: carcinoma hepatocelular e piometra. Fonte: Arquivos HCV- UFRGS, 2011..... 48

Figura 8 -	A, B: Cão, Pinscher, fêmea, 10 anos apresentando abdome distendido e hepatomegalia em decorrência de um colangiocarcinoma. Fonte: Anelise Bonilla Trindade.....	48
Figura 9 -	Cão, Rottweiler, macho, 11 anos de idade. Ultrassonografia abdominal evidenciando presença de líquido livre anecogênico em decorrência de um carcinoma de origem indeterminada. Fonte: Arquivos HCV-UFRGS, 2011.....	49
Figura 10 -	Cão, fêmea, SRD, 11 anos. Ultrassonografia evidenciando hepatomegalia com parênquima hipoecogênico apresentando áreas hiperecogênicas irregulares no lobo hepático medial. Diagnóstico: Carcinoma hepatocelular. Fonte: Arquivos HCV-UFRGS, 2011.....	49
Figura 11 -	Cão, SRD, fêmea, 10 anos. Radiografia torácica látero-lateral apresentando imagem compatível com metástase pulmonar. Fonte: Daniel Guimarães Gerardi.....	50

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Vantagens e desvantagens dos diferentes métodos de biópsia hepática.....	32
Tabela 2 -	Classificação citológica das neoplasias hepáticas em cães conforme preconizado por FRENCH; STOKOL; MEYER (2009).....	35
Tabela 3 -	Distribuição dos diagnósticos citológicos dos tumores hepáticos e o respectivo sexo dos cães. HCV- UFRGS, Porto Alegre, 2011.....	41
Tabela 4 -	Distribuição e identificação das raças dos cães acometidos por neoplasias hepáticas e seu respectivo tipo citológico. HCV-UFRGS, Porto Alegre, 2011.....	42
Tabela 5 -	Distribuição e identificação das raças dos cães acometidos por neoplasias hepáticas e que apresentavam diferentes afecções concomitantemente. HCV-UFRGS, Porto Alegre, 2011.....	43
Tabela 6 -	Distribuição dos sinais clínicos manifestados pelos cães portadores de neoplasias hepáticas. HCV- UFRGS, Porto Alegre, 2011.....	45
Tabela 7 -	Distribuição dos exames laboratoriais, alterações e quantidade solicitada em cães portadores de neoplasias hepáticas. HCV-UFRGS, Porto Alegre, 2011.....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
BAAF	biópsia aspirativa por agulha fina
CHC	carcinoma hepatocelular
CK	creatinina quinase
EQU	exame qualitativo da urina
FA	fosfatase alcalina
GGT	gama glutamiltranspeptidase
HCV	Hospital de Clínicas Veterinárias
LDH	lactato desidrogenase
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONCOVET	Serviço de Oncologia Veterinária
RM	ressonância magnética
SRD	sem raça definida
TC	tomografia computadorizada
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UICC	União Internacional Contra o Câncer
%	percentual

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Aspectos gerais do sistema hepatobiliar.....</b>	<b>13</b>
2.2	Neoplasias hepatobiliares em cães.....	14
2.2.1	Classificação das neoplasias hepatobiliares.....	18
2.2.2	Adenoma hepatocelular (Hepatoma).....	18
2.2.3	Adenoma e cistoadenoma dos ductos biliares.....	19
2.2.4	Carcinoma hepatocelular.....	20
2.2.5	Colangiocarcinoma.....	23
2.2.6	Hepatoblastoma.....	25
2.2.7	Tumores neuroendócrinos (Carcinóides).....	25
2.2.8	Tumores mesenquimais malignos (sarcomas).....	26
2.2.8.1	Hemangiossarcoma.....	26
2.2.9	Tumores hematopoiéticos.....	27
2.2.10	Tumores hepáticos metastáticos.....	28
<b>2.3</b>	<b>Diagnóstico por imagem.....</b>	<b>28</b>
2.3.1	Radiografia.....	29
2.3.2	Ultrassonografia.....	30
<b>2.4</b>	<b>Biópsia hepática.....</b>	<b>31</b>
<b>2.5</b>	<b>Diagnóstico citológico.....</b>	<b>33</b>
<b>2.6</b>	<b>Marcadores tumorais.....</b>	<b>35</b>
<b>2.7</b>	<b>Estadiamento das neoplasias hepatobiliares.....</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE NEOPLASIAS HEPÁTICAS.....</b>	<b>39</b>
3.1	Materiais e Métodos.....	39
3.2	Resultados.....	39
3.3	Discussão.....	50
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>
	<b>ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE TUMORES HEPÁTICOS...</b>	<b>66</b>
	<b>ANEXO B – ESTADIAMENTO DAS NEOPLASIAS HEPÁTICAS.....</b>	<b>68</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A melhora nos padrões de bem-estar e cuidados com a saúde dos animais de estimação diminuiu as taxas de morte decorrentes de doenças infecciosas e aumentou a longevidade e a probabilidade do desenvolvimento de doenças relacionadas à idade, como o câncer (DOBSON, 2001; GILSON, 2008). A incidência percebida de câncer nos animais também aumentou devido aos avanços nas técnicas diagnósticas e ao uso crescente da citologia e da histopatologia (DOBSON, 2001).

O câncer foi a segunda causa de morte entre os cães em estudos conduzidos por PROSCHOWSKY (2003), BENTUBO (2007) e FIGHERA (2008) sendo responsável por 14,5%, 13,28% e 7,8% e dos óbitos respectivamente. As neoplasias de pele são as de maior prevalência, seguidas de tumores mamários e do tecido hematopoiético (RODASKI; PIEKARZ, 2009). Em estudo retrospectivo conduzido por SALVADO (2010) no laboratório de patologia anatômica da Universidade Técnica de Lisboa, em cães submetidos a necropsia, as neoplasias mamárias ocuparam o primeiro lugar, seguidas pelos tumores de pele, pelos tumores no aparelho digestivo, neoplasias de tecidos moles e no aparelho reprodutor.

As neoplasias hepáticas são raras em cães representando menos de 1,5% de todos os tumores caninos (LIPTAK, 2007; JOHNSON, 2008; WATSON; BUNCH, 2010), porém os tumores primários e metastáticos constituem causa significativa de hepatopatias em cães, sendo os metastáticos, 2,5 vezes mais comuns que os primários (LIPTAK, 2007; JOHNSON, 2008). Geralmente, os tumores primários têm origem epitelial, derivando de hepatócitos ou do epitélio biliar, podendo ser benignos ou malignos. As neoplasias hepáticas primárias são mais comuns em cães com mais de 10 anos de idade (THAMM, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). Os cães machos têm maior risco para a ocorrência de carcinoma hepatocelular, enquanto cadelas, especialmente castradas, têm maior risco para a ocorrência de colangiocarcinoma (JOHNSON, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010). Geralmente os cães com neoplasias hepáticas exibem sinais vagos e inespecíficos de disfunção que não são evidenciados até os estágios mais avançados da hepatopatia (COLLEN; POPP, 2002; BALKMAN, 2009).

A citologia é um método confiável para obtenção de um diagnóstico sobre um tecido de forma minimamente invasiva (MEINKOTH et al., 2009). É o estudo das alterações morfológicas em células isoladas obtidas por raspado, descamação natural ou aspiração

(SANTANA, 2009). Entre as vantagens dessa técnica estão a simplicidade da coleta, o custo relativamente baixo, a rapidez e a eficácia do resultado (GRAÇA, 2007). Além disso, o exame citológico permite o diagnóstico precoce de uma neoplasia e a possibilidade de instituir um tratamento específico (ROSSETTO et al., 2009). A avaliação citológica de amostras do sistema hepatobiliar através da biópsia aspirativa por agulha fina guiada por ultrassom é um método útil que, em alguns casos, oferece o diagnóstico específico sem a necessidade de uma biópsia cirúrgica (FRENCH, 2009; COUTO, 2010). A coleta e a avaliação de amostras são geralmente realizadas em pacientes com lesões nodulares, ecogenicidade hepática alterada ou com hepatomegalia generalizada (RAMAIAH; ALLEMAN, 2002; FRENCH, 2009).

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre os tumores hepáticos em cães, considerando os tipos tumorais, sinais e apresentação clínica, e os métodos diagnósticos empregados, sobretudo o uso da citologia. Ao final, será apresentado um levantamento dos pacientes com neoplasias hepáticas diagnosticadas através do exame citológico atendidos no HCV-UFRGS de janeiro de 2005 a dezembro de 2010.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS GERAIS DO SISTEMA HEPATOBILIAR

O fígado representa o maior órgão parenquimatoso, pesando ao redor de 3% do peso corporal nos animais adultos e 5% nos jovens (ROTHUIZEN, 2001). Desempenha papel homeostático fundamental no equilíbrio de numerosos processos biológicos (CENTER, 1997). A principal função é a detoxificação ou o catabolismo de compostos exógenos e endógenos sendo muitos excretados pela bile (ROTHUIZEN, 2001); outras funções são o metabolismo de carboidratos, lipídios, proteínas, vitaminas e hormônios endócrinos, funções imunológicas (produção de interleucinas), armazenamento (vitaminas hidrossolúveis e minerais), hematológicas (hemostasia, sistema retículo-endotelial, hematopoese extramedular) e digestiva (ácido biliares e bile) (CENTER, 1997). O fígado possui uma enorme capacidade de armazenamento, reserva funcional e possibilidades regenerativas (CENTER, 1997), tornando-se possível a remoção de 70% a 80% de tecido sem nenhum efeito clínico notável (ROTHUIZEN, 2001; WATSON; BUNCH 2010). Isso implica em doenças hepatobiliares que se tornam aparentes apenas no estágio final, quando se perde essa reserva e a função hepática está comprometida (CENTER, 1997; ROTHUINZEN, 2001).

O fígado da maioria dos cães sadios divide-se em seis lobos conforme descrito na Figura 1, e situa-se na parte direita média do abdome cranial (BOYD, 2001). Possui diferentes tipos celulares como as células endoteliais, epitélio ductal biliar, células de Kupffer e células armazenadoras de gordura, mas há o predomínio das parenquimatosas ou hepatócitos (ROTHUIZEN, 2001). As funções fisiológicas da vesícula biliar são o armazenamento, concentração, acidificação e liberação da bile para os intestinos (CENTER, 1997). Não é considerada componente essencial, pois na sua ausência o epitélio dos ductos biliares pode absorver água e produzir bile concentrada (CENTER, 1997).

Os pacientes com hepatopatias adquiridas geralmente apresentam sinais clínicos inespecíficos e variáveis podendo estar presentes em distúrbios de outros órgãos (ROTHUIZEN, 2001; WATSON; BUNCH 2010). Anormalidades gastrointestinais como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação são os sinais mais comuns e com a cronicidade levam a perda de peso (CENTER, 1997). Alguns sinais mais específicos, mas não patognomônicos de doença hepatobiliar são aumento de volume abdominal, icterícia, coagulopatia e encefalopatia metabólica (WATSON; BUNCH 2010). Isso implica na

necessidade de realização de testes complementares para se chegar ao diagnóstico definitivo. Dentre as doenças hepatobiliares que acometem cães, estão as neoplasias hepáticas.

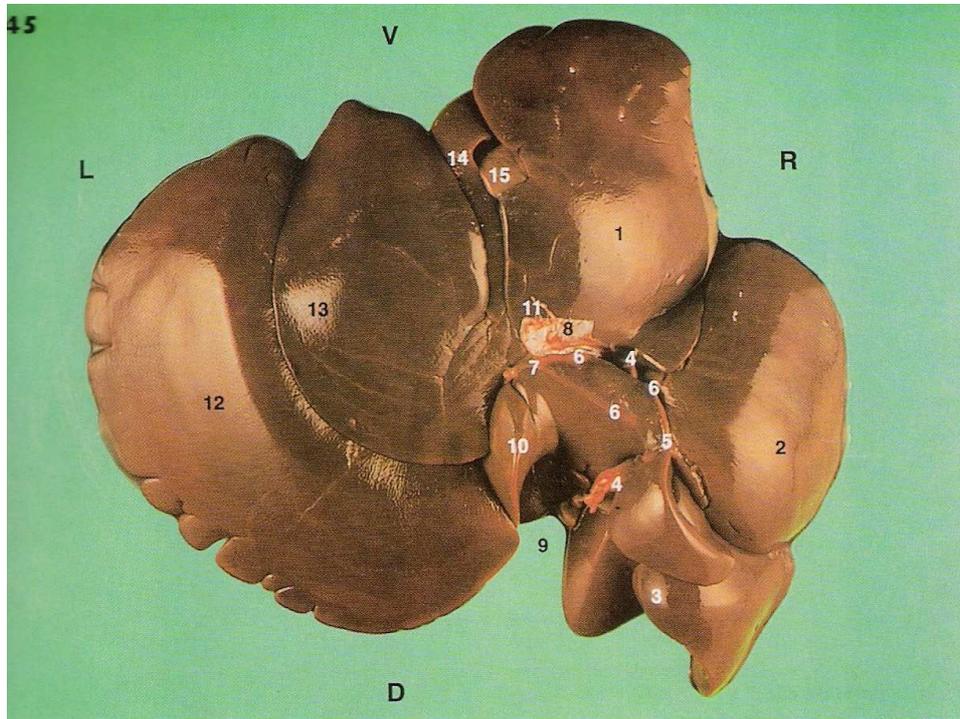


Figura 1 - Descrição da anatomia do fígado de um cão saudável. Face diafragmática do fígado de cão. L (esquerda), R (direita), V (ventral) e D (dorsal), 1 (lobo medial direito), 2 (lobo lateral esquerdo), 3 (lobo caudato), 10 (processo papilar do lobo caudato), 12 (lobo lateral esquerdo), 13 (lobo medial esquerdo), 14 (lobo quadrado), 15 (vesícula biliar). Fonte: BOYD, J. S. Atlas Colorido de Anatomia Clínica do Cão e do Gato. 2 ed. São Paulo: Manole, 2001, p. 148.

## 2.2. NEOPLASIAS HEPATOBILIARES EM CÃES

As neoplasias hepáticas primárias são raras, representando menos de 1,5% de todos os tumores caninos (LIPTAK, 2007; JOHNSON, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). Tumores malignos são mais comuns que benignos e os tumores metastáticos são 2,5 vezes mais comuns que tumores primários e são particularmente provenientes do baço, pâncreas, glândula mamária e trato gastrointestinal (LIPTAK, 2007; JOHNSON, 2008; THAMM, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). O fígado pode estar envolvido em neoplasias sistêmicas como

linfoma, histiocitose maligna e mastocitoma (LIPTAK, 2007; JOHNSON, 2008; WATSON; BUNCH, 2010).

A etiopatogenia das neoplasias hepáticas não foi estabelecida com precisão em pequenos animais (THAMM, 2008; JOHNSON, 2008). As causas possíveis, com base em descrições de tumores hepáticos experimentais e espontâneos incluem aflatoxinas, nitrosaminas, acaricidas (em especial o composto chamado aramite), trematódeos hepáticos e compostos radioativos (JOHNSON, 2008). Doenças crônicas do fígado, como hepatite B ou C e cirrose são geralmente associados com tumores hepatocelulares em humanos, mas não em pequenos animais (JOHNSON, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010). Tumores hepatobiliares geralmente ocorrem em cães idosos, acima de 10 anos de idade e nenhuma predisposição racial foi estabelecida (JOHNSON, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010).

Os sinais clínicos e alterações observadas são inespecíficos, exceto pela hepatomegalia difusa ou nodular (WATSON; BUNCH, 2010) em 50% ou mais dos animais com tumores hepatobiliares primários, porém muitos são assintomáticos (HAHN, 2002; BALKMAN, 2009; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010). Sinais comumente relatados na clínica são: anorexia, letargia, fraqueza, vômito, polidipsia e poliúria e ascite (JOHNSON, 2008; THAMM, 2008). Outros sinais que podem ocorrer incluem perda de peso, distensão abdominal, diarreia, icterícia, dispnéia, convulsões devido à hipoglicemia e encefalopatia hepática (COLLEN; POPP, 2002; BALKMAN, 2009). Hepatomegalia ou presença de massa abdominal cranial são as anormalidades mais comuns ao exame físico do paciente (JOHNSON, 2008; BALKMAN, 2009; THAMM, 2009), sendo menos frequente em tumores metastáticos (JOHNSON, 2008). Aproximadamente 10 a 40% dos cães com colangiocarcinoma apresentam icterícia (COLLEN; POPP, 2002).

Anormalidades clinicopatológicas também não são específicas de tumores hepáticos e exames hematológicos em cães com envolvimento extenso podem ser normais (LIPTAK, 2009; WATSON; BUNCH, 2010). Entre as alterações frequentes encontradas está anemia, leucocitose, trombocitose, elevação da Alanina Aminotransferase (ALT) e da Fosfatase Alcalina (FA) e redução da albumina (COLLEN; POPP, 2002, JOHNSON, 2008).

Leucocitose é provavelmente causada por inflamação e necrose associada a grandes massas no fígado (WATSON; BUNCH, 2010). Anemia é geralmente normocrômica e não regenerativa, sendo causada por processos crônicos e inflamatórios, sequestro de eritrócitos e

deficiência de ferro (LEVEILLE-WEBSTER, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). Trombocitose definida pela contagem de plaquetas superior a  $500 \times 10^3 \mu/L$ , é encontrada em aproximadamente metade dos cães com carcinoma hepatocelular massivo (LIPTAK, 2007). As causas incluem anemia, deficiência de ferro, citocinas inflamatórias e a produção de trombopoietina devido à síndrome paraneoplásica (LIPTAK, 2007; WATSON; BUNCH, 2010). Anemia e trombocitopenia são relativamente comuns em cães com hemangiossarcoma hepático primário e metastático (LIPTAK, 2007). Tempo de coagulação prolongados e específicas anomalias na coagulação foram identificados em cães com tumores hepatobiliares, porém são clinicamente pouco relevantes (COLLEN; POPP, 2002; WATSON; BUNCH, 2010).

Aumento na atividade de enzimas hepáticas provavelmente reflete lesão hepatocelular ou estase biliar e não são específicas para neoplasias hepáticas (LIPTAK, 2007; LEVEILLE-WEBSTER, 2008). Não há também correlação entre o grau de envolvimento hepático e a magnitude das alterações destas enzimas (LIPTAK, 2007). A FA e a ALT estão geralmente aumentadas em cães com tumores hepáticos primários, enquanto aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina estão elevadas em cães com metástase (LIPTAK, 2007; JOHNSON, 2008). A FA está aumentada na maioria dos cães com colangiocarcinoma e carcinoma hepatocelular (COLLEN; POPP, 2002; LEVEILLE-WEBSTER, 2008). Aumentos leves ou moderados na ALT sérica são observados em 70% a 80% dos cães com carcinoma hepático ou carcinoma do ducto biliar e provavelmente reflete uma agressão hepática secundária a compressão do tecido normal e/ou a lise de células de tumor necrótico (LEVEILLE-WEBSTER, 2008). Metástase neoplásica está invariavelmente associada com ligeiros aumentos da ALT (LEVEILLE-WEBSTER, 2008). Além disso, a razão entre ALT e AST menor que 1 é consistente com carcinoma hepatocelular ou colangiocarcinoma, enquanto razão maior que 1 indica tumor neuroendócrino ou sarcoma. Em geral, a elevação das enzimas hepáticas não indica somente doenças hepatobiliares, pois podem ocorrer em outras lesões sistêmicas (LIPTAK, 2007). Outras alterações podem incluir hipoglicemia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia e aumento pré e pós-prandial dos ácidos biliares (LIPTAK, 2007).

Os tumores hepatobiliares malignos podem induzir uma reação inflamatória, com consequente exsudação de linfa e fibrina (WATSON; BUNCH, 2010). A análise do fluido abdominal de tumores hepáticos normalmente indica transudato ou transudato modificado, podendo ser observadas ocasionalmente células neoplásicas ou efusão sanguínea (JOHNSON,

2008). Carcinomas, linfomas e mesoteliomas são mais facilmente diagnosticados, pois podem conter células malignas esfoliadas, enquanto tumores mesenquimais raramente esfoliam quantidades detectáveis de células (RIZZI, 2009; WATSON; BUNCH, 2010). Em um estudo, a sensibilidade do exame citológico de efusões para detecção de neoplasias malignas foi de 64% em cães (RIZZI, 2009).

A ultrassonografia abdominal pode revelar hepatomegalia e presença de líquido livre, sendo um exame complementar eficiente para localização de massas no fígado e demais órgãos assim como sua extensão (JOHNSON, 2008; WATSON; BUNCH, 2010).

O diagnóstico definitivo requer biópsia hepática e exame histopatológico (GILSON, 2008; JOHNSON, 2008). A biópsia aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia para exame citológico é útil para determinar a etiologia de massas no fígado, podendo identificar presença de células neoplásicas, obtendo-se diagnóstico sugestivo ou informações que podem ser usadas para o diagnóstico definitivo (GILSON, 2008; JOHNSON, 2008; COUTO, 2010).

O tratamento para tumores primários solitários e para carcinoma hepatocelular massivo é a ressecção cirúrgica, apresentando um prognóstico satisfatório, pois o fígado tem grande capacidade regenerativa com 80% de retorno a função normal após hepatectomia (OGILVIE; MOORE, 1995; THAMM, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). Porém para tumores difusos e nodulares com envolvimento extenso do parênquima hepático essa opção é paliativa e geralmente indicada para controlar hemorragias ou remover uma grande massa necrótica (THAMM, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010). O tempo médio de sobrevivência após cirurgia é de 1 ano (JOHNSON, 2008).

Os tumores que ocorrem no lado direito do fígado tem pior prognóstico pelo risco de óbito durante a cirurgia devido à lesão na veia cava caudal. O prognóstico para cães carcinoma hepatocelular massivo que fizeram lobectomia é bom com taxa de recidiva local menor que 13% e a sobrevivência geralmente dois a três anos (THAMM, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010; WATSON; BUNCH, 2010). As metástases ocorrem com maior frequência em linfonodos e pulmão. Cães com tumores massivos ou difusos têm maior chance de desenvolver metástases do que cães com tumores nodulares (OGILVIE; MOORE, 1995).

O prognóstico para cães com carcinoma hepatocelular nodular e difuso e outros tumores hepáticos malignos é pobre, pois a ressecção cirúrgica geralmente não é possível

devido ao envolvimento de múltiplos nódulos (THAMM, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010). A quimioterapia sistêmica não tem sido efetiva para o tratamento de neoplasias hepatobiliares devido ao rápido desenvolvimento de resistência às drogas pelos hepatócitos neoplásicos (JOHNSON, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). A resposta dos tumores hepáticos secundários (metastáticos) depende do tipo e da localização do tumor primário. Carcinoma metastático raramente responde a quimioterapia enquanto linfoma e hemangiossarcoma respondem bem (JOHNSON, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). A radioterapia não é eficaz porque o tecido hepático não tolera doses cumulativas de radiação (THAMM, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010; WATSON; BUNCH, 2010).

### 2.2.1 CLASSIFICAÇÃO DAS NEOPLASIAS HEPATOBILIARES

As neoplasias hepáticas subdividem-se em quatro categorias, segundo os tipos histológicos preconizada pela Organização Mundial de Saúde – *Armed Forces Institute of Pathology (OMS-AFIP)*: tumores epiteliais, tumores mesenquimais, tumores neuroendócrinos e tumores hematopoiéticos e tecidos relacionados.

Os tumores primários apresentam-se em três tipos morfológicos: massivo, nodular e difuso (LIPTAK, 2007; THAMM, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010; WATSON; BUNCH, 2010). Tumores massivos são definidos como sendo uma massa grande e solitária confinada a um lobo hepático; nodulares são multifocais e envolvem muitos lobos hepáticos; e difusos apresentam pontos multifocais ou nódulos em todos os lobos hepáticos infiltrados com células neoplásicas (LIPTAK, 2007; THAMM, 2008; HIGGINBOTHAN; BRUGMANN, 2010; WATSON; BUNCH, 2010).

### 2.2.2 ADENOMA HEPATOCELULAR (HEPATOMA)

Adenoma hepatocelular ou hepatoma é um tumor benigno que ocorre com pouca frequência em cães, acomete animais idosos, sem predisposição de raça ou sexo (LIPTAK, 2007), sem sinais clínicos característicos (CULLEN; POPP, 2002). Compressão de estruturas adjacentes pode interromper o fluxo de sangue ou bile através da região afetada, mas não há registros de lesões hepáticas associadas ao hepatoma (CULLEN; POPP, 2002). Devido a significativa reserva funcional do fígado, essas lesões não alterariam a função hepática ou

produziriam lesões detectáveis (CULLEN; POPP, 2002). Os hepatomas são frequentemente achados acidentais de necropsia (LIPTAK, 2007; ARGYLE, 2008; NORTH; BANKS, 2009; THAMM, 2009). A etiologia é desconhecida, mas é possível que carcinógenos químicos possam participar no desenvolvimento dessas lesões (CULLEN; POPP, 2002).

Macroscopicamente os hepatomas são geralmente massas solitárias, restritas a um ou dois lobos (CHARLES et al., 2006), podendo ser múltiplas e pedunculadas (NORTH; BANKS, 2009), variando de 2 a 8 cm em diâmetro e que possuem um padrão uniforme de crescimento que é limitado ao órgão. Tipicamente, são bem demarcados devido a compressão do parênquima adjacente, crescem simetricamente, tem formato esférico, mas não necessariamente encapsulados (MORRIS; DOBSON, 2001) e tem aparência pálida, consistência friável e macia; são indistinguíveis de hiperplasia nodular (CULLEN; POPP, 2002; CHARLES et al., 2006).

Histologicamente a compressão do parênquima produz uma circunferência bem demarcada entre o hepatoma e o tecido normal. Embora possa haver uma acumulação de tecido conjuntivo na interface entre o hepatoma e o parênquima normal, não há presença de tecido fibroso (CULLEN; POPP, 2002). Os hepatócitos têm aparência uniforme, são um pouco maiores que os hepatócitos normais, podem ter vacúolos de lipídios ou glicogênio e as figuras de mitose são raras. Hepatomas não possuem veia centrolobular e algumas tríades portais estão ausentes (CULLEN; POPP, 2002; CHARLES et al, 2006).

Células de hepatomas bem diferenciados podem ser citologicamente indistinguíveis de hepatócitos normais ou daqueles que compõem os nódulos hiperplásicos (FRENCH, 2009). As diferenças são sutis como leve anisocitose, aumento de glicogênio ou lipídios, núcleo hiper cromático, anisocariose, nucléolos proeminentes e basifilia do citoplasma (CULLEN; POPP, 2002).

### 2.2.3 ADENOMA E CISTOADENOMA DOS DUCTOS BILIARES

Colangiomas, também chamados adenoma colangiocelular ou adenoma de ductos biliares intra-hepático, e cistoadenomas dos ductos biliares são tumores benignos que se originam do epitélio dos ductos biliares intra-hepáticos e só diferem entre si quanto ao tamanho das estruturas císticas (CULLEN; POPP, 2002; BALKMAN, 2009). São

extremamente raros em cães (CHARLES et al, 2006; BALKMAN, 2009). Ductos biliares extra-hepáticos podem ser ocasionalmente afetados (MORRIS; DOBSON, 2001). Colangiomas e cistoadenomas são comuns em gatos (LIPTAK, 2007; ARGYLE, 2008) e geralmente não causam sinais clínicos até que cresçam e comprimam órgãos adjacentes (LIPTAK, 2007).

Macroscopicamente, os colangiomas são geralmente uma massa solitária e firme, bem circunscrita (CHARLES et al., 2006), que pode conter uma pequena área com cistos. Quando a área cística ocupa grande parte da massa tumoral, o tumor passa a ser designado como cistadenoma biliar (CULLEN; POPP, 2002). Colangioma e cistoadenoma podem ser únicos ou múltiplos. Os cisto podem variar de 2 a 8 cm de diâmetro, e alguns podem envolver a maioria dos lobos hepáticos. Ambos crescem de modo expansivo, tem forma esférica e tendem a expandir além da cápsula hepática podendo comprimir o parênquima adjacente (CULLEN; POPP, 2002).

Histologicamente, colangiomas são estruturas similares a glândulas formadas por túbulos delineados por epitélio cubóide ou plano, sendo bem diferenciados (CHARLES et al., 2006) possuindo quantidade moderada de estroma. As regiões císticas possuem espaços irregulares com variável quantidade de tecido fibroso e ilhas de hepatócitos normais (CHARLES et al., 2006). Cistoadenomas possuem estrutura cística múltipla e não-encapsulada com células cúbicas mais achatadas que do colangioma (COLLEN; POPP, 2002).

#### 2.2.4 CARCINOMA HEPATOCELULAR

Carcinoma hepatocelular é o mais comum dos tumores primários malignos do fígado em cães (MORRIS; DOBSON, 2001; ARGYLE, 2008; BALKMAN, 2009), compreendendo 50% de todos os tumores hepatobiliares malignos (LIPTAK, 2007; NORTH; BANKS, 2009; THAMM, 2009). A etiologia é incerta, não sendo demonstrado em cães envolvimento viral ou bacteriano como em humanos, e cirrose é rara em cães com CHC (LIPTAK, 2007). Não há predisposição racial e sexual, mas cães schnauzer miniatura e cães machos tiveram maior incidência em estudos guiados por Patnaik et al. (1981 apud LIPTAK, 2007), Evans (1987 apud LIPTAK, 2007) e Liptak et al. (1989 apud LIPTAK, 2007). Carcinoma hepatocelular ocorre com maior frequência em cães idosos acima de 10 anos de idade (COLLEN; POPP, 2002).

Macroscopicamente os carcinomas hepatocelulares podem ser massivos, nodulares ou difusos (MORRIS; DOBSON, 2001; ARGYLE, 2008, BALKMAN, 2009). A forma massiva geralmente um único tumor envolve um ou dois lobos adjacentes; a forma nodular possui diversos nódulos espalhado em múltiplos lobos; a forma difusa possui massas indistinguíveis infiltradas no parênquima do órgão (Figura 2). A forma massiva é a mais comum nos cães, sendo o lobo lateral esquerdo o mais afetado. (COLLEN; POPP, 2002; BALKMAN, 2009; NORTH; BANKS, 2009).

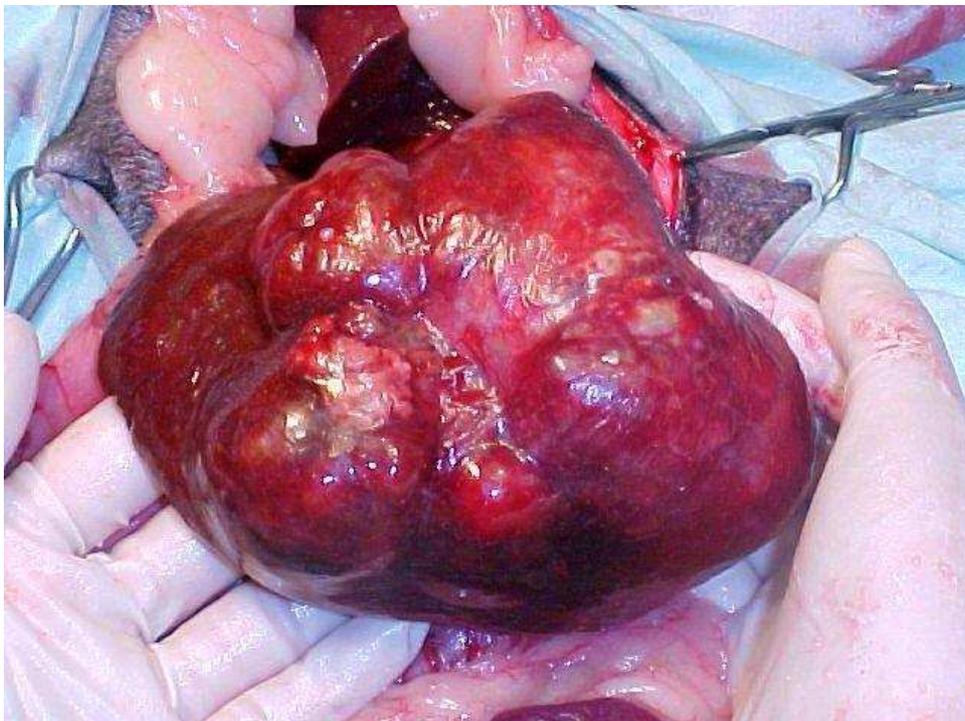


Figura 2 - Cão, SRD, macho, 12 anos. Diversos nódulos espalhados pelo parênquima hepático. Diagnóstico: Carcinoma hepatocelular. Fonte: Luciana Oliveira de Oliveira.

A aparência varia de pequenas lesões redondas a grandes massas difusas que podem ser maiores que 10 cm de diâmetro. Lesões pequenas tendem a ser esféricas ou ovais com superfície macia, enquanto grandes massas possuem uma superfície multinodular e formato irregular. Possuem consistência friável e macia o que o diferencia do colangiocarcinoma que possui consistência firme. Sendo friável sua ruptura é comum, causando hemoperitônio ou coágulos sanguíneos na cápsula hepática. (COLLEN; POPP, 2002).

A aparência histológica do carcinoma hepatocelular varia consideravelmente dependendo do grau de diferenciação dos hepatócitos e do arranjo histológico das células. São classificados em padrão trabecular, adenóide e sólido (COLLEN; POPP, 2002; CHARLES et al., 2006). O padrão trabecular é a forma histológica mais comum em animais domésticos, sendo similar ao hepatócito normal, porém com trabéculas grossas com pouco tecido conjuntivo; necrose pode ser encontrada no centro da trabécula. O padrão adenóide é caracterizado por ácinos formados por hepatócitos neoplásicos, com lumens que podem variar de tamanho e alguns podem conter material proteináceo. O padrão sólido é constituído por feixes de hepatócitos neoplásicos sem padrão aparente com células pouco diferenciadas e pleomórficas (COLLEN; POPP, 2002).

Hepatócitos de carcinomas bem diferenciados lembram hepatócitos normais com núcleo central e redondo e citoplasma claro com vacúolos preenchidos por lipídios ou glicogênio (COLLEN; POPP, 2002; CHARLES et al., 2006). Hepatócitos de carcinomas pobremente diferenciados tem células pleomórficas que dificultam o reconhecimento da sua origem hepática. Os núcleos variam em tamanho e forma, geralmente com perda do aspecto cubóide normal dos hepatócitos. Mitozes são raras em carcinomas bem diferenciados (COLLEN; POPP, 2002).

Alguns carcinomas possuem características citológicas e histológicas de carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma. Em alguns casos, parecem ter emergido como uma massa única; outros podem ter resultado de uma invasão mutua gerando duas massas independentes. Esses tumores com componentes hepatocelular e ductal são chamados de hepatocolangiocarcinomas (COLLEN; POPP, 2002).

CHC progressivamente invade o tecido hepático adjacente e invasão vascular é mais frequente que invasão linfática. As metástases ocorrem nos linfonodos hepáticos, pulmão, e por direta extensão ao omento e peritônio (COLLEN; POPP, 2002; ARGYLE, 2008; BALKMAN, 2009) são comuns em cães com a forma nodular e difusa; podendo ocorrer também no coração, rins, adrenais, pâncreas, intestinos, baço e bexiga (LIPTAK, 2007). A taxa de metástase pode atingir 37% em cães com a forma massiva e 93% para forma nodular e difusa (LIPTAK, 2007; ARGYLE, 2008; BALKMAN, 2009; NORTH; BANKS, 2009). Essas taxas podem ser variáveis dependendo da época do diagnóstico em relação ao estadiamento do tumor (COLLEN; POPP, 2002).

### 2.2.5 COLANGIOCARCINOMA

Carcinoma dos ductos biliares, carcinoma colangiocelular ou colangiocarcinoma é o segundo mais comum tumor primário maligno em cães (ARGYLE, 2008) e responde por 22 a 44% de todos os tumores malignos do fígado nesta espécie (COLLEN; POPP, 2002; LIPTAK, 2007). Ele pode ter origem no epitélio biliar intra-hepática, extra-hepática ou envolver a vesícula biliar. A forma intra-hepática é a mais comum em cães (COLLEN; POPP, 2002; CHARLES et al., 2006; LIPTAK, 2007, ARGYLE, 2008). Parasitas trematódeos podem estar envolvidos na sua etiologia em áreas de distribuição destes parasitas, mas não são a maior contribuição. Não há predisposição racial, mas raça labrador parece ser mais predisposta (LIPTAK, 2007); fêmeas castradas são acometidas em maior número e ocorre com maior frequência em cães idosos acima de 10 anos de idade (JOHNSON, 1997; COLLEN; POPP, 2002; LIPTAK, 2007).

Morfologicamente pode ser massivos ou multinodulares (MORRIS; DOBSON, 2001; CHARLES et al., 2006). Na forma massiva, o tumor pode atingir um lobo inteiro e estender-se aos lobos adjacentes (Figura 3). Na forma multinodular, o tamanho do tumor pode variar de 0,5 a 4 cm em diâmetro e estão distribuídos por todos os lobos (COLLEN; POPP, 2002). Tem uma aparência umbilicada, são firmes (CHARLES et al., 2006), com bordos irregulares; tumores grandes e massivos são frequentemente lobulados. Áreas císticas com fluido viscoso podem estar distribuídas pelo colangiocarcinoma e passam a ser chamados de cistoadenocarcinoma biliar (MORRIS; DOBSON, 2001; COLLEN; POPP, 2002; LIPTAK, 2007).

Histologicamente, os colangiocarcinomas bem diferenciados formam estruturas tubulares ou acinares revestidas por células que lembram o epitélio biliar e preenchidas por material mucinoso, que é eosinofílico ou fracamente basofílico quando corado com hematoxilinaeosina. Nos tumores menos diferenciados, algumas estruturas acinares podem ser observadas em meio a uma massa sólida de células neoplásicas entremeado por abundante estroma de tecido conjuntivo fibroso. A presença de mucina no lúmen dos túbulos neoplásicos é frequentemente observada (COLLEN; POPP, 2002; CHARLES et al., 2006).



Figura 3. Cão, macho, Sheepdog, nove anos. Fígado com múltiplas nodulações. Diagnóstico: Colangiocarcinoma. Fonte: Daniel Guimarães Gerardi.

As características citológicas dos colangiocarcinomas dependem do grau de diferenciação celular, em que os tumores bem diferenciados são formados por células semelhantes as do epitélio biliar, com moderada quantidade de citoplasma eosinofílico pálido, núcleo vesicular, redondo ou oval. Nos tumores pobremente diferenciados as células são mais pleomórficas e células anaplásicas são observadas. Nas margens do tumor podem-se evidenciar vários locais de invasão das células tumorais para o parênquima hepático adjacente e muitas áreas de necrose. Figuras de mitoses são numerosas (COLLEN; POPP, 2002; CHARLES et al., 2006).

Colangiocarcinomas possuem comportamento agressivo, com taxa de metástases entre 40% e 88% (LIPTAK, 2007; ARGYLE, 2008; BALKMAN, 2009). Os locais mais frequentes são linfonodos regionais, pulmão e cavidade peritoneal (COLLEN; POPP, 2002; ARGYLE, 2008), podendo afetar também no coração, baço, adrenal, pâncreas, rins e medula espinal (LIPTAK, 2007) e ossos (BALKMAN, 2009).

### 2.2.6 HEPATOBLASTOMA

Hepatoblastoma é uma neoplasia epitelial que é composta de células similares a hepatócitos fetais (COLLEN; POPP, 2002) e tem origem nas células progenitoras dos hepatócitos (CHARLES et al., 2006). São raros em espécies domésticas e não há informações sobre incidência e sinais clínicos (COLLEN; POPP, 2002; LIPTAK, 2007). A maioria foi descrito em cordeiros (CHARLES et al., 2006) e há registro de um feto de cavalo e de um cão acometidos (COLLEN; POPP, 2002; NORTH; BANKS, 2009). Ocorre frequentemente em crianças (CHARLES et al., 2006).

Hepatoblastoma pode formar massas firmes, lobuladas com áreas de necrose e hemorragia. Em ovelhas os nódulos variam de 0,5 a 20 cm de diâmetro. Histologicamente, as massas comprimem o parênquima adjacente, mas não há evidencia de invasão. As células tumorais são distribuídas em cordões irregulares ou trabéculas. As células tendem a ser menores que os hepatócitos normais e apresentam o citoplasma granular. O trato portal está ausente e figuras de mitoses são raras (COLLEN; POPP, 2002). COLLEN; POPP (2002) classificam o hepatoblastoma como neoplasia benigna, enquanto *AFIP-WHO* classifica como neoplasia maligna.

### 2.2.7 TUMORES NEUROENDÓCRINOS (CARCINÓIDES)

Carcinóides do fígado, ductos biliares extra-hepáticos e vesícula biliar (COLLEN; POPP, 2002) raros em cães (LIPTAK, 2007; ARGYLE, 2008; NORTH; BANKS, 2009). São originários das células neuroectodérmicas ou das células de captação de precursores de aminas e contem descarboxilase (JOHNSON, 1997). Por serem raros não há informações suficientes para estabelecer predisposição por raça, sexo e idade. Em cães tendem ocorrer em animais jovens (COLLEN; POPP, 2002).

Morfologicamente pode formar grandes massas ou múltiplos nódulos envolvendo a maioria dos lobos hepáticos. Geralmente são massas firmes e difusas com áreas de necrose e hemorragia. O carcinóide que surge da vesícula biliar forma uma massa papilar no lúmen. (COLLEN; POPP, 2002). Geralmente sua localização é intra-hepática (LIPTAK, 2007).

Esse tumor tem origem nas células neuroendócrina dos ductos biliares ou da vesícula biliar. É composto por células ovais ou fusiformes, com núcleos redondos ou ovais, com

abundante citoplasma granular eosinofílico, formando rosetas (COLLEN; POPP, 2002; CHARLES et al., 2006). Como outras neoplasias endócrinas forma pequenos agregados de células que são separadas por um estroma fibrovascular fino (COLLEN; POPP, 2002). São diferenciados de carcinoma através de coloração de prata (LIPTAK, 2007).

Carcinóides hepáticos tem comportamento biológico bastante agressivo com envolvimento frequente de mais de um lobo hepático (LIPTAK, 2007) atingindo o peritônio (COLLEN; POPP, 2002). As metástases são observadas precocemente (THAMM, 2009), podendo ocorrer na forma intra-hepática (CHARLES et al., 2006). A taxa de metástase é de 93% (LIPTAK, 2007; ARGYLE, 2008; NORTH; BANKS, 2009). Locais mais comuns são linfonodos regionais, peritônio e pulmão (ARGYLE, 2008; NORTH; BANKS, 2009). Outros lugares de metástases são coração, baço, rins, adrenais e pâncreas (LIPTAK, 2007).

#### 2.2.8 TUMORES MESENQUIMAIS MALIGNOS (SARCOMAS)

Sarcomas hepáticos primários e tumores não-hematopoiéticos são raros em cães (JOHNSON, 1997; ARGYLE, 2008). O sarcoma mais comum em cães é o leiomiossarcoma, seguido do hemangiossarcoma e fibrossarcoma. Outros sarcomas hepáticos primários incluem rabiomiossarcoma, lipossarcoma, osteossarcoma e mesenquimoma maligno. O fígado, pulmão, linfonodos, baço e medula óssea estão normalmente envolvidos em cães com sarcoma histiocítico disseminado. Afeta cães adultos a idosos, com mais de dez anos de idade (COLLEN; POPP, 2002). Não há predisposição por raça, mas cães machos estão mais predispostos. Pode apresentar forma nodular e massiva (ARGYLE, 2008). Sarcoma hepático tem comportamento biológico agressivo com metástases no baço e pulmão entre 86 a 100% dos cães acometidos (LIPTAK, 2007; ARGYLE, 2008).

##### 2.2.8.1 HEMANGIOSSARCOMA

Hemangiossarcoma hepático primário é o terceiro tumor primário mais frequente e o primeiro tumor metastático em cães. Menos que 5% de todos os tumores hepáticos primários de cães são hemangiossarcomas. Acomete cães acima de 10 anos de idade, não há predisposição racial, mas cães da raça pastor alemão são os mais comumente afetados. Não há parâmetros claros para determinar a origem do tumor em casos em que mais de um órgão está

envolvido (COLLEN; POPP, 2002). Pode haver hemorragia intermitente e pode ocorrer anemia leve a severa. São também associados com massivos hemoperitônio, hemorragia fatal e morte súbita. (COLLEN; POPP, 2002).

Macroscopicamente, os hemangiossarcomas variam de 1 mm a 10 cm de diâmetro, sendo formado por uma grande massa única ou múltiplas massas distribuídas pelo fígado. A coloração depende da quantidade de sangue presente. Pode haver áreas de necroses ou estruturas císticas com grande quantidade de sangue. Os múltiplos locais podem ser resultados de metástases intra-hepáticas (COLLEN; POPP, 2002).

Histologicamente, os hemangiossarcomas são compostos por células endoteliais pleomórficas e imaturas que formam espaços vasculares ocupados por sangue ou massas celulares sólidas. Os núcleos são hiper cromados, frequentemente em mitose e intimamente compactados (COLLEN; POPP, 2002).

Hemangiossarcomas são tumores malignos, com comportamento agressivo e padrão de crescimento invasivo. Por ser formado por células endoteliais, tem maior facilidade para entrar na corrente sanguínea e atingir diversos tecidos e órgãos. A taxa de metástase é de 86% (ARGYLE, 2008; NORTH; BANKS, 2009) e os órgãos mais comumente afetados são; baço (NORTH; BANKS, 2009), pulmão, rins, linfonodos abdominais e peritônio (COLLEN; POPP, 2002).

#### 2.2.9 TUMORES HEMATOPOIÉTICOS

O fígado está geralmente envolvido com neoplasias hematopoiéticas, geralmente como parte de uma forma visceral ou generalizada de uma doença (CHARLES et al., 2006). O órgão é afetado de forma difusa e tem uma pálida aparência com um padrão lobular, mas infiltração nodular pode ocorrer (CHARLES et al., 2006).

Linfoma é uma neoplasia comum em cães (BALKMAN, 2009). As formas encontradas no fígado incluem multicêntrico, alimentar e hepatoesplênica (BALKMAN, 2009). Linfoma maligno é o tipo mais observado e histologicamente apresenta envolvimento da área portal e do tecido conjuntivo que circula as veias hepáticas. Ambas as formas de linfoma (células B e células T) podem estar presentes (CHARLES et al., 2006).

Histiocitose maligna sistêmica frequentemente envolve o fígado (BALKMAN, 2009). Acomete cães adultos a idosos, sem predileção por sexo e os cães da raça rottweiler e bernese são os mais predispostos.

#### 2.2.10 TUMORES HEPATICOS METÁSTATICOS

As metástases hepáticas em cães são até três vezes mais comuns que os tumores primários. Metástases hepáticas ocorrem em mais de 30% das neoplasias malignas em cães (COLLEN; POPP, 2002). O fígado é o órgão mais envolvido em metástases, excedendo o pulmão e linfonodos por uma pequena margem. Linfoma é o tipo mais comum de neoplasia a fazer metástase no fígado de cães e o carcinoma pancreático é a neoplasia epitelial que mais faz metástase no fígado (COLLEN; POPP, 2002).

Alguns tumores metastáticos têm uma aparência típica no fígado - tumores hematopoiéticos como os linfossarcomas e as desordens mieloproliferativas podem estar infiltrados difusamente no parênquima e mesmo assim produzir hepatomegalia e um padrão lobular acentuado na superfície de corte (COLLEN; POPP, 2002). Mastocitomas podem fazer metástase no fígado de cães com estadiamento avançado e raramente são tumores primários (BALKMAN, 2009).

#### 2.3. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser usadas para o diagnóstico, estadiamento e planejamento de cirurgia de cães com tumores hepatobiliares.

Técnicas mais avançadas de diagnóstico por imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética podem indicar o tipo de tumor, são mais sensíveis para detectar lesões pequenas e determinar a relação da massa com as estruturas adjacente e a vascularização (LIPTAK, 2007). Ainda não estão disponíveis na maioria dos hospitais e clínicas veterinárias, sendo mais encontradas em grandes centros urbanos (LIPTAK, 2007; JOHNSON, 2008).

A tomografia computadorizada (TC) é uma opção para detecção, estadiamento e acompanhamento do câncer, tem alta sensibilidade e especificidade, permitindo a avaliação de múltiplos órgãos com um único exame. Fornece uma imagem tridimensional e é obtida seção por seção (ou seccional em planos transversal, dorsal, sagital e oblíquo) por meio de raios X (RODASKI, 2009). Ela representa um processo de investigação mais sensível as mudanças nos tecidos examinados e é capaz de avaliar áreas de imagem latente que podem não ser visualizados em razão da sobreposição de outros tecidos (LIPTAK, 2007; RODASKI, 2009).

Os exames com ressonância magnética (RM) produzem imagens transversais em diversos planos mostrando forma, tamanho e localização do tumor. Os tecidos neoplásicos têm propriedades distintas daquelas apresentadas pelos tecidos normais a ressonância. Essa técnica usa campos magnéticos e radiofrequência gerando imagens sem a necessidade de radiação ionizante. Algumas estruturas abdominais, como o fígado, podem ser avaliadas pela RM, apesar da TC ser considerada superior na definição de imagens abdominais. Hepatomas, metástases e envolvimento da veia porta podem ser explorados pelas imagens de RM, inclusive o diagnóstico diferencial entre hemangiomas e metástases. (RODASKI, 2009).

### 2.3.1 RADIOGRAFIA

A radiografia de abdome pode ser empregada para avaliar alterações no tamanho e na opacidade do fígado, para complementar as observações do exame clínico e para confirmar suspeita de doença hepatobiliar (LEVEILLE-WEBSTER, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). Hepatomegalia difusa é indicada pelo arredondamento das bordas do fígado, pela dimensão da sombra hepática que ultrapassa o gradil costal e pelo deslocamento caudodorsal do eixo do estômago (LEVEILLE-WEBSTER, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). Em cães com tumores hepáticos massivos, frequentemente é observada uma massa abdominal cranial que desloca caudal e lateralmente o estômago (OGILVIE; MOORE, 1995; LEVEILLE-WEBSTER, 2008; RODASKI, 2009). A mineralização da árvore biliar é um achado raro em cães com colangiocarcinoma (RODASKI, 2009).

Radiografias do tórax em três posições devem ser feitas em pacientes portadores de neoplasias hepatobiliares para detecção de metástase pulmonar, extensão da doença no mediastino, linfonodos e no tórax e para detectar alguma doença concomitante que pode ter impacto negativo no tratamento (LATTIMER, 2010).

### 2.3.2 ULTRASSONOGRAFIA:

A ultrassonografia abdominal é o método de escolha para a avaliação do sistema hepatobiliar e para identificar e caracterizar tumores hepatobiliares em cães (LIPTAK, 2007; WATSON; BUNCH, 2010). É uma técnica não invasiva que identifica alterações no parênquima hepático, na vasculatura portal e no sistema biliar mesmo antes de ocorrerem mudanças nos exames bioquímicos (LEVEILLE-WEBSTER 2008; MEDEIROS, 2009). Neoplasias podem aparecer como lesões hiperecótica ou hipoeecóticas e focais ou difusas (WATSON; BUNCH, 2010). Alterações na arquitetura do fígado, assim como presença de massas são sensíveis ao exame ultrassonográfico que ainda pode definir seu tipo morfológico, se massivo, nodular ou difuso (LIPTAK, 2007; MEDEIROS, 2009). Se a massa é única é possível definir seu local, tamanho e sua relação com as estruturas próximas como a vesicular biliar e veia cava caudal (LIPTAK, 2007). Embora a ultrassonografia seja sensível para identificar alterações na arquitetura hepática, esta não é específica quanto a determinação de suas causas (MEDEIROS, 2009).

O padrão ultrassonográfico hepático normal consiste no fígado localizado no interior do gradil costal, com contornos lisos e uniformes, margens de ângulos agudos, com ecotextura homogênea, levemente mais grosseira que o parênquima esplênico e com ecogenicidade uniforme, interrompida pela visualização da veia porta e hepática, e igual ou discretamente maior que aquela do córtex renal e menor que a do baço e a do ligamento falciforme (LEVEILLE-WEBSTER, 2008; MEDEIROS, 2009, ESSMAN, 2010).

As neoplasias podem levar a alterações variadas na ecogenicidade hepática, no tamanho e na vascularização e não estão relacionadas ao seu tipo histológico (Figura 4) (OGILVIE; MOORE, 1995; FAVERZANI, 2006; LIPTAK, 2007, MEDEIROS, 2009). Carcinoma hepatocelular apresenta geralmente uma massa hiperecótica solitária, porém massas hiperecóticas multifocais ou com diferentes ecogenicidades já foram registradas (ESSMAN, 2010). O linfoma pode apresentar aspecto sonográfico variável, com parênquima hipo ou hiperecogênico, dimensões normais ou aumentadas, ecotextura homogênea ou heterogênea com múltiplas áreas ecogênicas ou hipoeecogênicas entremeadas ou nódulos hiperecogênicos bem circunscritos rodeados por áreas hipoeecogênicas que são conhecidos como lesões em alvo (LEVEILLE-WEBSTER, 2008; MEDEIROS, 2009; ESSMAN, 2010). Ecogenicidade aumentada por estar presente em adenocarcinoma dos ductos biliares (LEVEILLE-WEBSTER, 2008). Neoplasias metastáticas aparecem como uma ou mais lesões

esféricas que podem ser hipo, hiper ou isoecogênicas, podendo também apresentar-se como lesões em alvo (LEVEILLE-WEBSTER, 2008). Hemangiossarcoma metastático tem uma aparência clássica nodular e hipoecóica (WATSON; BUNCH, 2010).

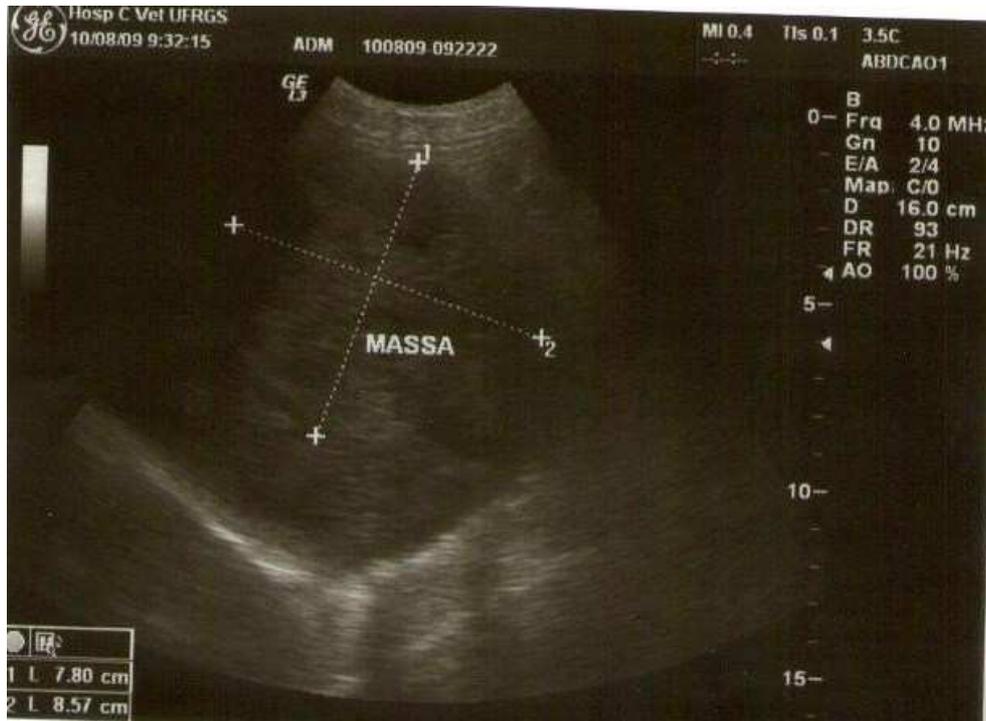


Figura 4 - Massa heterogênea levemente hiperecogênica, contornos poucos definidos, com cerca 8,5 cm X 7,8 cm compatível com topografia de lobo hepático direito. Fonte: Arquivos HCV-UFRGS.

## 2.4 BIÓPSIA HEPÁTICA

A biópsia hepática é uma técnica que permite a identificação de anormalidades causadas por doenças hepatobiliares, sendo útil para o diagnóstico, prognóstico e tratamento adequado (DAY, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). Alterações nos exames clínicos, laboratoriais e de imagem são indicações gerais para biópsia (DAY, 2008). Existem várias técnicas de biópsia que dependem do estado clínico do animal, do tamanho do fígado, localização da lesão, da experiência do profissional e dos equipamentos disponíveis (DAY, 2008; WATSON; BUNCH, 2010). Os métodos mais empregados para obtenção de amostra

do fígado são aspiração com agulha fina guiada por ultrassom, laparoscopia e laparotomia exploratória (Tabela 1) (DAY, 2008).

Tabela 1: Vantagens e desvantagens dos diferentes métodos de biópsia hepática.

<b>Técnica</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Percutânea guiada por ultrassom	<p>Contenção mínima</p> <p>Sedação leve</p> <p>Direciona a agulha ao local a ser puncionado</p>	<p>Amostra pode ser insuficiente para análise</p> <p>Possibilidade de semeadura de células neoplásicas em tecidos saudáveis no trajeto da agulha</p>
Laparoscopia	<p>Minimamente invasiva</p> <p>Visualização macroscópica da superfície do órgão</p>	<p>Necessita anestesia geral</p> <p>Amostra pode não ser representativa de todo o tecido</p> <p>Risco de hemorragia</p> <p>Dificuldade respiratória pela presença do gás insuflado</p>
Laparotomia exploratória	<p>Visualização macroscópica da cavidade abdominal, do órgão e da extensão da lesão</p> <p>Possibilidade de retirada total se nódulo único</p>	<p>Necessita anestesia geral</p> <p>Risco de hemorragia</p>

A biópsia hepática percutânea guiada por ultrassom quase sempre é possível com contenção mínima ou com sedação leve fazendo com que essa seja a técnica de escolha em muitas situações (DAY, 2008). A agulha é direcionada para a borda do lobo hepático ou lesão permitindo a coleta de amostra, com mínimo risco de puncionar outros órgãos ou vasos hepáticos (DAY, 2008). Essa modalidade é indicada para obtenção de amostras para exame citológico de doenças hepáticas (GUILLOT, 2009; WATSON; BUNCH, 2010).

A laparoscopia é uma técnica de apoio diagnóstico, sendo considerada pouco invasiva e que fornece visualização da cavidade abdominal e a possibilidade da colheita de amostras para a realização de biópsias (FANTINATTI, 2000; WATSON; BUNCH, 2010). Ela permite a visão macroscópica do fígado e pode estabelecer diagnóstico em 90% dos casos (FANTINATTI, 2000). Para evitar os sangramentos que ocorrem com a retirada de fragmentos do parênquima hepático técnicas que associam laparoscopia e cauterização simultânea se mostraram seguras e efetivas obtendo-se uma superfície seca com mínimo dano ao tecido (FANTINATTI, 2000). A laparoscopia pode ser associada também a eletrocirurgia monopolar, método para corte e coagulação de tecidos que utiliza corrente de radiofrequência, promovendo hemostasia com mínima necrose tumoral e sem dano aos órgãos adjacentes (FANTINATTI, 2004).

Laparotomia exploratória é um método invasivo de colheita de matéria hepática para análise histopatológica podendo ser realizado através de ressecção cirúrgica de margem hepática em neoplasias difusas ou biópsia cutânea por saca-rolha indicada para neoplasias nodulares (MARTINS, 2007).

## 2.5. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

A citologia é um método confiável para a obtenção de um diagnóstico sobre um tecido de forma minimamente invasivo (MEINKOTH et al., 2009). O exame citológico destina-se, entre outras aplicações, ao diagnóstico precoce de neoplasias e consiste no estudo morfológico das células livres ou isoladas de múltiplos tecidos, órgãos ou fluido e possui grande valor diagnóstico (ROSSETTO, 2009).

A citologia é uma alternativa prática para determinar a etiologia de determinadas doenças hepáticas em cães e confirma ou enfatiza o diagnóstico clínico (RAMAIAH; ALLEMAN, 2002). A avaliação citológica de amostras do sistema hepatobiliar através da

biópsia por aspiração com agulha fina (BAAF) guiada por ultrassom complementa outros procedimentos diagnósticos e, em alguns casos, oferece o diagnóstico específico (FRENCH, 2009). É um procedimento seguro, pouco doloroso e invasivo e pode ser realizado sem necessidade de anestesia (STOCKHAUS, et al., 2004; FAVERZANI, 2006; MEINKOTH et al., 2009). A coleta e a avaliação de amostras são geralmente realizadas em pacientes com lesões nodulares, ecogenicidade hepática alterada ou com hepatomegalia generalizada ou lobar (RAMAIAH; ALLEMAN, 2002; FRENCH, 2009).

Em humanos a citologia foi capaz de diferenciar entre neoplasia hepática primária e secundária em 86% dos casos (STOCKHAUS, et al., 2004). Segundo ROTH (2001) a citologia forneceu diagnóstico útil em 80% dos animais estudados, sendo que em 60,7% houve concordância completa com o exame histopatológico e em 19,6% a concordância foi parcial. As neoplasias com maior acerto foram: linfoma, neoplasia epitelial e hepatoma (ROTH; 2001).

Embora a BAAF deva ser encorajada, problemas de ordem técnica inerentes à obtenção e interpretação das preparações podem abalar sua credibilidade (SANTANA, 2009). A coleta, o preparo da amostra e a qualidade da mesma são habilidades alcançadas com a prática e o refinamento da técnica e assim como a experiência do citopatologista são determinantes no valor diagnóstico da citologia (Tabela 2) (MEINKOTH et al., 2009).

A citologia e a histopatologia continuam sendo procedimentos diagnósticos complementares, mas refletem uma troca entre o baixo grau de invasão para coleta da amostra para citologia e o aumento da quantidade de informações disponíveis para avaliar a arquitetura tecidual pelo histopatologista (MEINKOTH et al., 2009).

A vantagem da histopatologia sobre a citologia se dá pelo fato desta avaliar tanto a arquitetura tecidual quanto a morfologia celular e por causa disso, os diagnósticos histopatológicos são mais específicos e definitivos (RAMAIAH; ALLEMAN, 2002; GRAÇA, 2007). Porém, em muitos casos, o diagnóstico citológico é definitivo, como em tumores de células redondas e epiteliais (FAVERZANTI, 2006; GRAÇA, 2007; COUTO, 2010). O valor da informação obtida na citologia aumenta de acordo como o grau de entendimento de suas vantagens e desvantagens (GRAÇA, 2007).

Um estudo comparando os resultados de histopatologia e citologia de nódulos cutâneos e subcutâneos demonstrou um nível de concordância geral de 90,9%, a sensibilidade foi de 89.3% e a especificidade de 97.9% demonstrando que o número de resultados falso

positivos é ínfimo, enquanto o número de resultados falso negativos é um pouco mais elevado (GRAÇA, 2007). Por outro lado, em outro estudo a correlação de 30% foi encontrada em um estudo comparando o diagnóstico citológico com o histopatológico em diferentes hepatopatias em cães (JOHNSON, 2008).

Tabela 2. Classificação citológica das neoplasias hepáticas em cães conforme preconizado por FRENCH; STOKOL; MEYER (2009).

<b>Tipo Celular</b>	<b>Tumores</b>
Tumores de células redondas (hemolinfáticos)	Linfomas, leucemias agudas, mastocitomas, sarcoma histiocítico, plasmocitoma extramedular, mieloma múltiplo
Tumores mesenquimais	Primários: hemangiossarcoma, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, osteossarcoma  Metastáticos: hemangiossarcoma, fibrossarcoma, melanoma, osteossarcoma, leiomiossarcoma
Tumores epiteliais	Primários: hepatoma, carcinoma hepatocelular, colangioma, colangiocarcinoma, cistoadenoma, cistoadenocarcinoma  Metastático: carcinoma pancreático, grástrico, colônico, renal e mamário
Tumores endócrinos/ neuroendócrinas	Primário: carcinóide  Metastático: insulinooma, gastrinoma, feocromocitoma, carcinoma de tireóide, carcinóide intestinal

## 2.6 MARCADORES TUMORAIS

Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e/ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas (ALMEIDA, 2004). Funcionam como indicadores da presença de câncer, podem ser

produzidos diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença tumoral (ALMEIDA, 2004; ANDRIOLO, 2008). Os marcadores tumorais em sua maioria são proteínas ou pedaços de proteínas incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios (ALMEIDA, 2004; ANDRIOLO, 2008).

Estes marcadores podem ser úteis no manejo clínico de pacientes com câncer, ao auxiliar nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação da resposta terapêutica, prognóstico e detecção de recidivas (ALMEIDA, 2004; ANDRIOLO, 2008). Podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imunohistoquímicos nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogenes, genes supressores de tumores e alterações genéticas. (ALMEIDA, 2004). Os marcadores são utilizados em medicina humana ou em pesquisas veterinária em grandes centros de diagnóstico, porém não tem uso na clínica veterinária de rotina. Abaixo, alguns marcadores tumorais que podem ser usados em neoplasias hepatobiliares.

Alfa-fetoproteína (AFP), uma glicoproteína produzida pelo saco vitelino, intestino e pelo fígado fetal com funções de transporte plasmático e de manutenção da pressão oncótica, desaparecendo no primeiro ano de vida (SODIKOFF, 2001; ALMEIDA, 2004; LEVEILLE-WEBSTER, 2008). É geralmente encontrada em níveis baixos no sangue de cães normais (SODIKOFF, 2001; LEVEILLE-WEBSTER, 2008). Em humanos essa glicoproteína oncofetal é usada no diagnóstico, na resposta ao tratamento e no prognóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular (ALMEIDA, 2004; LIPTAK, 2007) estando elevada em 80% dos tumores sintomáticos (ANDRIOLO, 2008). Em cães, níveis séricos desta glicoproteína estão aumentados em 75% dos cães com carcinoma hepatocelular e em 55% com colangiocarcinoma (LIPTAK, 2007). Em casos em que tumores primários e metastáticos são sugeridos por radiografia, ultrassonografia ou outros testes, níveis elevados de AFP confirmam o tumor, mas um nível baixo não descarta a malignidade (SODIKOFF, 2001). Entretanto, ela tem valor limitado no diagnóstico e resposta ao tratamento de cães porque se encontra elevada em outros tipos de tumores hepáticos, como linfoma e em doenças hepáticas não neoplásicas (ALMEIDA, 2004; LIPTAK, 2007).

CA 72.4, também denominado TAG-72, é um marcador tumoral com elevada especificidade para câncer, mas sem sensibilidade de órgão. É utilizado no controle de remissão e recidiva de carcinomas do trato gastrintestinal (gástrico, cólon, pâncreas e trato biliar) (ALMEIDA, 2004; ANDRIOLO, 2008).

CA 19.9 é um antígeno carboidrato de superfície celular sendo indicado no auxílio e monitoramento de tratamento de câncer de pâncreas e trato biliar (ALMEIDA, 2004; ANDRIOLO, 2008). Tem sensibilidade variável com a localização do tumor (ALMEIDA, 2004; ANDRIOLO, 2008): pâncreas 70 a 94%, vesícula biliar 60% a 70%, hepatocelular 30% a 50% (ALMEIDA, 2004). Algumas doenças inflamatórias como cirrose hepática e pancreatite podem elevar sua concentração (ALMEIDA, 2004; ANDRIOLO, 2008). Atualmente, parece ser um dos marcadores mais sensíveis e específicos usados para diagnóstico diferencial do câncer de pâncreas e de vesícula biliar (ALMEIDA, 2004).

O gene supressor de tumor p53, localizado no cromossomo cinco, codifica uma fosfoproteína denominada proteína p53, reguladora de diferentes vias de sinalização que controlam as respostas celulares aos danos ao DNA (CALAZANS, 2009). A p53 tem o papel de bloquear a divisão celular em células que sofreram lesões no seu DNA, dando tempo para a sua reparação (ALMEIDA, 2004). A perda da função desse gene pode estar relacionada tanto a iniciação quanto a progressão tumoral (ALMEIDA, 2004; CALAZANS, 2009). Mutações na p53 são encontradas em cerca de 50% de todas as neoplasias humanas ou mais de 50 tipos de tumores (ALMEIDA, 2004; CALAZANS, 2009).

## 2.7. ESTADIAMENTO DAS NEOPLASIAS HEPATOBILIARES

O estadiamento segue as normais preconizadas pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) para neoplasias em humanos e utiliza a classificação TNM que fundamenta-se na premissa de que tumores de mesma histologia e local de origem apresentam características de crescimento e extensão semelhantes (EISENBERG, 2004; RODASKI; PIEKARZ, 2009). Basicamente essa classificação considera a disseminação anatômica do tumor em três elementos, sendo T tumor primário, caracterizado pela extensão da neoplasia no local primário e pelo envolvimento das estruturas adjacentes; N envolvimento ou não dos linfonodos regionais; M presença ou não de metástases (RODASKI; PIEKARZ, 2009). Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são: exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica (EISENBERG, 2004).

A intenção primária da classificação do fígado e vesícula biliar é para o carcinoma hepatocelular e carcinoma respectivamente, mas também pode ser usada para o colangiocarcinoma do fígado (EISENBERG, 2004). Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico (EISENBERG, 2004). Os linfonodos regionais

do fígado são os hilares, hepáticos (situados ao longo da artéria hepática), peri-portais (situados ao longo da veia porta) e aqueles situados ao longo da veia cava inferior abdominal acima da veia renal. Os linfonodos regionais da vesícula biliar são os do ducto cístico e os pericoledocianos, hilares, peripancreáticos (limitados apenas à cabeça pancreática), periduodenais, periportais, celíacos e mesentéricos superiores (EISENBERG, 2004).

A classificação patológica (pTNM) corresponde às categorias T, N e M; Sendo que pN0 indica que o exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 3 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0 (EISENBERG, 2004).

A classificação R indica a ausência ou presença de tumor residual após o tratamento e se aplica a todos os tumores do trato gastrointestinal (EISENBERG, 2004).

### 3. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE NEOPLASIAS HEPÁTICAS

#### 3.1 Materiais e Métodos:

Foram selecionados para este estudo, cães que tiveram diagnóstico de neoplasia hepática por meio de exame citológico, durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010 atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS). Estes pacientes tiveram as fichas clínicas revisadas e informações da resenha, anamnese, exame físico, exames laboratoriais como hemograma, bioquímicos (alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina, colesterol, glicemia, bilirrubina e gama glutamiltranspeptidase (GGT)), urinálise e de imagem foram extraídos para serem incluídas neste estudo. Animais com dados clínicos incompletos ou com exame citológico inconclusivo não foram incluídos.

A coleta das amostras para o diagnóstico foi realizada através da biópsia por aspiração com agulha fina (BAAF) guiada por ultrassom. O paciente foi posicionado em decúbito lateral direito ou dorsal, utilizando-se contenção manual. Realizada tricotomia da região abdominal para melhor visualização da cavidade e anti-sepsia com álcool iodado. Uma agulha 40X7 ou cateter 18 foi acoplado a uma seringa de 20 ml que foi introduzida na cavidade abdominal na direção do nódulo ou lobo hepático que se desejava aspirar.

Posteriormente a amostra foi preparada através da extensão do material em lâmina histológica, deixando-se secar em temperatura ambiente, e corando-se pelo método Panótico Rápido LB. A visualização foi feita em microscópico óptico com aumento de 100x.

A classificação dos tumores foi realizada de acordo com o diagnóstico citológico presente nos registros e conforme preconizado por FRENCH; STOKOL; MEYER (2009) em tumores de células redondas, mesenquimais, epiteliais e endócrinos.

#### 3.2 Resultados:

De um total de 5477 diagnósticos citológicos realizados no período deste estudo, 62 (1,13%) eram referentes a neoplasias hepáticas em cães e destes, 40 (64,5%) foram incluídos no estudo. Dos 40 cães, 29 (72,5%) eram fêmeas e 11 (27,5%) eram machos. Somente cinco (12,5 %) animais eram castrados, sendo estes fêmeas. A tabela 3 indica o sexo dos cães e a respectiva neoplasia diagnosticada.

Vinte cães (50%) acometidos não tinham raça definida e as raças mais frequentemente acometidas foram Rottweiler (7,5%), Beagle (5%) e Boxer (5%) (Tabela 4). A idade dos pacientes avaliados variou de 3 a 16 anos. Nenhum filhote foi acometido, 27,5% eram cães adultos (1 a 10 anos) e a maioria dos casos, 72,5% ocorreu em cães idosos (acima de 10 anos).

O carcinoma hepatocelular (Figura 5) e o colangiocarcinoma (Figura 6) constituíram (26) 65% do total de neoplasias diagnosticadas, sendo o colangiocarcinoma o mais diagnosticado com (15) 37,5% dos casos. Nenhuma neoplasia com origem neuroendócrina foi encontrada neste estudo. Os tumores malignos foram mais prevalentes que os tumores benignos contanto 90% dos casos.

Dezesseis pacientes (40%) manifestavam outros tipos tumorais ou afecções concomitantemente à neoplasia hepática (Figura 7). Tumores de mama estiveram presentes em 14 (35 %) cães, todas fêmeas sendo apenas duas castradas; lipoma em seis (15 %) cães; cisto ovariano em dois (5 %). As demais co-morbidades estão descritas na Tabela 5.

Os sinais clínicos mais comuns foram distensão abdominal (Figura 8), emagrecimento progressivo e ascite (Tabela 6). Dos pacientes que apresentaram ascite, oito tiveram o líquido abdominal examinado, sendo que cinco obtiveram diagnóstico de transudato modificado (dois colangiocarcinoma, três carcinomas) e três de efusão carcinomatosa.

Os exames laboratoriais realizados foram hemograma e perfil bioquímico sérico, sendo que ALT e creatinina são os mais solicitados na rotina do HCV. As alterações mais comuns encontradas foram anemia e leucocitose, além de elevação da ALT e FA (Tabela 7). Somente três (7,5%) pacientes realizaram o exame qualitativo de urina (EQU), sendo que em dois casos a densidade urinária estava aumentada (em um macho) e diminuída (em uma fêmea), em três a bilirrubina estava presente em grande quantidade (dois machos e uma fêmea) e em dois a cor estava mais escura (um macho e uma fêmea).

Todos os pacientes realizaram exame ultrassonográfico que revelou alterações hepáticas variadas, sendo as mais frequentes: hepatomegalia em 11 cães (27,5%), presença de líquido livre anecogênico (Figura 9) em 11 (27,5%) e manchas heterogêneas e hipocogênicas (Figura 10) em 13 (32,5%) e parênquima heterogêneo em 13 (32,5%).

Dezenove (47,5%) pacientes realizaram exame radiográfico de tórax, 10 (53%) não apresentaram alterações pulmonares, quatro (21%) apresentaram imagem compatível com metástase pulmonar (Figura 11), quatro (21%) apresentavam infiltração pulmonar e um (5%) edema pulmonar. Nenhum paciente realizou exame radiográfico de abdome.

Tabela 3: Distribuição dos diagnósticos citológicos dos tumores hepáticos e o respectivo sexo dos cães. HCV- UFRGS, Porto Alegre, 2011.

<b>Tipo celular</b>	<b>Tumores</b>	<b>Cães N (%)</b>	<b>Fêmeas N (%)</b>	<b>Machos N (%)</b>
Epitelial	Adenoma dos ductos biliares	1 (2,5)	1 (3,5)	0
	Carcinoma hepatocelular	11 (27,5)	10 (35)	1 (9)
	Colangiocarcinoma	15 (37,5)	8 (27)	7 (64)
	Hepatoma	3 (7,5)	2 (7)	1 (9)
	Carcinoma (metástase)	4 (10)	4 (13,5)	0
	Carcinoma de origem indeterminada	2 (5)	0	2 (18)
Hematopoiética	Linfoma	1 (2,5)	1 (3,5)	0
Mesenquimal	Maligno (indiferenciado)	3 (7,5)	3 (10,5)	0

Tabela 4: Distribuição e identificação das raças dos cães acometidos por neoplasias hepáticas e seu respectivo tipo citológico. HCV-UFRGS, Porto Alegre, 2011.

<b>Raça</b>	<b>N (%)</b>	<b>Neoplasia</b>
Beagle	2 (5)	Colangiocarcinoma
Boxer	2 (5)	Carcinoma Hepatocelular Colangiocarcinoma
Cocker	1 (2,5)	Colangiocarcinoma
Dogue Alemão	1 (1,5)	Linfoma
Dogue Brasileiro	1 (1,5)	Carcinoma Hepatocelular
Fila Brasileiro	1 (2,5)	Carcinoma metástase
Fox Terrier Brasileiro	2 (5)	Colangiocarcinoma Tumor mesenquimal maligno
Labrador	1 (2,5)	Tumor Mesenquimal maligno
Pastor Alemão	1 (2,5)	Colangiocarcinoma
Pinscher	1 (2,5)	Colangiocarcinoma
Poodle	1 (2,5)	Tumor mesenquimal maligno
Rottweiler	3 (7,5)	Colangiocarcinoma ( 2) Hepatoma
Shitzu	1 (2,5)	Colangiocarcinoma
Sem Raça Definida	20(50)	Adenoma de ductos biliares Carcinoma hepatocelular (9) Carcinoma metástase (2) Carcinoma de origem indeterminada (2) Colangiocarcinoma (4) Hepatoma (2)
Teckel	2 (5)	Colangiocarcinoma Carcinoma metástase
<b>Total</b>	<b>40 (100)</b>	

Tabela 5: Distribuição e identificação das raças dos cães acometidos por neoplasias hepáticas e que apresentavam diferentes afecções concomitantemente. HCV-UFRGS, Porto Alegre, 2011.

<b>Raça</b>	<b>Sexo</b>	<b>Neoplasia Hepática</b>	<b>Afecção</b>
Beagle	Fêmea	Colangiocarcinoma	Carcinoma mamário complexo
Fox Terrier Brasileiro	Fêmea	Tumor mesenquimal maligno	Tumor de mama
Pinscher	Fêmea	Carcinoma origem indeterminada	Tumor de mama Carcinoma de glândulas sebáceas
Poodle	Fêmea	Tumor mesenquimal maligno	Tumor de mama
Rottweiler	Fêmea	Hepatoma	Carcinoma complexo Carcinossarcoma mamário Lipoma Cisto epidermal
SRD*	Fêmea	Adenoma de ductos biliares	Tumor de mama Cistos ovarianos
SRD*	Fêmea	Carcinoma hepatocelular	Tumor mamário misto
SRD*	Fêmea	Carcinoma hepatocelular	Lipoma Tumor de mama
SRD*	Fêmea	Carcinoma hepatocelular	Carcinoma escamoso celular vesical e cistite Lipoma
SRD*	Fêmea	Carcinoma hepatocelular	Epilepsia Tumor de mama Lipoma

Continuação Tabela 5.

<b>Raça</b>	<b>Sexo</b>	<b>Neoplasia Hepática</b>	<b>Afeção</b>
SRD*	Fêmea	Colangiocarcinoma	Carcinoma mamário ductal Hipotireoidismo Metástases pulmonares
SRD*	Macho	Hepatoma	Hiperplasia de glândula perinal Hemangiossarcoma
SRD*	Fêmea	Hepatoma	Lipoma
SRD*	Fêmea	Carcinoma (metástase)	Tumor de mama Piometra
SRD*	Fêmea	Carcinoma (origem indeterminada)	Tumor de mama
Teckel	Fêmea	Carcinoma (metástase de mama)	Adenocarcinoma túbulo-papilar Lipoma Cistos ovarianos

\*SRD: sem raça definida

Tabela 6. Distribuição dos sinais clínicos manifestados pelos cães portadores de neoplasias hepáticas. HCV- UFRGS, Porto Alegre, 2011.

<b>Sinais clínicos</b>	<b>N de Cães</b>	<b>(%)</b>
Algia à palpação abdominal	10	25
Apatia	10	25
Ascite	16	40
Constipação	2	5
Convulsão	4	10
Desidratação	9	22,5
Diarreia	7	17,5
Dispneia	3	7,5
Distensão abdominal	25	62,5
Emagrecimento progressivo	16	40
Fezes escuras	2	5
Inapetência	21	52,5
Linfonodos aumentados	3	7,5
Mucosas ictéricas	7	17,5
Naúseas	2	5
Polidipsia	5	12,5
Poliúria	5	12,5
Tosse	3	7,5
Urina escura	3	7,5
Vômito	12	30

Tabela 7. Distribuição dos exames laboratoriais, alterações e quantidade solicitada em cães portadores de neoplasias hepáticas. HCV-UFRGS, Porto Alegre, 2011.

Parâmetros	Valores de Referência	Exames (n)	Alteração			N(%)
			Reduzido	Normal	Elevação	
Hematócrito	37-55 %	40	22 (55)	18 (45)		
Acantócitos		40				1 (2,5)
Anisocitose		40				8 (20)
Esquisitócitos		40				1 (2,5)
Hipocromia		40				2 (5)
Policromasia		40				5 (12,5)
Policromatofilia		40				1 (2,5)
Plaquetas	200-500 x 10 <sup>3</sup> /mL	22	2 (9)	15 (68)	5 (23)	
Leucócitos totais	6000-17000 /mL	40	3 (7,5)	25 (62,5)	12 (30)	
Monócitos ativados		40				2 (5)
Neutrófilos tóxicos		40				1 (2,5)
Soro/Plasma ictéricos		40				8 (20)
Albumina	26-33 g/L	13	10 (77)	1(8)	2 (15)	
Amilase total	< 700 U/L	1			1 (100)	
ALT	< 102 U/L	36		17 (47)	19 (53)	
AST	< 66 U/L	8		1 (12,5)	7 (87,5)	
Bilirrubina total	0,1-0,5 mg/dL	4		2 (50)	2 (50)	
CK	< 121 U/L	1			1 (100)	
Colesterol	135-270 g/dL	4	1 (25)	1 (25)	2 (50)	
Creatinina	0,5-1,8 mg/dL	32	2 (6,5)	26 (81)	4 (12,5)	
FA	< 156 U/L	22		6 (27)	16 (72)	
Frutosamina	170-338 µmol/L	5	1 (20)	4 (80)		
GGT	< 6,4 U/L	4		1 (25)	3 (75)	
Glicose	65-118 mg/dL	9	1 (12)	8 (88)		
Globulinas	27-44 g/L	4		2 (50)	2 (50)	
LDH	< 233 U/L	3			3 (100)	
Proteínas totais	54-71 g/L	6	3 (50)	3 (50)		
Triglicerídeos	32-138 mg/dL	5		4 (80)	1 (20)	
Uréia	21-60 mg/dL	13		7 (54)	6 (46)	

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CK: creatinina quinase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamil transferase; LDH: lactato desidrogenase.

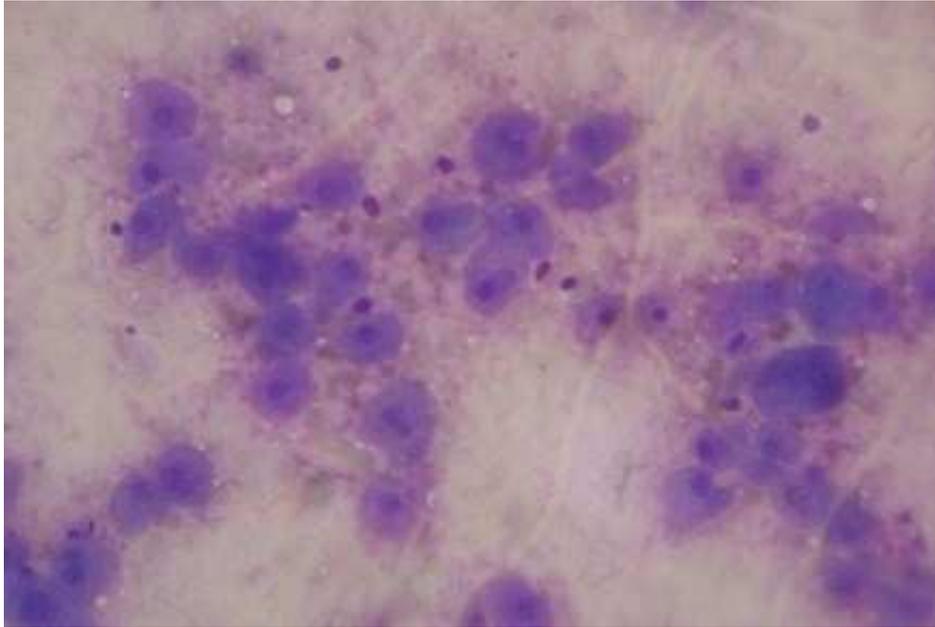


Figura 5 – Células de um carcinoma hepatocelular aspiradas de um cão. Observar aumento de basofilia no citoplasma, presença de anisocitose, anisocariose e figuras de mitose (Panótico rápido, 40x.). Fonte: ONCOVET – HCV, UFRGS.

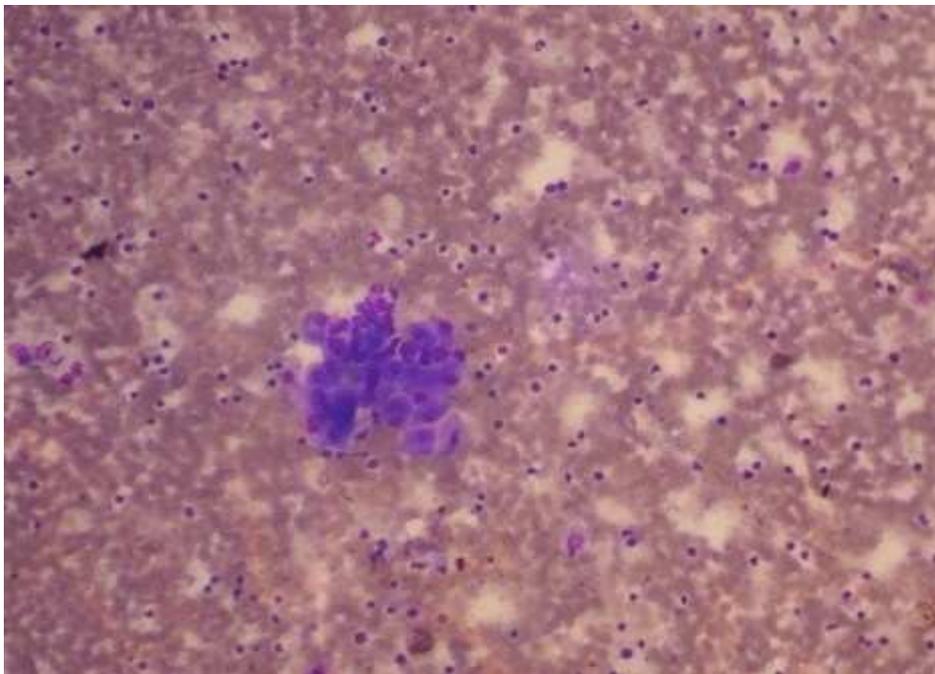


Figura 6 – Células de um colangiocarcinoma aspiradas de um cão. Observar arranjo em aglomerados ou lençóis, núcleos redondos a ovalados. Estas células são menores que hepatócitos. (Panótico rápido, 100x.) Fonte: ONCOVET - HCV, UFRGS.



Figura 7 - Cão, fêmea, SRD, 14 anos. Ultrassonografia evidenciando fígado com parênquima heterogêneo com áreas hipocogênicas difusas e útero com aumento de volume, conteúdo hipocogênico denso difusas. Diagnóstico: carcinoma hepatocelular e piometra. Fonte: Arquivos HCV-UFRGS.



Figura 8 – A e B: Cão, Pinscher, fêmea, 10 anos apresentando abdome distendido e hepatomegalia em decorrência de um colangiocarcinoma. Fonte: Anelise Bonilla Trindade.



Figura 9 - Cão, Rottweiler, macho, 11 anos de idade. Ultrassonografia abdominal evidenciando presença de líquido livre anecogênico em decorrência de um carcinoma de origem indeterminada. Fonte: Arquivos HCV-UFRGS.

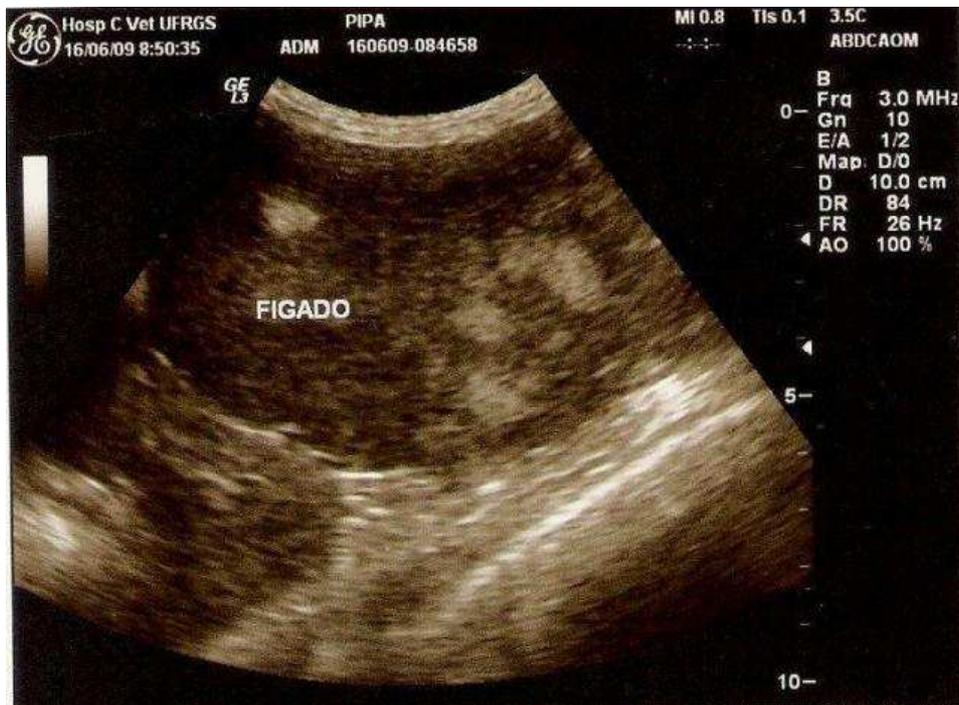


Figura 10 - Cão, fêmea, SRD, 11 anos. Ultrassonografia evidencian hepatomegalia ncom parênquima hipocogênico apresentando áreas hiperecogênicas irregulares no lobo hepático medial. Diagnóstico: Carcinoma hepatocelular. Fonte: Arquivos HCV-UFRGS.

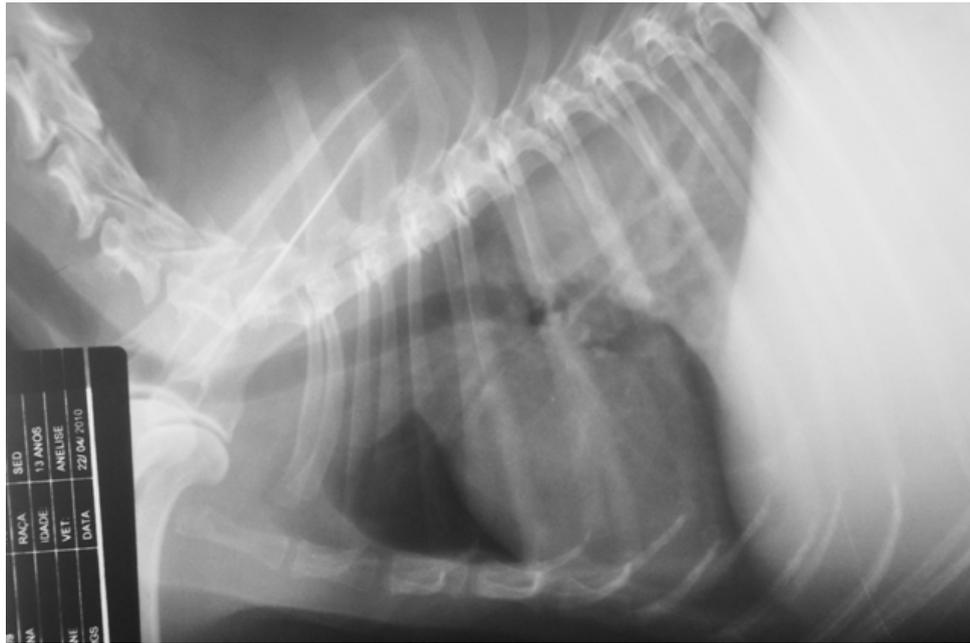


Figura 11. Cão, SRD, fêmea, 10 anos. Radiografia torácica látero-lateral apresentando imagem compatível com metástase pulmonar. Fonte: Daniel Guimarães Gerardi.

### 3.3 Discussão:

A citologia é amplamente utilizada na rotina do HCV-UFRGS como um exame complementar para o diagnóstico diferencial ou definitivo de diversas afecções cutâneas, subcutâneas, nodulares e intra-cavitárias, estas últimas com o auxílio da ultrassonografia. Em relação às neoplasias, o exame citológico é o diagnóstico definitivo, por exemplo, em tumores venéreos transmissíveis, o que contribui para o rápido estabelecimento da terapia correta. Nos casos das hepatopatias, permite diferenciar de afecções não neoplásicas (hiperplasias e inflamações) e identificar, em alguns casos, o tipo tumoral prevalente. Os fatores que influenciam na escolha deste exame pelo clínico e na aceitação pelo proprietário são o custo acessível, procedimento minimamente invasivo e sem necessidade de sedação do animal, além de resultados rápidos (GRAÇA, 2007). Os proprietários dos cães diagnosticados, na maioria dos casos, não autorizaram procedimentos muito invasivos e optaram pelo tratamento paliativo, não retornando para o acompanhamento.

Não houve coleta de fragmentos de tecido hepático para realização de exame histopatológico para que a comparação entre as duas técnicas fosse feita. Apesar de a histologia ser o método definitivo para o diagnóstico de hepatopatias, o procedimento para

obtenção de uma amostra de tecido representativa pode causar hemorragias, além da necessidade de um procedimento cirúrgico (RAMAIAH; ALLEMAN, 2002). A biópsia aspirativa por agulha fina é uma alternativa prática para a determinação da etiologia das hepatopatias (RAMAIAH; ALLEMAN, 2002).

Diversos autores obtiveram resultados diferentes quando compararam a citologia e a histopatologia, não chegando a um consenso sobre a acurácia do uso da citologia como método diagnóstico. Alguns pesquisadores encontraram correlação entre os resultados da citologia e histologia investigando diferentes neoplasias e tecidos da ordem de 83,3% a 92% (MILLS; GRIFFITHS, 1984; MÉNARD; FONTAINE; MORIN, 1986; BRACARENSE; REIS, 1997; GUEDES et al., 2000; MAGALHÃES et al., 2001; BUSSADORI et al., 2004 apud ROSSETO et al., 2009). Segundo GUEDES (2000 apud ROSSETO et al., 2009) esse índice aumenta para 95% quando se considera apenas neoplasias de células redondas, por possuírem características bem definidas na citologia. GHISLENI (2006) comparando 243 amostras de tecidos cutâneos e subcutâneos encontrou 90,9% de concordância entre citologia e histopatologia e para o diagnóstico de neoplasia, a citologia teve uma sensibilidade de 89,3% e especificidade de 97,9%.

Roth (2001) em estudo comparando resultados da citologia e da histopatologia de 31 amostras de fígado de cães e gatos encontrou 60,7% de concordância entre os resultados, 19,6% concordância parcial e 19,6% de discordância. Esse estudo indicou que a interpretação citológica em 80% dos casos foi útil e satisfatória para o clínico estabelecer o diagnóstico e tratamento. Os casos de concordância total foram 10 casos de lipidose, 7 casos de linfoma, 5 casos de neoplasias epiteliais, 5 casos de hepatoma e 3 casos de hepatite, 1 degeneração e 1 colestase. Por outro lado, segundo COHEN et al. (2003 apud TEIXEIRA; LAGOS, 2007) a localização e o tamanho da lesão hepática afetam a sensibilidade do exame citopatológico, pois a sensibilidade foi de 33,3% quando comparada a outros tecidos. Ainda WANG et al. (2004 apud TEIXEIRA; LAGOS, 2007) mostrou a correlação entre o exame citológico guiado por ultrassom e o exame histopatológico hepático em 30,3 % dos casos estudados por ele.

A punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassom do tecido hepático pode ocasionar um diagnóstico incorreto nos casos amostras de tecido não afetado, em lesões focais ou nodulares. Se a punção ocorrer em tecido adjacente hiperplásico ou inflamado, a interpretação pode ser equivocada. Esse exame depende do caminho seguido pela agulha e do grau de comprometimento do tecido hepático. Em lesões multifocais ou difusas associadas ou não com hepatomegalia há maior probabilidade de se obter uma amostra celular

representativa (TEIXEIRA; LAGOS, 2007). Essa é uma limitação da técnica e, por ser um exame diagnóstico complementar deve ser comparado com os demais exames, tanto clínicos quanto laboratoriais e de imagem.

O colangiocarcinoma e o carcinoma hepatocelular constituíram 65% do total de neoplasias diagnosticadas. Neste estudo o colangiocarcinoma teve maior frequência com 15 casos, enquanto carcinoma hepatocelular com 11. Estes dados estão de acordo com a literatura que descreve esses tipos como sendo os tumores primários mais comuns em cães, porém nela o carcinoma hepatocelular está em primeiro lugar seguido pelo colangiocarcinoma (OGILVIE; MOORE, 1995; LIPTAK, 2007; THAMM, 2009).

FIGHERA et al. (2008) em um estudo sobre causa de morte em cães entre 1965-2004, indica que neste período as neoplasias foram a segunda causa de morte e que o colangiocarcinoma está em quarto lugar nas neoplasias mais diagnosticadas em cães, sendo os tumores mamários em primeiro, seguidos de linfoma e osteossarcoma.

Nos estudos realizados a partir de exames histopatológicos, o colangiocarcinoma também foi o mais prevalente como descreve OLIVEIRA (2011) e SILVA (2005). OLIVEIRA (2011) analisando registros de 396 necropsias em cães com hepatopatias entre os anos de 2000 a 2009 identificou 92 (23,23%) como neoplasias e dentre estas, 46 casos eram de colangiocarcinoma, sete casos de carcinoma hepatocelular e seis casos de metástase de carcinoma mamário. SILVA (2005) em estudo retrospectivo com 306 protocolos de necropsias em cães com lesões hepáticas crônicas identificou 45,8 % como neoplasias, sendo os tumores primários os mais frequentes (43,8%). O colangiocarcinoma foi o mais observado com 21 (50%) casos e o carcinoma hepatocelular com oito (19%). Entre as neoplasias metastáticas, 50% eram de carcinoma de glândula mamária 50% seguida do carcinoma de pâncreas com 25%.

Colangiocarcinoma em cães geralmente tem origem intra-hepática, podendo ser multinodular ou massivo, distribuindo-se por todos os lobos hepáticos, aumentando a possibilidade de coleta de amostras quando utilizada a BAAF guiada por ultrassom. Em humanos, os fatores de risco para seu desenvolvimento são infecções parasitárias, litíase intra-hepática, anormalidades congênitas das vias biliares, exposição a drogas e toxinas, processo inflamatório crônico das vias biliares, porém a maior parte surge em pessoas sem fatores de risco identificáveis (MEDEIROS-FILHO, 2006). A etiologia nos cães ainda é incerta, mas devido seu convívio próximo com o homem, estão expostos as mesmas condições ambientais

e aos mesmos agentes, como alimentos, medicamentos, produtos químicos domésticos, inseticidas e herbicidas.

Neste estudo, neoplasias mamárias e hepáticas estiveram presentes em 32,5% dos cães, sendo que quatro cães apresentaram metástase de carcinoma no fígado. A medida que envelhece, o organismo acumula alterações geradas pelas agressões crônicas que sofre, desse modo não é incomum a ocorrência de mais de um tipo tumoral no mesmo indivíduo. Nos tumores de mama podemos encontrar diferentes tipos neoplásicos nas mamas de um mesmo animal. Fatores que relacionem tumores de mama e tumores hepáticos são observáveis nos casos de metástases, mas não há na literatura consultada, referência a tumores primários do fígado relacionados aos tumores mamários.

FILHO (2010) analisando registros de 120 neoplasias mamárias malignas em cães observou metástases hepáticas em 23,44 % dos animais. Tumores mamários em cadelas são malignos em 60% dos casos (DENARDI, 2009) e 50% produzem metástases (HENRY, 2010). No momento do diagnóstico, em 25% dos casos, as metástases se apresentam nos linfonodos regionais e no parênquima pulmonar, mas as micrometástase são a grande maioria (DENARDI, 2009).

Alguns pesquisadores não observaram predisposição sexual entre a população canina acometida por tumores de um modo geral (ROSSETO, 2009), porém alguns relatam maior incidência em fêmeas (DENARD, 2002; SILVA, 2005). Neste estudo, as neoplasias hepáticas foram observadas com maior frequência nas fêmeas em 72,5% contra 27,5% nos machos, e as fêmeas apresentaram maior incidência de carcinoma hepatocelular, seguido de colangiocarcinoma e metástase de carcinoma mamário, enquanto os machos apresentaram colangiocarcinoma em sua maioria. O presente estudo corrobora com o realizado por OGILVIE; MOORE (1995), no entanto, apresentou resultados discordantes aos estudos de SILVA (2005), LIPTAK (2007) e BALKMAN (2009) quanto a incidência por sexo, sendo que os últimos citam que machos apresentam maior tendência em desenvolver carcinoma hepatocelular e sarcoma, enquanto fêmeas parecem desenvolver colangiocarcinomas mais frequentemente.

No presente estudo, as raças mais acometidas foram: SRD, Rottweiler, Boxer, Beagle, Teckel e Fox Terrier Brasileiro. A informação quanto a raças varia de acordo com a região na qual foi realizado o estudo e a maior ou menor população de cada raça atendida. Cães sem raça definida são os mais atendidos tanto na clínica geral quanto nas especialidades do HCV-

UFRGS, isso explica a maior prevalência nos tumores nesses cães de um modo geral. No presente estudo representam 50% do total de animais acometidos. DENARDI (2002) encontrou resultado semelhante quanto analisou neoplasias de um modo geral, sendo que os SRD representaram 33% do total de raças pesquisadas.

A idade dos pacientes avaliados variou de 3 a 16 anos, com média de 10 anos. Nenhum filhote foi acometido e a maioria dos casos ocorreu em cães idosos (72,5%). A literatura cita que a maioria dos cães afetados é adulta ou idosa (LINDEN, 2001; SILVA, 2005; BENTUBO, 2007; FIGHERA et al., 2008; THAMM, 2009). A maior sobrevivência dos cães aliada à exposição continuada a fatores ambientais e nutricionais que podem provocar neoplasias, e o desgaste natural do organismo leva ao surgimento dos sintomas quando estão em idades mais avançadas ou quando o fígado ultrapassou sua capacidade funcional.

A distensão abdominal se deve ao aumento de volume do fígado ou a presença de líquido livre na cavidade abdominal. O carcinoma hepático de origem indeterminada foi responsável pelos três casos de efusão carcinomatosa e por dois casos de transudato modificado, enquanto colangiocarcinoma foi responsável por dois casos de transudato modificado. As efusões podem ocorrer secundariamente a neoplasias. Entre as causas para a produção de transudato modificado está a obstrução total ou parcial da veia hepática e da veia cava caudal pela neoplasia hepática (ALLEMAN, 2003) e o extravasamento de fluido dos vasos linfáticos causada pelo aumento da permeabilidade ou as pressão hidrostática. Neoplasias não esfoliantes geralmente produzem transudato modificado (RIZZI et al., 2009). Todos os pacientes que apresentaram ascite tinham também aumento de volume abdominal e hepatomegalia, o que pode explicar a compressão das estruturas adjacentes e possível obstrução dos vasos sanguíneos e linfáticos pela neoplasia.

A dor, causada pela distensão abdominal e hepatomegalia, inibe o centro de estimulação do apetite no sistema nervoso central e também estimula o centro do vômito (LORENZ; CORNELIUS, 1993). A neoplasia produz peptídeos que inibem a regulação da alimentação e a liberação de calor pelas células neoplásica e a alteração do sentido do paladar parecem estar associados a inapetência em pacientes oncológicos (LORENZ; CORNELIUS, 1993).

Alterações nos valores dos exames hematológicos e bioquímicos são comuns, mas não específicos para tumores hepáticos (OGILVIE; MOORE, 1995; BALKMAN, 2009). Anemia e leucocitose são as mais frequentes; alterações nos tempos de coagulação foram descritas em

cães com neoplasias hepáticas primárias; os níveis séricos de FA estão geralmente aumentados em cães com colangiocarcinoma e cães com carcinoma hepatocelular podem desenvolver hipoglicemia (BALKMAN, 2009; WATSON; BUNCH, 2010). As enzimas hepáticas estão geralmente elevadas mais não são específicas para diagnóstico de neoplasias.

Neste estudo, 55% dos cães apresentaram anemia, sendo os cães com carcinoma hepatocelular os mais prevalentes, apresentando 22,5% de todos os casos. A anemia geralmente é não regenerativa normocítica normocrômica. Em doenças crônicas são frequentes os seqüestros de ferro do sistema monocítico fagocitário e dessa forma o mineral não se encontra disponível para os precursores eritróides e para a eritropoiese normal. A produção de eritropoetina é insuficiente, pois as citocinas produzidas pela neoplasia (TNF-alfa, IL1, IL-6) inibem a formação de colônias eritroides. A vida médias dos eritrócitos circulantes diminui a medida que aumenta as concentrações de IL-1, levando os eritrócitos jovens a sofrer hemólise precoce (MANGIERI, 2009).

Leucocitose foi identificada em 30% dos pacientes e a contagem de plaquetas estava normal em 68% dos pacientes. A causa provável estaria relacionada à produção de citocinas estimuladoras de colônia pela célula neoplásica (MANGIERI, 2009). Pode também ser explicada pelos processos necróticos e inflamatórios sofridos pelo parênquima hepático.

Quanto aos níveis de ALT e FA estavam elevados em sete (70%) dos 10 pacientes com colangiocarcinoma que realizaram o exame e em seis (67%) dos nove pacientes com carcinoma hepatocelular que realizaram o exame. Os pacientes apresentavam hepatomegalia e presença de massas no parênquima o que contribui para a compressão do tecido normal e obstrução dos ductos biliares, além de causar lesão na membrana dos hepatócitos. Esses fatos justificam a elevação dos níveis séricos de FA. A ALT elevada é causada pela agressão dos hepatócitos secundária a compressão do tecido normal ou a lise celular devido a necrose tumoral. Por ser uma enzima de extravasamento, seu nível sérico aumento conforme aumenta o número de hepatócitos lesados.

As imagens ultra-sonográficas de neoplasias hepáticas são muito variáveis podendo ser massa única hiperecogênica, lesões focais e multifocais hiperecogênicas e manchas difusa no parênquima (MAMPRIM, 2004). No presente estudo, os pacientes apresentaram alterações hepáticas ultrassonográficas variadas, sendo os mais frequentes: hepatomegalia em 11 cães (27,5%), presença de líquido livre anecogênico em 11 (27,5%), manchas heterogêneas e hipocogênicas em 13 (32,5%) e parênquima heterogêneo em 13 (32,5%). Em estudo

realizado por GUILLOT et al. (2009) as alterações mais frequentes encontradas em neoplasias hepáticas foram hepatomegalia, parênquima heterogêneo, presença de líquido livre, bordos irregulares. A técnica de ultrassonografia depende da experiência do veterinário em identificar alterações apresentada por órgãos intracavitários e assim como a citologia, é passível de interpretação subjetiva e de equívocos no diagnóstico.

#### 4. CONCLUSÃO

A melhora nos padrões de bem-estar dos animais de estimação e os avanços obtidos pela medicina veterinária, como o desenvolvimento de terapêuticas adequadas a cada doença e a cada idade, reduziu as taxas de morte e aumentou a longevidade dos animais. O câncer, que até recentemente era motivo de eutanásia precoce dos animais, tem agora a possibilidade de diagnóstico e tratamento que prolongue a vida dos animais com qualidade.

A citologia é o exame das alterações morfológicas apresentadas pelas células e seu papel como ferramenta de diagnóstico na medicina veterinária cresce na medida em que aumenta sua confiabilidade. Apesar das divergências acerca de sua acurácia, ela é um instrumento de avaliação que deve ser utilizado juntamente com outros exames laboratoriais e de imagem para chegar ao diagnóstico mais preciso da disfunção que o paciente apresenta.

O exame citológico é utilizado na rotina do HCV-UFRGS, pelas facilidades já mencionadas, para excluir ou confirmar suspeitas diagnósticas e orientar o clínico quanto a terapêutica empregada. Apesar das vantagens, ele depende do tipo de tecido, qualidade da amostra e experiência do citopatologista e desse modo, não exclui o exame histopatológico.

Nas hepatopatias, quando os exames laboratoriais indicam alterações nas enzimas hepáticas, há presença de hepatomegalia e distensão abdominal no exame clínico, o exame citológico do fígado guiado por ultrassom é indicado por ser prático e rápido.

No estudo apresentado, a citologia associada à ultrassonografia, foi o método diagnóstico empregado para avaliar os cães com hepatopatias. Ela forneceu informações úteis para o diagnóstico de neoplasias hepáticas em 40 (64,5%) dos cães, enquanto em 22 (35,5%) casos, ela foi inconclusiva. Esse fato pode ser explicado pelo tipo de lesão, pois há maior probabilidade da aspiração de células de tumores difusos do que nodulares. Em comparação com a histologia que analisa uma amostra de tecido que mantenha sua arquitetura, a citologia necessita de células representativas do local afetado e depende do raio de alcance da agulha, desse modo há a chance de coletar células não neoplásicas que se encontram próximas às células neoplasias, e o diagnóstico ser inconclusivo ou incorreto.

Nos pacientes que apresentavam alterações nos exames complementares que foram confirmados pela citologia, a terapêutica pode ser estabelecida de uma forma rápida e sem necessidade de procedimentos mais invasivos.

A análise dos resultados indicou que os tumores malignos foram mais prevalentes que os benignos. Entre eles, o colangiocarcinoma foi o mais diagnosticado, seguido pelo

carcinoma hepatocelular. As fêmeas foram mais afetadas, assim como os pacientes idosos e cães sem raça definida. Os tumores de mama estiverem presentes em 35% dos pacientes (fêmeas). Os sinais mais comuns encontrados nestes animais foram distensão abdominal, emagrecimento progressivo e ascite. Alterações laboratorias encontradas foram anemia e leucocitose, além de elevação da ALT e FA. Imagens radiográficas compatíveis com metástase pulmonar foram observadas em 21% dos pacientes deste estudo.

Informações sobre dados epidemiológicos referentes especificamente a neoplasias hepatobiliares são escassas na literatura devido a sua baixa prevalência quando relacionadas aos demais tipos neoplásicos. Destaca-se a necessidade da adoção de exames complementares na rotina médico veterinária, que sejam práticos, rápidos e de custo acessíveis, como a citologia, para o controle e diagnóstico precoce das hepatopatias.

## REFERÊNCIAS

- ALLEMAN, A. R. Abdominal, thoracic and pericardial effusions. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 33, n.1, p. 88-113, 2003.
- ALMEIDA, J. R. C. et al. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2004.
- ANDRIOLO, A. Marcadores tumorais bioquímicos circulantes. In: CONGRESSO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA DA UFMG, 1., 2008, Belo Horizonte. Belo Horizonte: Congress Eventos, 2008. Disponível em:  
<<http://www.medicina.ufmg.br/destaque/CongressodeSaude/adagmarandriolo.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2011.
- ARGYLE, D. J.; BREARLEY, M. J.; TUREK, M. M. **Decision making in small animal oncology**. Ames: Blackwell, 2008. p. 234-237.
- ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY. Histological classification of tumors of domestic animals. 1999. Disponível em:  
<<http://www.afip.org/consultation/vetpath/who/whoalimen.html>>. Acesso em: 15 jan. 2010.
- BALKMAN, C. Hepatobiliary neoplasia in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v.39, n. 3, p. 617-625, 2009.
- BENTUBO, H. D. L. et al. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 37, n. 4, p. 1021-1026, jul./ago. 2007.
- BOYD, J. S. **Atlas colorido de anatomia clínica do cão e do gato**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2001.
- BUSH, B. M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.
- CALAZANS, S. G. **Análise mutacional do gene supressor de tumor TP53 e imunorreatividade da p53 em linfomas caninos**. 2009. 53 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2009.

- CENTER, S. A. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das afecções hepatobiliares. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. 2 v., p. 1745-1816.
- CHARLES, J. A. et al. Morphological classification of neoplastic disorders of the canine and feline liver. In: **WSAVA Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases**. Philadelphia: Saunders, 2006. p. 117-124.
- COUTO, C. G. Oncologia. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 1145-1210.
- CULLEN, J. M.; POPP, J. A. Tumors of the liver and gall bladder. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Ames: Iowa State University, 2001. p. 483-510.
- DAY, D. G. Indicações e técnicas de biópsia do fígado. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. 2 v., p. 1365-1369.
- DENARDI, A. B. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 7, n. 2, p. 15-26, 2002.
- DENARDI, A. B. et al. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C. R.; DENARDI, A. R.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 372-383.
- DOBSON, J. M. Princípios da terapia do câncer. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. p. 979-1022.
- EISENBERG, A. L. A.; Classificação dos tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2011.
- ESSMAN, S. Imaging methods in cancer diagnosis: ultrasound. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer management in small animal practice**. Philadelphia: Saunders, 2010. p. 68-72.
- EVES, N. G. Hepatocellular adenoma in a 12-year-old crossbred German shepherd dog. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 45, n.4, p. 326-328, 2004.
- FANTINATTI, A. P. **Biópsia hepática por laparoscopia com cauterização simultânea**. Estudo experimental em cães. 2000. 57 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) –

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2000.

FANTINATTI, A. P. **Eletrocirurgia monopolar na biópsia hepática por laparoscopia em cães**. Avaliação clínica, hematológica e histopatológica. 2004. 61 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.

FAVERZANI, S; CHINOSI, S.; LODI, M. The role of hepatic ultrasonography in small animal medicine: from the identification of the lesions to diagnosis. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 30, p. 139-143, 2006. Suplemento 1.

FIGHERA, R. A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da mesorregião do centro-ocidental rio-grandense (1965-2004). **Revista Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008.

FILHO, J. C. O. **Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães**. 2010. 69 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Centro de Ciências Rurais, Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2010.

FRENCH, T. W.; SKOTOL, T.; MEYER, D. O Fígado. In: COWELL, R. T. et al. (Eds.). **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. São Paulo: MedVet, 2009. p. 312-329.

GHISLENI G, et al. Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. **Veterinary Clinical Pathology**. Boston, v. 35, n.1, p. 24-30. 2006.

GILSON, S.D.; PAGE, R. L.; GAMBLIN, R. M. Princípios de oncologia. In: BIRCHARD, S. J. **Manual Saunders de clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2008. p. 288-296.

GRAÇA, R. F. Citologia para clínicos: como usar essa ferramenta diagnóstica. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, n.35, p. 267-269, 2007. Suplemento 2.

GUILLOT, M. et al. Can sonographic findings predict the results of liver aspirates in dogs with suspected liver disease? **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Raleigh, v. 50, n. 5, p. 513-518, 2009.

HAHN, K. A. **Veterinary oncology**. Woburn: Butterworth–Heinemann, 2002.

- HENRY, C. J. Mammary tumors. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer management in small animal practice**. Philadelphia: Saunders, 2010. p. 275-282
- HIGGINBOTHAM, M. L.; BRUGMANN, B. Liver, Gall bladder and non-endocrine pancreatic tumors. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer management in small animal practice**. Philadelphia: Saunders, 2010. p. 259-264.
- JOHNSON, S. E. Hepatopatas crônicas. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. 2 v., p. 1369- 1398.
- KANTEK, C. E. Manual de hematologia veterinária. 2. ed. São Paulo: Varela Editora e Livraria Ltda. 2005.
- LATTIMER, J. C. Imaging methods in cancer diagnosis: radiography. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer management in small animal practice**. Philadelphia: Saunders, 2010. p. 64-68.
- LEVEILLE-WEBSTER, C. R. Diagnóstico laboratorial de doenças hepatobiliares. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. 2 v., p. 1348-1364.
- LINDEN, E. G. Cause of death in dogs according to breed: a necropsy survey of five breeds. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 37, n. 5, p. 438-443. 2001.
- LIPTAK, J. M. Hepatobiliary tumors. In: WITHROW. S. J; VAIL, D. M.; **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 2007. p. 483-491.
- LIPTAK, J. M.; FORREST, L. J. Soft tissues sarcomas. In: WITHROW. S. J; VAIL, D. M.; **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 2007. p. 425-454.
- LORENZ, M. D.; CORNELIUS, L. M. **Small animal medical diagnosis**. 2. ed. Philadelphia: J. B. Lippincott , 1993.
- MAMPRIM, M. J. Fígado e vesícula biliar. In: CARVALHO, C. F. **Ultra-sonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2005, p. 51-73.
- MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásica. In: DALECK, C. R.; DENARDI, A. R.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 238-252.

- MARTIN, R. A.; LANZ, O. I.; TOBIAS, K. M. Fígado e sistema bilair. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2007. 1v., p. 708-726.
- MEDEIROS, F. P. **Variação da ecogenicidade difusa em parênquima hepático homogêneo relacionada aos achados bioquímicos e hematológicos em cães**. 2009. 54 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2009.
- MEDEIROS-FILHO, J. E. M. Rastreamento e manejo de colangiocarcinomas. *Gazeta Médica Bahia*, n. 76, p. 40-42. 2006. Suplemento 1.
- MEINKOTH, J. H.; COWELL, R. L.; TYLER, R. D. Tipos celulares e critérios de malignidade. In: COWELL, R.T. et al (Eds). **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. São Paulo: MedVet, 2009. p. 20-46.
- MEINKOTH, J. H.; COWELL, R. L.; TYLER, R. D.; MORTON, R. J. Coleta e preparo de amostras. In: COWELL, R.T. et al (Eds). **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. São Paulo: MedVet, 2009. p. 1-19.
- MORRIS, J.; DOBSON, J. **Small animal oncology**. London: Blackwell Science. 2001.
- NORTH, S.; BANKS, T. **Introduction to Small Animal Oncology**. Philadelphia: Saunders, 2009.
- OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. **Managing the veterinary cancer patient: a practice manual**. New Jersey: Veterinary Learning System, 1995. p. 361-366.
- OLIVEIRA, E. C. **Avaliação patológica de doenças hepáticas infecciosas em cães**. 2011. 86 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- PROSCHOWSKY, H. F.; RUGBJERG, H.; ERSBOLL, A. J. Mortality of purebred and mixed-bred dogs in Denmark. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam. 58, n. 1-2, p. 63-74. 2003.
- RAMAIAH, S. K.; ALLEMAN, A. R. Cytologic evaluation of the liver: aspiration findings and limitations. **VetLearn**. Yardley, v. 24, n. 10, Oct. 2002. Disponível em: <<http://www.VetLearn.com>>. Acesso em: 18 jan. 2011.

- RIZZI, T. E. et al. Efusões: abdominal, torácica e pericárdica. In: COWELL, R.T. ET AL (Eds). **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. São Paulo: MedVet, 2009. p. 235-255.
- RODASKI, S.; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALECK, C. R.; DENARDI, A. R.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 2-22.
- RODASKI, S.; PIEKARZ, C. H. Diagnóstico e estadiamento clínico. In: DALECK, C. R.; DENARDI, A. R.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 52-74.
- ROSSETO, V. J. V. et al. Frequência de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. **Semina: ciências agrárias**, Londrina, v. 30, n. 1, p.189-200, jan/mar 2009.
- ROTH, L. Comparasion of liver cytology and biopsy diagnoses in dogs and cats: 56 cases. **Veterinary Clinical Pathology**, Boston, v. 20, n. 1, 2001, p.35-38.
- ROTHUIZEN, J. Hepatopatias e doenças do trato biliar. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. p. 444-488.
- SALVADO, I. S. S. **Estudo retrospectivo das neoplasias em canídeos e felídeos domésticos, analisados pelo laboratório de anatomia patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, no período compreendido entre 2000 e 2009**. 2010. 109 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.
- SANTANA, A. E. et al. Citologia aspirativa com agulha fina aplicada ao estudo das neoplasias. In: DALECK, C. R.; DENARDI, A. R.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 76-91.
- SILVA. M. C. **Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães**. 2005. 181 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Centro de Ciências Rurais, Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.
- SODIKOFF, C. H. **Laboratory profiles ofsmall animals diseases: a guide to laboratory diagnosis**. 3. ed. Philadelphia: Mosby, 2001.

STOCKHAUS, C. et al. A multistep approach in the cytologic evaluation of liver biopsy samples of dogs with hepatic diseases. **Veterinary Pathology**, Boston, v. 41, n. 5, 2004, p. 461-470.

TEIXEIRA, L. B. C.; LAGOS, M. S. Diagnóstico citológico das hepatopatias caninas. **Boletim Medicina Veterinária**, Espírito Santo do Pinhal, v. 3, n. 3, jan./dez. 2007, p. 52-66.

THAMM, D. H. Neoplasias hepáticas. In: DALECK, C. R.; DENARDI, A. R.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 329-333.

WATSON, P. J.; BUNCH, S. E. Distúrbios hepatobiliares e do pâncreas exócrino. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 485-608.

## ANEXOS A – CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE TUMORES HEPÁTICOS

Tabela 1: Classificação histológica dos tumores do fígado em animais domésticos segundo OMS-AFIP.

Classificação		Tipo Histológico
<b>Epiteliais</b>	Benignos	Adenoma hepatocelular
		Adenoma dos ductos biliares
		Cistoadenoma dos ductos biliares
	Malignos	Carcinoma hepatocelular
		Colangiocarcinoma
		Cistoadenocarcinoma dos ductos biliares
		Hepatocolangiocarcinoma
Hepatoblastoma		
<b>Mesenquimais</b>	Benigno	Mielolipoma
		Hemangioma
	Maligno	Hemangiossarcoma
		Sarcomas (outros)
<b>Neuroendócrino</b>		Carcinóide
<b>Hematopoiéticos/tecidos relacionados</b>		Linfoma
		Neoplasia mielóide
		Histiocitose maligna/Sarcoma histiocítico
		Mastocitose

Tabela 2: Classificação histológica dos tumores da vesícula biliar em animais domésticos segundo OMS-AFIP.

<b>Classificação</b>		<b>Tipo Histológico</b>
<b>Epiteliais</b>	Benigno	Adenoma
		Leiomioma
	Maligno	Adenocarcinoma

## ANEXOS B – ESTADIAMENTO DAS NEOPLASIAS HEPÁTICAS

Tabela 1. Estadiamento clínico das neoplasias hepáticas segundo o sistema TNM preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (Eisenberg, 2004).

	<b>Descrição</b>
<b>TX</b>	O tumor primário não pode ser avaliado
<b>T0</b>	Não há evidências de tumor primário
<b>T1</b>	Único sem invasão vascular
<b>T2</b>	Único com invasão vascular ou tumores múltiplos, nenhum deles com mais de 5 cm em sua maior dimensão
<b>T3</b>	Tumores múltiplos, com mais de 5 cm em sua maior dimensão ou tumor que envolve o ramo principal da veia porta ou veia hepática
<b>T4</b>	Tumor(ES) com invasão direta de outros órgãos adjacentes, que não a vesícula biliar ou com perfuração do peritônio visceral
<b>NX</b>	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
<b>N0</b>	Ausência de metástase em linfonodos regionais
<b>N1</b>	Metástase em linfonodo regional
<b>MX</b>	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
<b>M0</b>	Ausência de metástase à distância
<b>M1</b>	Metástase à distância

Tabela 2. Estadiamento clínico das neoplasias da vesícula biliar segundo o sistema TNM preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (Eisenberg, 2004).

<b>Descrição</b>	
<b>TX</b>	O tumor primário não pode ser avaliado
<b>T0</b>	Não há evidências de tumor primário
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumor que invade a lâmina própria ou a camada muscular
<b>T1a</b>	Tumor que invade a lâmina própria
<b>T1b</b>	Tumor que invade a camada muscular
<b>T2</b>	Tumor que invade o tecido conjuntivo perimuscular, sem extensão além da serosa ou intra-hepática
<b>T3</b>	Tumor que perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou que invade diretamente o fígado e/ou um outro órgão ou estrutura adjacente, por ex., estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento, vias biliares extra-hepáticas
<b>T4</b>	Tumor que invade a veia porta principal ou a artéria hepática, ou que invade dois ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas
<b>NX</b>	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
<b>N0</b>	Ausência de metástase em linfonodos regionais
<b>N1</b>	Metástase em linfonodo regional
<b>MX</b>	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
<b>M0</b>	Ausência de metástase à distância
<b>M1</b>	Metástase à distância

Tabela 3. Classificação R das neoplasias hepatobiliares segundo o sistema TNM preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (Eisenberg, 2004).

<b>Descrição</b>	
<b>RX</b>	A presença de tumor residual não pode ser avaliado
<b>R0</b>	Ausência de tumor residual
<b>R1</b>	Tumor residual microscópico
<b>R2</b>	Tumor residual macroscópico