

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA
ANIMAL**

Ana Carolina dos Reis Silva

**ICTERÍCIA EM GATOS: ESTUDO
RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO**

Belo Horizonte

2020

ANA CAROLINA DOS REIS SILVA

ICTERÍCIA EM GATOS: ESTUDO RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO

Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

**Área de Concentração: Patologia Animal
Orientador: Profa. Dra. Roselene Ecco**

Belo Horizonte

2020

S586i

Silva, Ana Carolina dos Reis. 1989-
Icterícia em gatos: Estudo retrospectivo e prospectivo/
Ana Carolina dos Reis Silva 2020.

74f:il.

Orientadora: Roselene Ecco
Dissertação (Mestrado) apresentado à Escola de
Veterinária da Universidade
Federal de
Minas Gerais.
Inclui bibliografia f. 66-74.

**1- Gato- Doença - Teses - 2 – Icterícia - Teses – 3 – Anemia
hemolítica –
Teses – I – Ecco,
Roselene - II – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola
de Veterinária – III – Título.**

CDD – 636.089 4

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes – CRB2569

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA CAROLINA DOS REIS SILVA

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração Patologia Animal.

Aprovado(a) em 29 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Roselene Ecco

Prof(a). Dr.(a). Roselene Ecco
Presidente - Orientador(a)

Paula R Giaretta

Prof(a). Dr.(a). Paula Roberta Giaretta

Silvia de Araújo França Baêta

Prof(a). Dr.(a). Silvia de Araújo França Baêta

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus que iluminou meu caminho nesta jornada, em inúmeros momentos me deu força para continuar seguindo com muita determinação e me agraciou com muita saúde.

À minha mãe pelas orientações, pelo incentivo, pelas orações, por estar sempre ao meu lado e me ajudando nos afazeres de casa. Aos meus padrinhos, José e Fatima, que foram essenciais para essa formação. A presença de vocês significa a segurança e a certeza de que não estou sozinha na caminhada pela vida. Aos meus irmãos por todas as críticas, me fizeram uma pessoa melhor a cada dia. Principalmente ao meu irmão Daniel que em nenhum momento me desamparou nas dificuldades e meu irmão Anderson que mesmo de longe me auxiliou em vários momentos. E a toda a minha família que torceu por mim.

À Universidade Federal de Minas Gerais, seu corpo docente, direção, administração, Hospital Veterinário e em especial ao setor de patologia animal que disponibilizou a oportunidade de eu realizar essa etapa da minha vida. Prestígio com grande consideração a Leimar e a Valeria que além do apoio emocional, disponibilizaram horas para auxiliar e ajudar na parte técnica da minha pesquisa. Aos que foram excepcionais para realização deste curso de mestrado com grande capacidade profissional e ética, o meu muito obrigado.

A todos os professores por me proporcionarem o conhecimento, além de facilitarem a minha aprendizagem e, à participação marcante da professora Silvia Araújo França, que além de ceder casos para o projeto, sempre foi muito atenciosa.

À professora e orientadora Roselene Ecco por seu apoio em vários momentos de dificuldade e toda oportunidade de aprendizagem e amadurecimento, o que foi muito importante para minha evolução profissional.

Ao laboratório de parasitologia do ICB-UFMG, por toda dedicação ao meu projeto, em especial a professora Julia e a Andreina.

À minha primeira professora de patologia, Ana Paola Brendolan, pela amizade e ensinamento, pois, sem ela jamais teria conhecido a maravilhosa área de

patologia animal. À Maria, que iniciou o projeto e eu dei continuidade. Obrigada por tudo.

Aos meus amigos e time Ecco, Matheus, Ágna, Leticia, Marcelo e Dayse. Todos contribuíram imensamente para a realização desse projeto, em especial ao Matheus que sempre se mostrou disposto a me ajudar além do projeto. E não menos importante, a aluna de IC, Clarissa, que em vários momentos me ajudou com apoio emocional e técnico, pois se tornará uma grande profissional.

Aos meus amigos e colegas de profissão, Luiz Fernando, Victor, Otavio e demais, que sempre me ajudaram e orientaram nos momentos difíceis durante o mestrado. Em principal Talisson e Ana Elisa, que sempre estavam dispostos a me ajudar e orientar da melhor forma, não somente em relação ao mestrado, mas na vida pessoal atribulada.

Aos meus grandes amigos, Thabata, Marcia, Anna Carolina, Brunna, Isabela e família, Karen, Jil, Mariana e a tantos outros que ajudaram nesse processo.

Agradeço a todos que, mesmo não citados, tanto contribuíram para a conclusão desta etapa de minha vida e que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação.

"Desistir... Eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério. É que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça." (Cora Coralina)

RESUMO

Foram necropsiados 44 felinos domésticos (*Felis catus*) com icterícia, no período de junho de 2014 a dezembro de 2019. Os gatos eram provenientes da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais (n= 31) e de Teresina, Piauí (n= 13). Desses 44 felinos, 34,1% eram fêmeas, 56,8% eram machos e em 9,1% não havia informações sobre o sexo do animal. As idades variavam de seis meses a 13 anos. Destes, cinco eram adultos, e em 11 gatos a idade não foi informada. A maioria dos gatos examinados eram sem raça definida (35/44). As raças especificadas foram Angorá (2/44), Oriental Short Hair (1/44) e Persa (1/44), e em cinco gatos, a raça não foi informada. Todos os animais tinham icterícia, com intensidade que variavam de leve a acentuada. Dos 44 animais, 39 foram diagnosticados com anemia leve a acentuada. A classificação do tipo de icterícia (pré-hepática, hepática e pós-hepática) foi baseada nos achados macroscópicos e microscópicos. Dos 44 animais, 10 foram classificados com icterícia pré-hepática, 33 com icterícia hepática e sete com icterícia pós-hepática. Contudo, em alguns gatos foram encontrados dois tipos de icterícia, dos quais cinco apresentaram icterícia pré-hepática e icterícia hepática e um caso de icterícia hepática e icterícia pós-hepática. De acordo com os achados macroscópicos e microscópicos, a causa da icterícia pré-hepática foi a anemia hemolítica idiopática. Para a icterícia hepática, a causa mais frequente foi a lipidose hepática (26/44), em seguida peri-hepatite e hepatite compatível com o vírus da peritonite felina, linfoma, degeneração glicogênica, colangiocarcinoma e um diagnóstico sugestivo de leucemia mieloide. Nos animais com icterícia pós-hepática as causas foram colangite devido a infecção por *Platynosomum* spp., colangioma do ducto hepático comum e colangite crônica.

Palavras chaves: felinos, anemia hemolítica idiopática, lipidose hepática, vírus da peritonite felina

ABSTRACT

Forty-four domestic cats (*Felis catus*) with icterus were necropsied from June 2014 to December 2019. The cats were from the metropolitan region of Belo Horizonte Minas Gerais (n = 31) and Teresina, Piaui (n = 13). Of these 44 cats, 34.1% were females, 56.8% were males and for 9.1% there was no information about the gender. Ages ranged from six months to 13 years. Of these, five cats were adults and, in 11 cats, the age was not informed. Most of the cats examined were mixed breed (35/44). Other breeds were Angora (2/44), Oriental Short Hair (1/44) and Persian (1/44); in five cats the breed was not informed. All animals had icterus, with intensity ranging from mild to severe. Of the 44 animals, 39 had mild to severe anemia. The classification of the type of icterus (pre-hepatic, hepatic and posthepatic) was based on macroscopic and microscopic findings. Of the 44 animals, 10 were classified as pre-hepatic icterus, 33 with hepatic icterus and seven with posthepatic icterus. Nevertheless, in some cats, two types of icterus were found, of which five cases were classified with pre-hepatic and hepatic icterus, and one case with hepatic and post-hepatic icterus. According to gross and microscopic findings, the cause of pre-hepatic icterus was idiopathic hemolytic anemia. For hepatic icterus, the most frequent causes were liver lipidosis (26/44), followed by peri-hepatitis and hepatitis compatible with feline peritonitis virus infection, lymphoma, glycogenic degeneration, cholangiocarcinoma and myeloid leukemia. In animals with post hepatic icterus, the causes were colangitis due *Platynosomum* spp. infection, cholangioma of the common hepatic duct and chronic cholangitis.

Keywords: felines, idiopathic hemolytic anemia, liver lipidosis, feline peritonitis virus

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Relação anatômica entre os órgãos pâncreas, sistema biliar e o duodeno no gato (Adaptado de Watson e Bunch, 2009) 46
- Figura 2. Felino 23, SRD, fêmea, 7 meses, diagnosticado com icterícia pré-hepática por anemia hemolítica e hepática por lipidose difusa acentuada. Pele da orelha e mucosa oral acentuadamente ictéricas 65
- Figura 3. Felino 31, SRD, macho, 3 anos, diagnosticado com icterícia pré-hepática por anemia hemolítica. Baço acentuadamente aumentado de volume, acentuadamente vermelho-escuro e com bordas acentuadamente abauladas, além de defeito na formação 65
- Figura 4. Felino 5, SRD, macho, adulto diagnosticado com icterícia pré-hepática por anemia hemolítica extravascular. Baço acentuadamente aumentado de volume, acentuadamente vermelho-escuro e com bordas acentuadamente abauladas, além de defeito na formação da cápsula 66
- Figura 5. Felino 4, fêmea, SRD, 7 meses de idade, diagnosticado com anemia hemolítica. Baço, com eritrofagociose acentuada 66
- Figura 6. Felino 4, fêmea, SRD, 7 meses de idade, diagnosticado com anemia hemolítica extravascular. A. Baço, com eritrofagociose acentuada. Hematoxilina e eosina Obj 40. B. Maior aumento da figura A. Coloração especial pelo Giemsa negativo para hemoplasma. Obj. 100 67
- Figura 7. Felino 38, SRD, macho, 2 anos e 1 mês, diagnosticado com icterícia hepática por lipidose difusa acentuada. Fígado difusamente amarelado, acentuadamente aumentado de volume e com bordas abauladas, com evidenciação do padrão lobular 68
- Figura 8. Felino 21, raça não identificada, fêmea, idade não especificada. Fígado de felino diagnosticado com lipidose difusa acentuada. Fígado com perda acentuada de afinidade tintorial caracterizada por cordões de hepatócitos aumentados de volume e com citoplasma totalmente preenchido por macrovacúolos e/ou microvacúolos não corados, bem delimitados, com núcleo deslocado para a periferia. Hematoxilina e eosina. Obj. 40 68
- Figura 9. Felino 24, SRD, fêmea, adulto. Fígado de felino diagnosticado com degeneração glicogênica. Hepatócitos com perda da afinidade tintorial, intensamente aumentados e com citoplasma preenchido por vacúolos não corados, mal delimitados, com núcleo central. No citoplasma dos hepatócitos e/ou canalículos biliares havia acúmulo de pigmento acastanhado/alaranjado. Hematoxilina e eosina. Obj. 40 69
- Figura 10. Felino 39, SRD, fêmea, 9 meses diagnosticado com icterícia hepática por peri-hepatite por FIP. Fígado moderadamente aumentado de volume com bordas abauladas, superfície irregular com múltiplas

áreas milimétricas esbranquiçadas na subcapsular e material fibrilar amarelado (fibrina) sobre a superfície	69
Figura 11. Felino 39, SRD, fêmea com 9 meses de idade diagnosticado com icterícia hepática por peri-hepatite por FIP. Cavidade peritoneal com quantidade acentuada de líquido avermelhado associado a material fibrilar amarelado (fibrina) disperso e sobre o peritônio	70
Figura 12. Felino 33, SRD, macho, de 6 meses, diagnosticado com icterícia hepática por lipidose e hepatite sugestiva de FIP. Cavidade peritoneal com material fibrilar amarelado (fibrina)	71
Figura 13. Felino 34, SRD, fêmea, 9 meses. Fígado de felino com diagnóstico sugestivo de FIP. Cápsula espessada por deposição de fibrina entremeada por infiltrado inflamatório constituído por macrófagos, neutrófilos, linfócitos e plasmócitos. Hematoxilina e eosina. Obj. 40	72
Figura 14. Felino 44, SRD, macho, de 11 anos diagnosticado com icterícia hepática e pós-hepática por <i>Platynosomum</i> spp. A. Fígado difusamente amarelado e acentuadamente aumentado de volume com bordas abauladas e padrão lobular evidente. Os ductos císticos e hepático comum até o colédoco estão ectásicos, sinuosos, com a parede espessada e lúmen com abundante quantidade de muco. No teste do colédoco, este estava obstruído. B. Fígado mostrado na figura A, ao corte. O parênquima está difusamente amarelado e os ductos intra-hepáticos estão com dilatação do lúmen com quantidade intensa de muco amarelado a esverdeado	72
Figura 15. Felino 36, SRD, fêmea, adulto. Fígado, colangite crônica parasitária por <i>Platynossomum</i> spp. Ducto biliar intra-hepático intensamente dilatado, com hiperplasia epitelial e parede espessa por fibrose abundante. No lúmen há um trematódeo adulto seccionado longitudinalmente com tegumento delgado, sem cavidade celomática, órgão reprodutor masculino e útero com vários ovos. Obj. 40	73
Figura 16. Felino 40, SRD, macho, de 5 anos e 6 meses, diagnosticado com icterícia hepática por colangiocarcinoma dos ductos intra-hepáticos. Fígado com áreas milimétricas multifocais a coalescentes amareladas e com nódulos branco-amarelados proeminentes na superfície subcapsular e profundamente no parênquima (seta)	74
Figura 17. Felino 40, SRD, macho, de 5 anos e 6 meses. Felino, fígado com colangiocarcinoma. Figura A. Neoproliferação não encapsulada, mal delimitada, expansiva e infiltrativa, constituída por células epiteliais com pleomorfismo moderado arranjadas em ductos e ácinos, revestidos por uma ou mais camadas de células, e com material eosinofílico homogêneo no lúmen. O tumor é sustentado por estroma de tecido conjuntivo denso. Figura B. Área distinta da figura A, cujas células são	

cúbicas a colunares e justapostas, citoplasma escasso, cromatina densa e por vezes frouxa. Os núcleos eram pequenos a grandes e com nucléolos por vezes proeminentes com anisocariose moderada. Estas áreas estão intercaladas por feixes espessos de tecido conjuntivo fibroso 74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da icterícia de acordo com o tipo, frequência e causas	62
Tabela 2. Classificação de acordo com o tipo de icterícia e intensidade	64

LISTA DE ABREVIATURAS

IMHA - immune-mediated hemolytic anemia
FeLV – feline leukemia vírus
FIP – feline infectious peritonitis
LHF – lipidose hepática felina
VLDL - lipoproteína de densidade muito baixa
FCoV – coronavírus felino
FIPV – vírus da peritonite infecciosa felina
FECV – feline enteric coronavirus
FIV – feline immunodeficiency vírus
SMD – síndromes mielodisplásicas
DMC – distúrbios mieoproliferativos
LMA – leucemia mieloides agudas
fPLI - imunorreatividade da lipase pancreática felina
T4 – tiroxina
HE – hematoxilina e eosina
PCR – reação em cadeia da polimerase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	16
3. REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Icterícia	16
3.1.1 Icterícia pré-hepática	18
3.1.1.1 Doenças imunomediadas	18
3.1.1.2 Doenças infecciosas	20
3.1.1.3 Fármacos e outros compostos tóxicos	25
3.1.2 Icterícia hepática	27
3.1.2.1 Doenças metabólicas	27
3.1.2.2 Doenças infecciosas	30
3.1.2.3 Doenças neoplásicas	35
3.1.3 Icterícia pós-hepática	36
3.1.3.1 Doenças parasitárias	36
3.1.3.2 Doenças infecciosas (colangites)	38
3.1.2.3 Doenças neoplásicas hepáticas primárias	43
3.1.2.4 Outras doenças hepáticas	45
4. MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.1 Amostras	47
4.2 Macroscopia e histopatologia	47
4.3 Extração de DNA pelo método sílica	48
4.4 Reação em cadeia da polimerase (PCR)	48
5. RESULTADOS	48
5.1 Classificação do tipo e frequência da icterícia	49
5.2 Frequência e tipo de doenças diagnosticadas em associação com a icterícia	52
5.2.1 Doenças relacionadas com icterícia pré-hepática	49
5.2.2 Doenças relacionadas com icterícia hepática	50
5.2.3 Doenças relacionadas com icterícia pós-hepática	54
5.3 Resultados da PCR	58
6. DISCUSSÃO	71
7. CONCLUSÕES	75
8. REFERÊNCIAS	76

1. INTRODUÇÃO

A hiperbilirrubinemia, também conhecida como icterícia, ocorre devido a hemólise extra ou intravascular, alterações na função dos hepatócitos no fígado ou pela não liberação da bile pelos ductos biliares (Barros, 2016). A icterícia ocorre com mais frequência em gatos do que em cães (Ettinger e Feldman, 2004). Há três formas de icterícia, sendo elas, pré-hepática, hepática ou pós-hepática.

A icterícia pré-hepática é geralmente causada por hemólise, processo no qual as hemácias são destruídas, a qual pode ser intravascular (dentro do sistema vascular) ou extravascular (por eritrofagocitose no baço e fígado) (McCullough, 2003; Barros, 2016) ocorrendo assim aumento na produção de bilirrubina não conjugada (Barros, 2016). A hemólise intravascular é causada por lesão direta às hemácias, incluindo agentes infecciosos (*Mycoplasma haemofelis*, *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum* e *Babesia* sp. entre outros), além de toxinas, fármacos e anticorpos anti-hemácias (imunomediada e autoimune) (Nelson e Couto, 2015). Embora existam variações geográficas significativas, a prevalência geral de espécies de micoplasma hemotrópico no sangue de gatos, medida por um teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real, foi relatada em 12,5% e 18,5% na Suíça e Reino Unido, respectivamente (Willi et al., 2006). Em gatos, a hemólise pode ocorrer devido a ingestão de acetaminofeno, benzocaína, azul de metileno e intoxicação por cebola (*Allium cepa*). Estes compostos transformam a hemoglobina dos eritrócitos em metahemoglobina, cuja degradação resulta na formação de corpúsculo de Heinz (Araujo et al., 2000).

A icterícia hepática ocorre quando existe lesão hepática difusa grave, aguda ou crônica reduzindo a captação, conjugação e excreção da bilirrubina pelos hepatócitos (Barros, 2016). Cerca de 30% a 40% dos gatos com doença hepática apresentam icterícia (Ettinger e Feldman, 2004). Os exemplos mais comuns em gatos são: lipídose hepática felina, neoplasias hepáticas, complexo colangio-hepatite, tríade felina, hepatopatias infecciosas (por exemplo: FIP), entre outros (Zoran, 2015).

A icterícia pós hepática ocorre por impedimento do fluxo ou colestase por obstrução dos ductos biliares. As causas mais relevantes em gatos são

parasitas (*Platynosomum fastosum*), colelitíases e neoplasias que comprimem ou obstruem os ductos e processos inflamatórios ou reparatórios que resultam em fibrose dos ductos (Barros, 2016).

Como descrito acima, a icterícia pode ocorrer em várias doenças e clinicamente, o diagnóstico diferencial exige o conhecimento das diferentes causas. De forma similar, ocorre no diagnóstico anatomopatológico, necessitando conhecer as lesões e quais as diferentes causas, possibilitando assim maior acurácia no exame dos gatos.

2. OBJETIVOS

Objetivos gerais

Realizar diagnósticos diferenciais em felinos domésticos (*Felis catus*) com icterícia, avaliando por macroscopia, histopatologia e exames complementares para o diagnóstico definitivo das possíveis causas.

Objetivos específicos

Realizar levantamento e agrupar as possíveis causas de icterícia em felinos domésticos por exames post mortem.

Caracterizar os achados macroscópicos e histopatológicos em felinos domésticos com icterícia.

Associar achados clínicos, macroscópicos, histopatológicos e exames complementares para o diagnóstico definitivo das possíveis causas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Icterícia

A bilirrubina é um derivado do metabolismo da cadeia heme da hemoglobina dos eritrócitos no fígado. Fisiologicamente, os eritrócitos senescentes são fagocitados por macrófagos do baço, medula óssea e fígado, que degradam a hemoglobina composta neles em cadeia heme e globina. No interior dos macrófagos, a globina é degradada em aminoácidos que são reutilizados pelo organismo. A cadeia heme é composta por ferro e hemoglobina. Após a metabolização, o ferro é ligado a proteínas e reutilizado pelo organismo. A metabolização da hemoglobina resulta na

produção de biliverdina, e conseqüentemente, em bilirrubina. Após, a bilirrubina é ligada a albumina para que ocorra sua circulação no plasma, também conhecida como bilirrubina não conjugada ou bilirrubina de reação indireta. Posteriormente, esta é conjugada no fígado a uma ou duas moléculas de ácido glicurônico resultando em bilirrubina conjugada ou bilirrubina de reação direta (Nelson e Couto, 2015; Barros, 2016).

A icterícia é o aumento da bilirrubina no sangue e conseqüente deposição nos tecidos, especialmente ricos em elastina, tingindo de amarelo a pele, mucosas e esclera (Sherding, 2000; Nelson e Couto, 2015). Esta condição é comum em gatos. Em gatos o valor de referência de bilirrubina total sérica é de no máximo 0,3 mg/dl (Nelson e Couto, 2015). A cor amarelada dos tecidos só ocorre clinicamente quando essa aumenta para 2,0 mg/dl no sangue (Sherding, 2000; Nelson e Couto, 2015), porém no soro pode ser percebida na concentração de 1,5 mg/dl (Nelson e Couto, 2015).

A icterícia é um sinal clínico específico de doença hepatobiliar ou hemólise aguda, porém 50% ou menos de gatos com doença hepática apresentam icterícia, sendo um sinal clínico de baixa sensibilidade (Sherding, 2000).

3.1.1 Icterícia pré-hepática

As doenças mais comuns que cursam com icterícia pré-hepática em gatos são: anemia hemolítica imunomediada idiopática e a micoplasmose, que é causada pelo agente *Mycoplasma haemofelis*.

3.1.1.1 Doenças imunomediadas

A anemia hemolítica imunomediada (em inglês, *immune-mediated hemolytic anemia* - IMHA) ou imuno-hemolítica é comum em gatos com idade geralmente menor que dois anos. No hemograma, observa-se frequentemente neutropenia e trombocitopenia e pode ocorrer ausência de indícios de regeneração celular no sangue e medula óssea (Valli et al., 2016). A IMHA ocorre devido a destruição das hemácias por mecanismos

imunomediados (Gunn-Moore et al, 1999, Nelson e Couto, 2015), levando a redução na massa total dessas células podendo levar a morte (Gunn-Moore et al, 1999).

Esta doença é a causa mais comum de anemia hemolítica em cães e rara em gatos, podendo ser primária ou verdadeira, quando os anticorpos agem contra os antígenos na superfície dos eritrócitos, ou secundária. Nos gatos, a IMHA secundária ocorre com maior frequência (McCullough, 2003). Esta pode ser causada por neoplasias (linfoma), por causas inflamatórias (colangites crônica), agentes infecciosos, como *Mycoplasma haemofelis*, *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia* sp., vírus da leucemia felina (em inglês, feline leukemia virus - FeLV) e vírus da peritonite felina (em inglês, feline infectious peritonitis - FIP), por transfusões de sangue com doadores incompatíveis e raramente por lúpus eritematoso sistêmico, porém essa doença nem sempre cursa com hiperbilirrubinemia (Nelson e Couto, 2015). Quando não é diagnosticada nenhuma causa da destruição imunomediada dos eritrócitos é considerada IMHA primária (Gunn-Moore et al., 1999).

O mecanismo fisiopatológico da IMHA consiste na destruição prematura dos eritrócitos revestidos com imunoglobulina e/ou complemento. Nessa doença ocorre uma reação de hipersensibilidade do tipo II cursando com a produção de anticorpos, principalmente IgG e IgM, os quais irão degradar as hemácias normais (IMHA) ou hemácias nas quais ocorreram alterações devido a interações nos antígenos de membranas por causas secundárias (McCullough, 2003) como por exemplo: medicamentos (propiltiouracil), doenças infecciosas (FeLV, FIP, *Mycoplasma haemofelis*, *Babesia felis*) ou neoplasias (linfoma) (Gunn-moore et al., 1999; McCullough, 2003; Messick, 2003).

Na IMHA em cães, a imunoglobulina IgM ligada as hemácias são encontradas apenas em 8% dos casos, o que difere nos gatos, nos quais é mais facilmente encontrada. Em um estudo, os anticorpos IgM são mais facilmente detectados do que IgG. Este achado pode ser explicado devido a IgM ser uma molécula pentamérica grande que pode aglutinar diretamente nos glóbulos vermelhos e a IgG ser monomérica com menor capacidade de aglutinação, além disso, a ativação do complemento ocorre

mais fortemente na presença de IgM (Kohn et al., 2006). A imunoglobulina ligada aos eritrócitos é fagocitada pelos macrófagos que possuem múltiplos receptores para a porção constante da imunoglobulina. Conseqüentemente ocorre eritrofagocitose, principalmente no baço, causando esplenomegalia (Warren e Collins, 1988). Conforme ocorre a produção exacerbada de imunoglobulina e esta se liga aos eritrócitos, a eritrofagocitose passa a ocorrer no fígado também podendo levar a hepatomegalia.

Os sinais clínicos estão relacionados à anemia e, conseqüentemente, à hipóxia gerada em órgãos como fígado, coração, pulmões, rins e intestino. Este processo pode ser agudo ou crônico e os sinais clínicos podem ser: anorexia, letargia, fraqueza, febre, icterícia, desconforto abdominal ou alteração na cor da urina (McCullough, 2003). Em um estudo com 19 gatos com IMHA primário, os sinais clínicos observados foram: mucosas pálidas (100%), mucosas ictéricas (10,5%), hipotermia (10,5%), febre (21%), pressão sistólica leve a moderada, sopro cardíaco (42,1%) e linfadenopatia generalizada ou focal leve (15,8%) (Kohn et al., 2006).

Como forma de formas de diagnóstico da IMHA pode-se realizar o teste de autoaglutinação, que consiste na mistura de cinco gotas de NaCl a 0,9% com uma gota de sangue do paciente em uma lâmina de vidro a fim de observar a aglutinação do sangue (Paes et al., 2010) Outro teste que pode ser realizado, é o teste de Coombs ou da antiglobulina, onde detecta imunoglobulinas espécie-específicas ligadas à superfície dos eritrócitos, alguns fabricantes incluem o complemento. Neste teste é utilizado o reagente de Coombs (soro policlonal) para as imunoglobulinas, deve-se lavar os eritrócitos a fim de limpar proteínas plasmáticas e imunoglobulinas não específicas. E então uma amostra é incubada com o soro de Coombs, se a imunoglobulina do animal estiver ligada ao eritrócito esse soro induzirá a aglutinação. O resultado deve ser interpretado como positivo caso haja aglutinação e negativo se não houver (Weseir, 2015). No estudo de Paes et

al. (2010), o teste de Coombs foi realizado utilizando duas microplacas HTS de 96 poços contendo globulina anti-felina IgG e IgM na matriz de gel, uma a 37 ° e uma a 4 ° C.

3.1.1.2 Doenças infecciosas

Um dos agentes infecciosos mais importantes, o *Mycoplasma haemofelis*, antes conhecido como *Haemobartonella felis*, é causador da micoplasmose felina ou anemia infecciosa felina (Taneno e Sacco, 2009). Este agente é do gênero *Mycoplasma*, morfolologicamente caracterizada por ser uma bactéria sem parede celular, gram-negativa, que se fixa à superfície dos eritrócitos, contêm DNA e RNA e se multiplicam por divisão binária.

Em esfregaços sanguíneos esse agente apresenta morfologia de pequenos bastonetes ou cocos (0,3 a 0,8 µm), são azul-escuros e aderidos às hemácias. O mecanismo pelo qual esse agente causa a anemia hemolítica grave é de forma direta devido a infecção que ocorre nos eritrócitos, porém é mais considerável a reação imunomediada nessas células (Messick e Harvey, 2015). Em um estudo realizado em gatos atendidos no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da UFMG, foram identificados 20,31% felinos laboratorialmente positivos para este agente. No exame hematológico, foram diagnosticados 38,5% dos gatos com anisocitose e normocromia e na análise clínica 23,1% dos animais apresentavam icterícia (Burato et al., 2004).

Nessa doença, é comum observar anemia macrocítica hipocrômica com anisocitose, policromasia, normoblastemia e corpúsculo de Howell-Jooly, que são caracterizados como sinais de regeneração.

Um estudo em gatos na Suíça, detectou positividade por PCR em tempo real para outras duas espécies de micoplasma hemotrópico: *Candidatus Mycoplasma haemominutum* e *Candidatus Mycoplasma turicensis*, cuja patogenicidade e relação com doença ainda não está elucidada. Animais infectados por *M. haemofelis* podem apresentar hemólise aguda (45,4%) na presença de altas cargas da bactéria no sangue, porém animais cronicamente infectados que sobrevivem a fase aguda da hemólise podem não apresentar sinais clínicos, mesmo em bacteremia. *Candidatus Mycoplasma haemominutum* está geralmente

associado a co-infecção quando ocorre hemólise grave. A espécie *Candidatus Mycoplasma turicensis*, tem potencial patogênico geralmente quando existe um cofator de imunossupressão iatrogênica, retrovírus ou outros fatores ainda não totalmente esclarecidos (Willi et al., 2006). Em um estudo realizado na região urbana e periurbana de Brasília, Brasil, 33% dos gatos foram detectados com hemoplasma por PCR convencional. Desses animais, na região urbana, 35,3% dos gatos foram positivos para *Mycoplasma haemofelis*, 47,06% para *Candidatus Mycoplasma haemominutum* e 17,64% tiveram infecção concomitante por *Mycoplasma haemofelis* e *Candidatus Mycoplasma haemominutum*. Na região periurbana, 12,5% dos gatos foram positivos para *Mycoplasma haemofelis*, 18,75% para *Candidatus Mycoplasma haemominutum* e 68,75% para ambas as espécies. Neste estudo, os sinais clínicos encontrados foram apatia, anorexia parcial ou total e mucosas pálidas ou ictericas (Firmino et al., 2016).

A família Anaplasmataceae, que compreende *Ehrlichia* spp. e *Anaplasma* spp., tem sido detectada em gatos por técnicas moleculares e indiretamente por técnicas sorológicas. Foi identificada positividade no teste de PCR em 33,3% dos gatos examinados no município de Campos dos Goytacazes-Rio Janeiro para um ou ambos agentes (Pinto et al., 2018) e em 9,4% dos gatos domésticos da região metropolitana de Cuiabá (Braga et al., 2014). Em um estudo realizado em São Luís - Maranhão, 5,5% dos gatos eram soropositivos e 1% foram positivos na PCR para *Ehrlichia* sp. Destes, em uma amostra foi observada 98% de identidade genética com *E. canis* e em outra 97% de identidade genética com a *E. chaffeensis* (Braga et al.,

2012a). A erliquiose felina vem sendo estudada e ainda com poucos dados (Lappin e Breitschwerdt, 2015), porém essa infecção já foi diagnóstica por PCR em gatos no Estado de Goiânia, Brasil (Duarte et al., 2013). Em gatos, já foram detectadas mórulas relacionadas à família Anaplasmataceae na

França (Beaufils et al, 1999), Suécia (Bjöersdorff et al., 1999) e Itália (Tarello, 2005). A patogênese dessa doença em gatos ainda não está totalmente esclarecida, mas os achados clínicos e anatomopatológicos foram descritos com as mesmas características da erliquiose em cães (Lappin e Breitschwerdt, 2015). Pode haver dificuldade no diagnóstico desta doença devido à escassez de conhecimento da mesma em gatos, pela patogenicidade diminuída do agente em comparação às outras espécies de animais ou à não permanência dos carrapatos em felinos por longo período de tempo diminuindo a transmissão da doença (Stubbs et al., 2000). Uma forma de diagnóstico de alguns dos agentes da família Anaplasmataceae é a identificação do corpúsculo de inclusão em plaquetas (28,3%) e/ou em neutrófilos (5%) (Pinto et al., 2018), porém essa técnica é de difícil diagnóstico devido à baixa especificidade (Little, 2010).

Babesia spp. é um protozoário apicomplexo, que infecta e se replica no interior dos eritrócitos e acomete humanos e animais. Devido à evolução e ao aumento do uso de técnicas moleculares, atualmente existe a caracterização de diferentes espécies de *Babesia* em animais. Esse agente tem alta especificidade de hospedeiro, sendo transmitida por vetores como o carrapato. Durante o repasto sanguíneo do carrapato no hospedeiro, ocorre a inoculação do esporozoíto. Este, ao infectar os eritrócitos, se divide assexuadamente em 2 ou 4 merozoítos em forma de “pêra” (piroplasma), os quais podem infectar novas hemácias. Os merozoítos se desenvolvem em gametócitos extracelulares que se replicam no intestino dos carrapatos. Algumas espécies de *Babesia* têm transmissão transovariana nos carrapatos aumentando potencialmente sua sobrevivência e transmissão. A localização do agente ocorre preferencialmente nas hemácias em capilares sanguíneos, devido a isso ocorre uma menor possibilidade de transmissão por fômites e picadas de insetos, o que difere da anaplasmoze. Nessa doença, sua gravidade tem mais relação com a cepa e espécie do que com a quantidade de organismos inoculados. Esse protozoário age diretamente nas hemácias causando sua lise, porém existem outros mecanismos patogênicos que podem levar o animal a morte, como a nefrose hemoglobinúrica e a liberação de substâncias vasoativas. Em gatos, a babesiose é rara em todo o mundo, exceto na África do Sul. O pequeno

piroplasma de *Babesia felis* induz anemia hemolítica grave, e existem relatos de vários pequenos e grandes piroplasmas em gatos domésticos e selvagens, porém essa doença ainda não está totalmente esclarecida (Valli et al., 2016). Recentemente, há relatos da ocorrência da *Babesia lengau* na África do Sul. Esta espécie de *Babesia* infecta gatos causando hemólise intravascular grave com consequente anemia, hemoglobinúria e icterícia. Além disso, causa encefalopatia com embebição *in vivo* pela hemoglobina (Bosman et al., 2013), lesão similar à descrita para bovinos infectados por *Babesia bovis* (Rodrigues et al., 2005).

Cytauxzoon felis é um protozoário piroplasma, que acomete gatos domésticos e selvagens, é transmitido por carrapatos ixodídeos e experimentalmente foi comprovada a transmissão por sangue fresco, sangue criopreservado e homogeneizados de tecidos de animais infectados. No Brasil, alguns estudos tem detectado este protozoário pela PCR em felídeos silvestres, os quais foram incriminados como reservatórios deste agente. Estes animais são: *Leopardus pardalis* (Jagatirica), *Panthera leo* (Leão), *Panthera onca* (Onça pintada) e *Puma concolor* (Puma concolor) (Ribeiro et al., 2019). Na pesquisa de Furtado et al. (2017), foram coletadas amostras de sangue de 30 onças-pintadas. Destas, as onças-pintadas do Pantanal (n = 22), Cerrado (n = 4) e três da Amazônia foram positivas para *C. felis* pela PCR. A doença resulta em um quadro febril agudo podendo ocasionar a morte em aproximadamente 19 a 21 dias. Os sinais clínicos mais frequentes são febre, depressão, palidez, icterícia, bilirubinúria e, ocasionalmente, dispneia. No hemograma e leucograma pode-se identificar anemia não regenerativa, neutropenia e trombocitopenia. Estes achados diferem da micoplasmose felina por ocorrer anemia não regenerativa e neutropenia. Na babesiose felina é incomum a ocorrência de leucopenia. O *Cytauxzoon* spp., quando no interior dos eritrócitos possuem formas variáveis, frequentemente observa-se anéis de sinete com uma área nuclear espessa em um ponto do anel. A parasitemia

geralmente é baixa, 1 a 4%, porém em casos de curso avançado, as formas parasitárias podem ser encontradas em macrófagos de amostras de sangue de vasos maiores. No exame *post mortem*, frequentemente encontram-se macrófagos com esquizontes em impressões dos órgãos, principalmente do pulmão e do baço. No início da infecção, nos quadros de anemia hemolítica, a urina está acentuadamente concentrada, ácida, com altos níveis de proteína e grandes quantidades de bile e sangue, incluindo eritrócitos intactos e cristais de bilirrubina (Valli et al., 2016).

Outro agente importante nos gatos, é a anemia hemolítica associada ao vírus da leucemia felina (FeLV) (Fighera e Graça, 2016). O FeLV é o agente mais comumente associado a anemia não regenerativa e que produz sinais clínicos. Como agente mais importante causador de anemia (Ramsey e Gould, 1999), um estudo demonstrou que 80% de gatos com anemia positivos para FeLV não demonstraram evidências de regeneração e mais da metade apresentou hipoplasia eritroide (Cotter, 1979). O mecanismo pelo qual o FeLV está envolvido na anemia não regenerativa é a indução de proliferação de fibroblastos da medula óssea (mielofibrose) ou osteoblastos (osteosclerose medular). Outro fator importante envolvido na patogênese da anemia é a liberação de citocinas. Este vírus também está associado a macrocitose eritrocítica que pode ser identificada em gatos anêmicos e não anêmicos, com aumento no volume corpuscular médio, indicando interpretação minusciosa (Ramsey e Gould, 1999). O FeLV é um agente imunossupressor potente, exercendo seu efeito predominantemente nas células T auxiliares (Rojko e Olsen, 1984). A ocorrência disso leva a uma resposta imune deficiente, seja uma célula B ou célula T. A viremia persistente desse vírus leva a formação de complexo imune que são retirados pelas células fagocíticas. O FeLV, as proteínas virais do FeLV e complexos antígenoanticorpo de FeLV são aderidos nas superfícies de algumas células (por exemplo, eritrócitos, plaquetas e leucócitos) levando a reação imunomediada (Werner e Gorman, 1984).

A leptospirose ocorre em várias espécies de animais e em seres humanos. As alterações clínicas e anatomopatológicas ocorrem de acordo com o sorovar e a espécie animal infectada. A infecção por *Leptospira interrogans* pode ser causada por aproximadamente 250 sorovarietades pertencentes

a 25 sorogrupos. Essa doença geralmente é aguda e cursa com bacteremia, hepatite e nefrite. Ainda se encontram vários aspectos dessa doença que são pouco conhecidos devido aos fatores epidemiológicos, dificuldades no diagnóstico e as complexidades das relações hospedeiro-patógeno (Cianciolo e Mohr, 2016). Em gatos há um relato de 12,8% (reagentes a um ou mais sorotipos) de sororeatividade pela reação de soroaglutinação microscópica (título > 100) (Larsson, 1981). O mecanismo pelo qual esta bactéria causa a anemia pode ser relacionada a vasculopatia e hemorragias, embora tenha particularidades com relação a sorovariedade e, todos os fatores que envolvem a patogênese ainda não foram elucidados (Valli et al., 2016).

3.1.1.3 Fármacos e outros compostos tóxicos

Algumas substâncias podem ter a capacidade de gerar lesão oxidativa nas células, e um alvo comum nos eritrócitos é a hemoglobina. Esta quando oxidada sofre alterações conformacionais que formam precipitados ligados à membrana, chamados corpúsculos de Heinz. Quando as hemácias possuem os corpúsculos de Heinz são frequentemente removidas por macrófagos no baço. Em gatos, à anemia hemolítica relacionada a ocorrência de corpúsculos de Heinz pode ser causada por substâncias oxidativas como: acetaminofeno, ingestão de cebola, cobre, zinco e administração repetida de propofol. Em alguns casos pode acontecer menor quantidade de formação dos corpúsculos de Heinz sem anemia (administração repetida de propofol) ou hemólise intravascular e extravascular com anemia grave (toxicidade por cobre). A hipóxia hepática, parasitismo ou estresse podem aumentar a concentração de cobre no sangue por consequente liberação repentina de cobre dos hepatócitos. Os íons de cobre livres penetram nos eritrócitos e oxidam a hemoglobina, levando a uma crise hemolítica frequentemente fatal (Valli et al., 2016).

A intoxicação por cebola em gatos pode ocorrer com o consumo de cebola em restos de comida, *in natura* ou desidratadas misturadas à ração (Fighera et al., 2002). Outra forma de intoxicação ocorre quando os gatos são alimentados com alimentos industrializados para bebês (Kaplan, 1995). Clinicamente a intoxicação se apresenta em duas formas, dependentes da quantidade ingerida: curso agudo com cianose devido a metemoglobinemia e morte ocorre com ingestão de grande quantidade de cebola (Harvey e Rackear, 1985); gatos que ingerem menor quantidade de cebola e não morrem na fase aguda manifestam anemia hemolítica com sinais de anemia, icterícia e hemoglobinúria (Fighera et al., 2002). Os achados hematológicos em felinos alimentados com dose única de 10 g/kg de cebola comum (*Allium cepa*), foram de anemia macrocítica hipocrômica aguda grave associada a alterações morfológicas nas hemácias de policromasia, anisocitose, metarrubricitemia (normoblastemia) e presença de corpúsculos de Howell-Jolly. Nos achados anatomopatológicos, notou-se esplenomegalia acentuada, eritrofagocitose e hemossiderose no baço, medula óssea e fígado.

Os sinais clínicos incluem taquipneia, taquicardia, mucosas pálidas e cianóticas, hipotermia, prostração à coma e morte nas primeiras doze horas (Fighera et al., 2002). Existem também relatos de intoxicação alimentar por cebola comum (*Allium cepa*) e cebola silvestre (*Allium validum*) causando anemia hemolítica em ovinos (Van Kampen et al., 1970), caprinos (Heidarpour et al., 2013), cães (Harvey e Rackear, 1985; Tang et al., 2008) e bovinos (Rae, 1999). O gênero *Allium* compreende cebolas, alhos, alhos-poró e cebolinhas (Friesen et al., 2006). A toxicose ocorre devido a danos oxidativos nos eritrócitos causados pelos compostos organossulfurados presente na cebola levando à hemólise oxidativa. Os eritrócitos de gatos são cerca de três vezes mais sensíveis a danos oxidativos na hemoglobina do que outras espécies (Harve e Kaneko, 1976; Nakamura et al., 1998). Os organossulfurados presentes na cebola são o dissulfeto de N-propil e o npropiltiosulfato. O dissulfeto de N-propil leva à inibição de enzimas na via de metabolização da glicose, diminuindo acentuadamente a atividade da glicose-6fosfato desidrogenase (Tang et al., 2008), a qual age na via da pentose fosfato oxidando a glutaciona em uma

forma reduzida (Harve e Kaneko, 1976). Quando não ocorre esta sequência de eventos, há aumento nos níveis de peróxido de hidrogênio (Ogawa et al., 1992), o qual desnatura a hemoglobina (Harve e Kaneko, 1976). Já o n-propiltiosulfato aumenta a produção de metemoglobina, a produção de corpúsculo de Heinz e reduz a concentração de glutatona (Tang et al., 2008). O aumento nos níveis de metehemoglobina leva a desnaturação proteicas que são visualizadas na forma de inclusões, chamadas de corpúsculos de Heinz (Figuera e Graça, 2016). O aumento na produção de corpúsculos de Heinz aumenta a fragilidade dos eritrócitos, pois essas células serão removidas pelos macrófagos no baço. Outro fator importante é a oxidação do íon heme e a metemoglobinemia associada resultando em um desvio à esquerda da curva de dissociação hemoglobina-oxigênio, diminuindo a capacidade de transporte de oxigênio no sangue e, por fim, diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos (Amagase et al., 2001).

3.1.2 Icterícia hepática

A icterícia hepática ocorre quando existe lesão hepática difusa grave, aguda ou crônica reduzindo a captação, conjugação e excreção da bilirrubina pelos hepatócitos (Barros, 2016). Como causas estão incluídas doenças hepáticas degenerativas, inflamatórias e neoplásicas.

3.1.2.1 Doenças metabólicas

Uma causa comum de icterícia hepática é a degeneração gordurosa denominada também como lipidose hepática felina (LHF) ou esteatose hepatocelular. Esta doença é caracterizada pelo acúmulo de triglicerídeos no citoplasma dos hepatócitos e ocorre com mais frequência em fêmeas obesas e estressadas nutricionalmente. O armazenamento e o transporte de triglicerídeos é uma função normalmente exercida pelo fígado; no entanto, quando o aporte excessivo de lipídio ou a captação excessiva ultrapassar a oxidação ou metabolização e eliminação pelos hepatócitos ocorre o acúmulo no parênquima (Barbero, 2006; Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016). O armazenamento ocorre na forma de glóbulos redondos de

tamanhos variáveis no citoplasma dos hepatócitos. Os ácidos graxos oriundos da alimentação ou do tecido adiposo são transportados para os hepatócitos para a esterificação em triglicerídeos. Posteriormente, estes são convertidos em colesterol ou fosfolipídios ou oxidados em corpos cetônicos. A liberação dos triglicerídeos requer ligação às lipoproteínas, e então são liberados para o plasma na forma de lipoproteínas de densidade muito baixa (em inglês, very low density lipoproteins – VLDL). O acúmulo de triglicerídeos é devido a qualquer alteração desse processo desde a entrada em forma de ácidos graxos à liberação associada às lipoproteínas (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016). Para que ocorra a síntese e exportação de VLDL nos hepatócitos são necessários energia e recursos, então alterações no suprimento de apoproteínas (principalmente a apoproteína B), fosfolipídios, colesterol ou ATP, como também distúrbios físicos nas organelas envolvidas na formação, montagem e secreção, podem inibir a síntese e liberação das lipoproteínas dos hepatócitos. E continuamente, os ácidos graxos são transportados aos hepatócitos, permitindo o acúmulo dos glóbulos de triglicerídeos no citoplasma dos hepatócitos (Cullen e Stalker, 2016).

Em gatos a lipidose pode ser multifatorial, porém mecanismos como o aumento da mobilização e captação de ácidos graxos não esterificados, a alteração na formação e liberação de VLDL e comprometimento da oxidação de ácidos graxos nos hepatócitos têm sido considerados. Os sinais clínicos mais frequentes são vômito, anorexia, fraqueza, perda de peso, icterícia e hepatomegalia (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016). O acúmulo de lipídeos nos hepatócitos causa disfunção hepática grave podendo evoluir para a morte do animal. Esta doença pode ocorrer por causas primárias ou secundárias a outras doenças, como na *diabetes mellitus* (Zawie e Garvey, 1984; Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016), pancreatite aguda e inflamações, como colangio-hepatites, enterites (Center et al., 1993; Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016), nefrites (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016) neoplasias (Center et al., 1993; Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016), hipertireoidismo (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016) e obstrução extra hepática do ducto biliar (Center et al., 1993). Animais que apresentam lipidose hepática podem ter anemia leve a

moderada, normocítica, normocrômica e não regenerativa, hipopotassemia e aumento da atividade das enzimas fosfatase alcalina sérica, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e gamaglutamiltransferase (Pypendop e Ilkiw, 2015).

Na *diabetes mellitus* ocorre hiperglicemia por falta na captação de glicose para as células, devido a deficiência de insulina ou pela resistência do receptor nas células teciduais, aumentando assim a lipólise dos tecidos adiposos e consequente aumento de ácidos graxos resultando em sobrecarga no fígado (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016). Quando ocorre lesões nos hepatócitos, o complexo processo de metabolização lipídica e secreção de VLDLs pode ser impedido em algumas das etapas, causando esteatose hepatocelular (Cullen e Stalker, 2016). Nas anemias, ocorre hipóxia nos hepatócitos, inviabilizando assim a síntese e o transporte de lipoproteínas devido a dependência do metabolismo oxidativo, ocasionando o acúmulo de triglicerídeos. Dessa forma, a esteatose hepática acontece com maior gravidade nas regiões centrolobular, desde que o suprimento adiposo e dietético de triglicerídeos seja suficiente (Cullen e Stalker, 2016).

Na histopatologia, os glóbulos de triglicerídeos podem ser visualizados na forma de microvacúolos ou macrovacúolos, que podem ou não deslocar o núcleo, dependendo do tamanho do glóbulo lipídico. Quando a lipidose é aguda, com predomínio de microvacúolos, o fígado aumenta levemente de volume e sem muita alteração na textura. Quando os hepatócitos apresentam macrovacúolos, o núcleo desloca para a periferia e os sinusoides e canálculos biliares são comprimidos. Quando ocorre difusamente e de forma grave, o fígado fica volumoso e amarelado, e secções deste podem boiar na água ou no fixador. A lipidose hepática tende a ser reversível, porém quando crônica tende a apresentar fibrose, acúmulo de pigmento biliar nos canálculos biliares e células de Kupffer e hiperplasia nodular como tentativa de regeneração (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016).

Essa doença também acontece quando o felino tem uma dieta desbalanceada por períodos longos, anorexia, inapetência, estresse, mudança de alimentação e alterações ambientais (Blanchard et al., 2002). Animais em sepse podem apresentar icterícia devido às endotoxinas liberadas pelas bactérias causando interferência na reversibilidade do fluxo biliar e levando à disfunção hepatocelular com alterações histológicas discretas. Ainda pouco estudado, 20% dos felinos com hipertireoidismo podem apresentar hiperbilirrubinemia com valores menores ou igual a 2,5mg/dL (Nelson e Couto, 2015).

Outra doença metabólica que cursa com acúmulo de substância no citoplasma dos hepatócitos e icterícia hepática é a degeneração por glicogênio, que tem como principal causa *diabetes mellitus*, embora a causa iatrogênica deve ser também considerada. O fígado fisiologicamente é responsável pela síntese, armazenamento e liberação da glicose, e o armazenamento de glicose ocorre na forma de glicogênio. Em casos de diabetes, ocorre hiperglicemia prolongada devido a uma falha na síntese ou liberação de insulina capacitada ou redução da sensibilidade na captação da insulina pelos tecidos ou deficiência nos receptores de insulina. O aumento de glicose de forma sistêmica resulta em aumento no aporte de glicose ao fígado pelo sangue portal sobrecarregando o processo de armazenamento de glicose em glicogênio e ocasionando acúmulo no parênquima hepático. Na histologia, este armazenamento é identificado pela visualização de múltiplos vacúolos não corados, mal delimitados no citoplasma dos hepatócitos. Geralmente não ocorre deslocamento do núcleo e há aumento dos hepatócitos e consequente compressão dos canalículos biliares. Esta alteração e a degeneração dos hepatócitos resultam em estase biliar e consequente icterícia (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016).

3.1.2.2 Doenças infecciosas

As doenças infecciosas podem causar hepatites e/ou colangio-hepatites, as quais podem determinar necrose e perda de hepatócitos com consequente icterícia hepática (Cullen e Stalker, 2016). A FIP é uma doença viral causada pelo coronavírus felino (FCoV), do gênero Alphacoronavirus e família Coronaviridae, esse agente possui dois patótipos biológicos, que

são o vírus da peritonite infecciosa felina (do Inglês, *feline infectious peritonitis virus*, FIPV) e coronavírus entérico felino (do Inglês, *feline enteric coronavirus*, FECV) (Uzal et al., 2016). Essa doença viral é a mais letal e importante para os gatos e acomete felinos domésticos e selvagens (Dean et al., 2003). As várias estirpes desse vírus possuem virulências diferentes. Pode ocorrer infecção entérica assintomática e *status* de portador saudável ao longo da vida, ou ocorrer infecção entérica sintomática com infecção sistêmica virulenta, manifestada como FIP. Esta possui prevalência baixa, acometendo principalmente gatos jovens e não castrados, porém o vírus FCoV é onipresente nos gatos. Alguns gatos apresentam infecção persistente sem sinais clínicos; no entanto, continuam eliminando o vírus FECV pelas fezes, ocasionando transmissão fecal-oral em outros gatos. Para que ocorra a FIP é necessário que o vírus tenha a capacidade de se replicar no interior dos monócitos do hospedeiro. A replicação do FIPV ocorre nos macrófagos do epitélio intestinal, os quais são transportados para os linfonodos regionais e assim disseminando para os demais órgãos do hospedeiro. A mutação e a transformação do FECV em FIPV pode ocorrer nos macrófagos, porém esta hipótese ainda não foi totalmente elucidada. Notadamente, essa doença não tem uma incidência maior quando o animal é infectado pelo vírus da leucemia felina ou pelo vírus da imunodeficiência felina (do Inglês, *feline immunodeficiency virus*, FIV), porém em animais com FIV, o FCoV se replica 10 a 100 vezes mais nos macrófagos, aumentando assim a probabilidade de mutações espontâneas.

Essa doença apresenta duas formas: a efusiva e a não efusiva. Na forma efusiva os animais apresentam distensão abdominal grave, exsudação pleural (25% dos casos), dispneia, grande quantidade de exsudato abdominal, que geralmente é viscoso, límpido a amarelo-pálido a amarelo-escuro podendo conter quantidade variável de fibrina. As superfícies das serosas dos órgãos podem ter depósito de fibrina dando aspecto granular ao órgão e ocorrer aderência nos órgãos abdominais.

Podem ocorrer focos de necrose, placas elevadas e infiltrações celulares que variam de tamanho na serosa, se estendendo para o parênquima dos órgãos abdominais. Frequentemente ocorre espessamento do mesentério e o omento pode se tornar uma massa com aderência nos órgãos abdominais. É comum observar nódulos milimétricos brancos e firmes sobre a pleura e menos frequente fibrina. O parênquima dos lobos pulmonares pode estar vermelho-escuro e emborrachado. Pode ocorrer linfadenomegalia dos linfonodos abdominais e torácicos, consequente de linfadenite.

Na FIP não efusiva, os gatos apresentam doença ocular, distúrbios do sistema nervoso central, como ataxia, paraparesia, inclinação da cabeça, paralisia nervosa específica, nistagmo e alterações comportamentais. Além disso, pode ocorrer insuficiência renal, hepática ou pancreática e diarreia devido a colite ulcerativa. A peritonite ocorre na maioria dos gatos, porém não é muito comum na forma não efusiva. Na histopatologia, há vasculite e perivasculite (com predomínio de flebite) predominantemente por histiócitos, porém pode haver quantidade variável de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos que se acumulam ao redor dos vasos sanguíneos acometidos. Ocorre espessamento do endotélio dos vasos (endotélio reativo), necrose vascular, trombose e infarto. Posteriormente, progride para fibroplasia ou fibrose da adventícia dos vasos, geralmente com menor quantidade de infiltrado inflamatório. Na cápsula dos órgãos abdominais, omento e mesentério, ocorre proliferação das células mesoteliais, acúmulo de fibrina, necrose, proliferação de fibroblastos, infiltrado por neutrófilos e células mononucleares que variam de leve a acentuado de acordo com a fase e a gravidade da doença. A lesão vascular é intensa (resultado de reação de hipersensibilidade) e caracterizada histologicamente por infiltrado inflamatório na cápsula dos órgãos incluindo rins, fígado, pulmão e pâncreas onde eventualmente se estendem para o parênquima, causando nefrite intersticial linfoplasmocitária multifocal acentuada, lesões pulmonares focais ou pneumonia intersticial difusa, frequentemente com maior intensidade próximo a pleura visceral. O diagnóstico é realizado pela histopatologia e a imuno-histoquímica como teste auxiliar para confirmar a infecção pelo FIPV (Uzal et al., 2016).

3.1.2.3 Doenças neoplásicas

O linfoma é uma neoplasia de linfócitos que se origina externamente à medula óssea, principalmente nos linfonodos. Em órgãos extranodais, seu surgimento é menos comum, porém pode ocorrer em linfócitos localizados em folículos ou agregados linfoides do baço, sistema gastrointestinal, tonsilas, timo, pele, mucosa nasal entre outros tecidos. Na medicina humana os linfomas são divididos entre Hodgkin e não-Hodgkin (Valli et al., 2016). Contudo, em animais domésticos, a maioria dos linfomas se assemelham ao tipo não-Hodgkin nos humanos, apesar de já terem sido relatados casos de linfomas do tipo Hodgkin em gatos (Holt et al., 2006; Walton e Hendrick, 2001; Yoshino et al., 2017).

O linfoma é uma das neoplasias mais comuns em gatos e a classificação dos linfomas é realizada normalmente com base na localização anatômica. Os locais mais comuns de ocorrência do linfoma nessa espécie são mediastinal, entérico e multicêntrico (Valli et al., 2017). Os tipos multicêntrico, mediastinal, cutâneo, gastrointestinal, extranodal e relacionado ao sistema nervoso central são os principais linfomas. É possível sugerir quadros de linfoma por diagnóstico clínico, achados ultrassonográficos, macroscópicos, juntamente com citologia e histopatologia. Para confirmar o tipo de linfócitos em algumas classificações de linfoma é necessária a imunofenotipagem/ imuno-histoquímica. Clinicamente, suspeita-se de linfoma quando o animal apresenta aumento de volume nos linfonodos ou outros órgãos, como baço e fígado. Cada tipo de linfoma pode apresentar diferentes manifestações de comportamentos clínicos no animal assim como grande variedade de características morfológicas. O quadro clínico de um animal com linfoma pode variar desde letargia, perda de peso, anorexia a manifestações de tosse, dispneia, vômito, diarreia, nódulos cutâneos e placas, paralisia ou convulsão, cujos sinais são dependentes do órgão ou sistema primário acometido pelo linfoma. Foi comprovado que, raramente um linfoma com origem em um

sistema permanece neste mesmo sistema ao longo de todo o decorrer da doença. A histopatologia do linfoma é caracterizada pelos padrões morfológicos celulares dos órgãos linfoides, que inclui tamanhos das células (pequena, intermediária ou grande), intensidade, citopatologia morfológica e fenotipagem (Valli et al., 2016).

Aproximadamente 30% das neoplasias em gatos são linfomas e a doença pode estar diretamente relacionada a infecção pelo FeLV. Este vírus possui diversos subgrupos e FeLV-A, FeLV-B e FeLV-C são os mais importantes. Apenas o FeLV-A é contagioso e transmitido horizontalmente. Dos gatos infectados com o vírus da leucemia felina, aproximadamente 15% também são positivos para o FIV, porém não é um vírus tão propenso ou infeccioso a ponto de causar linfoma, apresentando apenas um papel indireto na causa. A incidência de linfoma associado ao FIV é considerada baixa (Valli et al., 2016). Tipicamente, os linfomas de célula do tipo B são aqueles ligados ao FIV (Valli et al., 2016; Valli et al., 2017).

Os linfomas associados ao FeLV são normalmente multicêntricos ou mediastinais em gatos jovens (Valli et al., 2017). O linfoma multicêntrico é também um tipo comum de linfoma em gatos, e em 70% dos casos os animais são positivos para FeLV. Órgãos internos como rins e fígado são os mais acometidos na maioria dos casos. Sinais clínicos dependem dos órgãos acometidos (Valli et al., 2016).

No estudo de Cristo et al. (2019); de 53 gatos com linfoma, 30 foram positivos para FeLV pela imuno-histoquímica (56,6%). De 23 casos de linfoma multicêntrico, 13 (56,52%) foram positivos para FeLV. Em três gatos com linfoma hepático, um apresentou resultado positivo para FeLV (33,33%), concluindo que o número de linfomas causados pelo vírus da leucemia felina foi relevante.

O fígado é um local favorável para lesões metastáticas, que em muitas vezes sobrepõe as neoplasias hepáticas primárias. Linfomas podem produzir massas teciduais sólidas (primárias ou metastáticas) no fígado ou ter distribuição difusa. O linfoma no fígado é comum, principalmente quando o baço está envolvido e eventualmente o fígado pode ser o primeiro ou o principal local de acometimento. Essa doença é mais visível nos espaços portais, o tecido conjuntivo ao redor das veias centrais pode ser invadido, e

durante o curso da doença os sinusoides são afetados. Os hepatócitos podem ser atingidos pelo linfoma do tipo hepatocitotrópico, que é uma variante do linfoma de células T (CD3+, CD11d-). Um aumento de volume no fígado pode ocorrer também em decorrência de infiltração difusa do fígado por células neoplásicas mieloides e leucemia de mastócitos, sendo importantes para o diagnóstico diferencial (Cullen e Stalker, 2017).

No linfoma, as células neoplásicas podem ser encontradas no sangue periférico, sendo considerada leucemia secundária ou linfoma leucêmico. Para que a leucemia esteja presente, o linfoma também deve estar localizado na medula óssea ou no baço. Quando os linfócitos neoplásicos com origem na medula linfomatososa ganham a circulação, esse processo resulta no linfoma medular, lesão que ocorre no estágio terminal do linfoma e tem aspecto morfológico sem diferenciação das lesões de leucemia linfóide (Fighera e Graça, 2016). Aproximadamente menos de 20% de todos os linfomas em animais são leucêmicos (Valli et al., 2017). É comum observar linfopenia associadas aos linfomas e essa característica é mais comum que linfocitose. A linfocitose é pouco frequente em gatos e ocorre em aproximadamente 20% dos casos. Entretanto, em gatos com linfomas de grandes linfócitos T granulares, linfocitose é vista em 80% dos casos (Fighera e Graça, 2016).

Leucemias mieloides se originam de precursores mieloides como granulócitos, eritrócitos, monócitos, megacariócitos ou mastócitos no interior da medula óssea e são doenças consideradas progressivas. A diferenciação entre leucemia mieloide e leucemia linfóide é realizada pelo uso de marcadores celulares, morfologia da célula e distribuição nos tecidos. As diferentes classificações de leucemias têm diferentes prognósticos e respostas a quimioterapia. O diagnóstico de uma neoplasia mieloide é complexo, requer avaliação detalhada do histórico clínico e das características morfológicas das amostras de medula óssea e de sangue. A partir dessa avaliação, a leucemia mieloide pode ser enquadrar em três

categorias principais: síndromes mielodisplásicas (SMD), distúrbios mieloproliferativos crônicos (DMC) e leucemias mieloides agudas (LMA). As leucemias mieloides tem como patogênese a proliferação de células hematopoéticas e liberação de células neoplasias no sangue, infiltração no fígado, baço, linfonodos, entre outros tecidos, além da diminuição da hematopoese normal (Valli et al., 2017).

3.1.3 Icterícia pós-hepática

A icterícia pós-hepática ocorre pela redução do fluxo para os ductos biliares extrahepáticos ou colestase por obstrução com impedimento do fluxo para o colédoco. As causas mais relevantes em felinos são as colangites causadas por parasitas ou bactérias, colelitíases e neoplasias. Estes processos comprimem os ductos ou causam processos inflamatórios ou reparatórios que resultam em fibrose obstruindo os ductos (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016).

3.1.3.1 Doenças parasitárias

O parasita mais comum associado a colangites ou colangio-hepatites e icterícia pós-hepática é o *Platynosomum fastosum*, pertencente ao filo Platyhelminthes, classe Trematoda e família Dicrocoeliidae. Popularmente, a condição é também conhecida como fascíola hepática dos gatos ou intoxicação por lagartos (Taylor et al., 2017). A distribuição geográfica inclui América do Sul, Central e América do Norte, Ilhas do Pacífico, África, Ásia e Oceania (Basu e Charles, 2014). As espécies *Platynosomum fastosum*, *P. illiciens* e *P. concinnum* são sinônimas e todas habitam o fígado dos animais parasitados (Maldonado, 1945). Existem estudos que descrevem o parasitismo por *Platynosomum fastosum* em outras espécies animais, como orangotangos (*Pongo pygmaeus*) na Indonésia (Warren et al., 1998), sagui-de-tufos-brancos (*Callithrix jacchus*) no Brasil (Sousa et al., 2008) e no mangusto-de-java asiático (*Herpestes javanicus*) no Vietnã (Ha, 1990).

No ciclo evolutivo do gênero *Platynosomum*, os caramujos (*Littorina littorea*), lesmas (*Gastropoda*), bicho-de-conta (*Oniscidea*) e tatuzinhos terrestres (*Armadillidium vulgare*) são os hospedeiros intermediários. Como hospedeiros paratênicos obrigatórios existem os lagartos, lagartixas, camaleão ou sapo que ingerem os hospedeiros intermediários. Os felinos

são os hospedeiros definitivos, os quais adquirem o parasita ao se alimentarem de largatixas ou outros hospedeiros paratênicos contendo as metacercárias. A forma adulta é lanceolada e mede 4-8 mm de comprimento e 1,5 a 2,5 mm de largura. Microscopicamente, seus ovos são castanhos, ovais, têm cápsula espessa e são operculados, medindo aproximadamente 34-50 por 23-35 μm (Taylor et al., 2017). Os parasitas adultos ao atingir o fígado via colédoco, reside nos ductos biliares e vesícula biliar. Os ovos são liberados na bile e posteriormente nas fezes dos gatos cerca de 8 a 13 semanas após o parasita adulto se localizar nas vias biliares (Cullen e Stlaker, 2016).

A platinossomose é uma doença progressiva e crônica (Headley et al., 2012). O quadro apresentado pela platinossomose na maioria dos casos é subclínico; no entanto, em grandes infecções pelo parasita pode-se perceber anorexia, vômito, letargia, icterícia e morte. Macroscopicamente, os fígados acometidos acentuadamente estão aumentados, friáveis e podem ou não ter estase biliar. A vesícula biliar fica distendida, assim como os ductos biliares comuns, ducto cístico e os ductos intra-hepáticos os quais tem dilatação e hiperplasia.

Na histopatologia pode haver graus variados de colangite crônica, colangiohepatite fibrosante e colecistite associada a infiltrado por linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos em alguns casos, além de ovos do trematódeo no interior ou ao redor dos ductos (Cullen e Stlaker, 2016). Além disso, *P. fastosum* foi descrito em associação com lesões pré-neoplásicas em ductos intra-hepáticos e colangiocarcinoma (Andrade et al., 2012).

A maioria das infecções em gatos são subclínicas, infecções intensas podem causar sinais clínicos severos e morte (Cullen e Stlaker, 2016). De acordo com o relato de Vieira et al. (2009), é pouco provável que todos os sinais clínicos apresentados por animais parasitados são apenas relacionados ao *P. fastosum*, porém esta infecção pode contribuir para uma piora clínica do gato.

3.1.3.2 Doenças infecciosas (colangites)

As infecções das vias biliares de gatos podem ser causadas por bactérias como a *Escherichia coli*, a mais comum (Cullen e Stlaker, 2016), além de vírus (FIV e/ou FeVL) (Argenta et al., 2018), parasita trematódeo (ver item 3.1.3.1), insuficiência renal (síndrome nefrótica), protozoários e colelitíase. Estas infecções resultam em colangite ou colangio-hepatite, e frequentemente determinam insuficiência hepática.

Geralmente as inflamações nos ductos biliares podem se estender para o parênquima hepático circunjacente.

Essa doença é classificada em três formas, de acordo com o aspecto histológico das lesões, incluindo colangite/colangio-hepatite supurativa, colangite/colangio-hepatite não supurativa crônica progressiva e a cirrose biliar ou colangite esclerosante (Barros, 2016).

A colangite/colangio-hepatite supurativa é relativamente comum em gatos, sendo considerada a segunda doença hepatobiliar mais comum após a lipidose hepática. Geralmente ocorre uma inflamação aguda do sistema biliar por bactérias ascendentes, especialmente da microbiota intestinal como *Escherichia coli* (mais frequente), porém, há também relatos de infecção por bacteroides, *Klebsiella*, *Streptococcus* hemolítico e clostrídios. Na cidade de Tóquio, Japão, foi realizado um estudo para determinar a incidência de doenças hepáticas em felinos, no qual o resultado mais frequente foi a colangio-hepatite neutrofílica (23,9%) seguida pela colangio-hepatite linfocitária (14,1%) e a hepatite crônica (5,6%) (Hirose et al., 2014). Em outro estudo na cidade de Minnesota, nos Estados Unidos da América, 60% dos gatos foram acometidos por colangio-hepatite linfoplasmocitária, 24% colangio-hepatite neutrofílica e em 16% o infiltrado era misto, constituído por neutrófilos, linfócitos e plasmócitos.

Na fase aguda, observa-se edema e infiltrados neutrofílico portal, inflamação e degeneração dos ductos biliares com infiltrado inflamatório por neutrófilos no lúmen dos ductos e migrando pelo epitélio ductular. Este infiltrado inflamatório pode se estender para os lóbulos hepáticos e ocasionar necrose hepatocelular periportal evoluindo para colangio-hepatite. Podem ocorrer também áreas de formação de abscessos. No estágio subagudo, pode ocorrer colangio-hepatite mista com infiltrado

neutrofílico e linfoplasmocitário infiltrando-se nas regiões portais associado a proliferação de ductos biliares, degeneração epitelial biliar e vários graus de fibrose periportal e em ponte. Em um estágio mais crônico observa-se fibrose periportal concêntrica e a formação de pseudolóbulos. A colangite linfocitária ou hepatite portal linfocitária ou colangite/colangio-hepatite não supurativa é uma doença lentamente progressiva, que tem como característica infiltrados linfocitários portais com graus variáveis de proliferação de ductos biliares (com epiteliotropismo de linfócitos) e/ou fibrose portal e em ponte (Cullen e Stlaker, 2016). A colangite esclerosante tem sido relacionada com causas infecciosas e imunomediadas, principalmente por bactérias ascendentes da microbiota do sistema alimentar. Esses microrganismos invadem o sistema hepatobiliar levando a inflamação peribiliar e fibrose hepática. É comum observar proliferação de ductos biliares e colestase intra-hepática (Barros, 2016).

As colangites ou colangio-hepatites podem causar áreas de obstrução ductal e a retenção de pigmentos biliares resultando em icterícia, quando a lesão no fígado for extensa (Cullen e Stlaker, 2016). Esta condição foi relatada em um felino fêmea, sem raça definida, de quatro anos de idade. Neste animal foi realizada uma colédocoduodenostomia devido a obstrução do ducto biliar causada por colangite neutrofilica com icterícia. Além da icterícia, os sinais clínicos deste gato foram inespecíficos, como vômito, anorexia, perda de peso e diarreia (Stangherlin et al., 2019). Em outro relato, gatos foram diagnosticados com icterícia em consequência de cirrose biliar associada à ectasia do ducto cístico e desvios porto-sistêmico extrahepático. Nestes animais, a histopatologia hepática revelou fibrose periportal acentuada, dissecante e em ponte, com a formação de pseudolóbulos, associada a infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, proliferação e distensão acentuada dos ductos biliares periportais, dilatação de vasos linfáticos dos espaços-porta, retenção biliar hepatocelular, canalicular e ductal (colestase). Além disso, infiltrado por células

mononucleares, restos celulares, fibrina e bile na luz dos ductos biliares. Cocos grampositivos foram visualizados na luz dos ductos biliares associados a inflamação pela técnica de coloração especial de Brown-Hopps. Havia também hiperplasia do epitélio de revestimento da mucosa do ducto cístico com a formação de projeções digitiformes que se orientavam para a luz dessa estrutura tubular (Ilha et al., 2004).

Em um estudo realizado na região metropolitana de Porto Alegre, a colangiohepatite linfocitária foi diagnosticada em 68,7% dos felinos, a neutrofilica em 21,9% e a esclerosante em 9,4%. Por meio de testes imunohistoquímicos, marcação positiva para antígenos virais em gatos com colângio-hepatite linfocitária foi obtida, com frequência de 68,2% para FIV, 40,9% para FeLV e 31,8% para ambos os retrovírus. Na colângio-hepatite neutrofilica, foram obtidos 85,7% positivos para FIV, 57,1% para FeLV e 42,8% para os dois retrovírus. Na colângio-hepatite esclerosante, 100% dos casos tiveram marcação positiva para FeLV, 33,3% para FIV e 33,3% para ambos. Imunomarcação positiva para *E. coli* foi obtida em 27,3% dos casos com colângio-hepatite linfocitária, 28,6% com colângio-hepatite neutrofilica e em 33,3% com colângio-hepatite esclerosante. Foi realizado exame bacteriológico, e os microorganismos mais frequentemente isolados foram *E. coli*, *Enterococcus* spp. e *Klebsiella pneumoniae* (Argenta et al., 2018). Os gatos têm uma particularidade anatômica, em que os ductos biliares e pancreáticos possuem anastomose ao desembocar no duodeno, dessa forma podendo ocorrer inflamação comum entre esses órgãos, chamada de tríade felina (Cullen e Stlaker, 2016). O *Helicobacter* spp. foi sugerido como causador da colangio-hepatite e/ou tríade felina, porém ainda não há comprovação (Greiter-Wilke et al., 2006).

A tríade felina é uma doença inflamatória do pâncreas, sistema biliar e intestino que ocorrem em conjunto. Essa combinação de inflamação do pâncreas, trato biliar e intestino pode ainda estar associada com lipidose hepática e nefrite crônica (Simpson, 2015). Em um estudo, foi relatada associação de colangio-hepatite felina ou colangite com pancreatite e doença intestinal inflamatória em 39% dos gatos avaliados (Weiss et al., 1996). Essa doença inflamatória pode acometer gatos e estes não apresentarem sinais clínicos, pois a inflamação pode ocorrer de forma mais

branda e acometendo apenas um dos três órgãos (sistema biliar, intestino e pâncreas). Quando apresentam sinais clínicos, a inflamação está ocorrendo nos três órgãos; entretanto, a gravidade clínica dependerá da intensidade das lesões inflamatórias nestes órgãos (Fragkou et al., 2016).

A pancreatite felina é uma doença inflamatória do pâncreas exócrino e de acordo com os achados histopatológicos são classificadas em aguda e crônica (Williams, 1996; Washabau, 2013). Em um estudo, de acordo com os achados histopatológicos em pâncreas de gatos, foram caracterizadas a necrose pancreática aguda (80%) e pancreatite supurativa (20%). Os animais apresentaram idade que variava de 3 semanas a 16 anos e a maior parte da raça dos animais foi doméstica de pêlo curto, porém os da raça Siamês estavam bem representados. Esses animais apresentavam obesidade (28%) e abaixo do peso (57%), doença aguda (38%) e em 62% notaram anorexia, perda de peso e letargia, seguidos por deterioração aguda, desenvolvimento de choque e estado moribundo, mesmo sendo realizado fluidoterapia. Os sinais clínicos observados mais comuns foram a letargia grave (100%), apetite reduzido (97%), desidratação (92%) e hipotermia (68%). Os gatos diagnosticados com necrose pancreática aguda tiveram hiperglicemias (64%), glicosúria (60%) e cetonúria (20%) e nos gatos com pancreatite supurativa observaram hipoglicemia (75%) (Hill e Van Winkle, 1993). Em 2007, foi realizado outro estudo a fim de caracterizar a distribuição e as lesões histológicas da pancreatite felina. Como também de acordo com a literatura humana e veterinária foi realizado um sistema de graduação da pancreatite aguda e crônica a fim de avaliar a gravidade da doença. Na pancreatite crônica (60%) notou-se a fibrose como lesão mais evidente do que lesões inflamatórias, assim como ocorre nos humanos. Na pancreatite aguda (15,7%) observou inflamação neutrofílica associada a edema intersticial e necrose de gordura mesentérica (De Cock et al., 2007).

A obstrução biliar extra-hepática está associada a neoplasias, como adenocarcinoma biliar ou pancreático (27,3%) e mais comumente observada no complexo de doenças inflamatórias (68,2%), como pancreatite, colangio-hepatite, colelitíase e colecistite. Nestes casos há sinais clínicos de icterícia, anorexia, letargia, perda de peso e vômitos. A mortalidade é alta nesses animais tanto para doença neoplásica (100%) como em doenças não neoplásicas (40%), e as complicações geralmente são recorrência de colangio-hepatite com obstrução biliar e perda de peso crônica (Mayhew et al., 2002). A doença intestinal inflamatória pode ocorrer em todo o intestino (duodeno, jejuno e íleo) e tem variação de acordo com sua gravidade. Dependendo do tipo de célula predominante é classificada em linfocitária, plasmocitária ou linfoplasmocitária (Fragkou et al., 2016). Essa doença tem curso clínico cíclico com crises acentuadas e por vezes remissão espontânea, podendo ter correlação com dieta inadequada, exposição a patógenos intestinais e administração de fármacos (Jergens, 2012). Em um estudo, notou-se associação de colangite e pancreatite em 67,5% dos gatos e tríade somente em 20% dos gatos. Macroscopicamente, observa-se linfadenomegalia mesentérica (68,7%) e parede intestinal difusamente aumentada e firme (43,7%). Histologicamente, há infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e histiocitário, neutrófilos (5%) e eosinófilos ocasionais, além de aumento proeminente de linfócitos intra-epiteliais e com menor frequência de leucócitos intra-epiteliais (Fragkou et al., 2016). O método mais adequado para o diagnóstico é a histopatologia (biopsia), porém exames complementares, como ultrassonografia abdominal, atividades das enzimas hepáticas aumentadas, sorologias especializadas (por exemplo, aumento da imunorreatividade da lipase pancreática felina [fPLI] ou tiroxina [T4], ácidos biliares anormais) podem auxiliar no diagnóstico (Jergens, 2012).

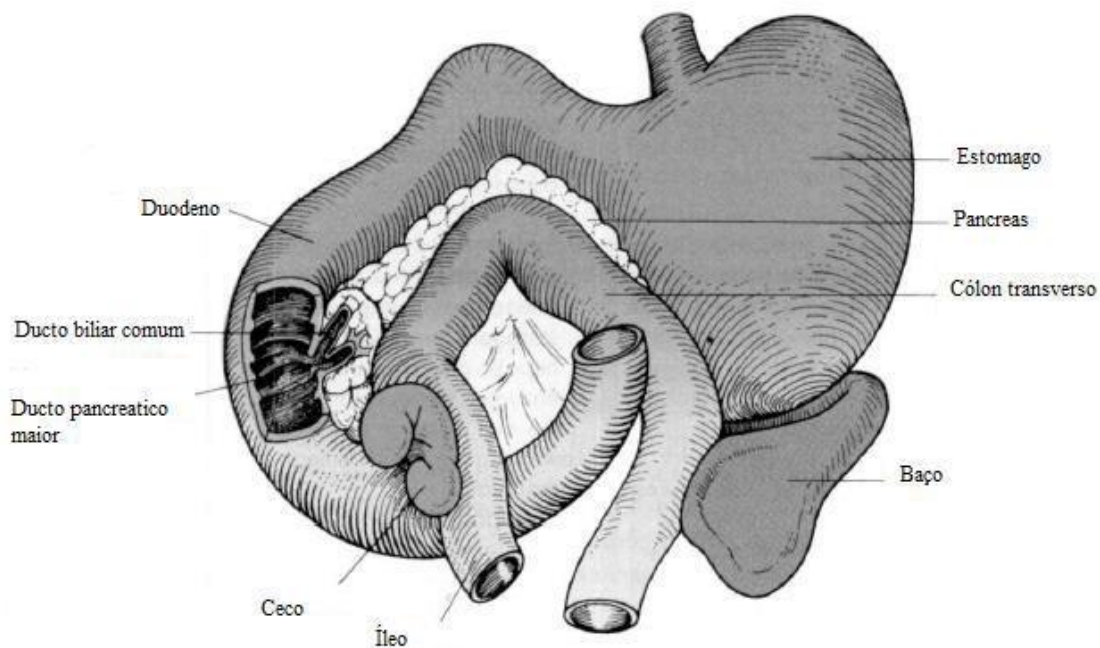


Figura 1. Relação anatômica entre pâncreas, sistema biliar e o duodeno no gato (Adaptado de Watson e Bunch, 2009).

3.1.2.3 Doenças neoplásicas hepáticas primárias

As neoplasias hepáticas mais comuns em gatos são de origem epitelial (87%) em comparação com as não epiteliais (13%). Os tumores epiteliais mais frequentes são de origem biliar intra-hepática (53%), origem hepatocelular (19%), de ductos biliares extra-hepáticos (11%) e adenocarcinomas da vesícula biliar (4%) (Patnaik et al., 2005). O colangiocarcinoma é a neoplasia hepática mais frequente (Cullen e Popp, 2002), com prevalência de 1,5% a 2,3% (Patnaik et al., 2005). Em relação a raça, atualmente não existem estudos que indicam predileção de raça em gatos (Cullen e Popp, 2002).

Macroscopicamente, as formações neoplásicas primárias do fígado são múltiplas, firmes, bege-pálidas, com quantidade variável de estroma e com aparência umbilicada. Em felinos, quase sempre os nódulos são múltiplos ou difusos, e apesar desta característica, não é comum o aumento acentuado do fígado. Quando ocorre aumento acentuado do fígado, geralmente o formato do órgão é mantido. As áreas centrais deprimidas

(umbilicadas), caracterizam-se histologicamente por necrose ou colapso associado a cavitação de vasos tumorais nas regiões centrais dos nódulos tumorais. Ocorre com mais frequência metástase linfática intra-hepática e pode ocorrer de forma multicêntrica, porém as hematogênicas são raras. Em gatos, excepcionalmente, ocorre invasão da cápsula hepática e a implantação no peritônio (Cullen e Stalker, 2016).

Na histopatologia, essa neoplasia tem um padrão de crescimento altamente invasivo, formam ductos e ácinos, e por vezes, pode-se notar formações papilares dentro do lúmen dos ductos neoplásicos. As células são cúbicas ou colunares, com pequena quantidade de citoplasma claro ou levemente granular. Os núcleos são pequenos e razoavelmente uniformes, e os nucléolos não são proeminentes. Podem-se encontrar numerosas figuras mitoses. Os túbulos não contêm bile, porém em alguns casos, as células são bem diferenciadas e pode-se encontrar mucina. Os componentes epiteliais são separados por estroma fibroso de tecido conjuntivo, que pode ter deposição abundante de colágeno, conferindo ao tumor uma textura firme. Nos colangiocarcinomas pouco diferenciados, predominam células pleomórficas a anaplásicas. Não é incomum encontrar áreas de células pouco diferenciadas dentro de uma massa predominantemente bem diferenciada (Cullen e Popp, 2002; Ochoa et al., 2012; Cullen e Stalker, 2016).

O adenoma de vesícula biliar é uma neoplasia benigna do epitélio biliar e é raro em todas as espécies, porém é frequentemente encontrada em bovinos nos matadouros. Os sinais clínicos mais comuns em gatos são fraqueza, distensão abdominal e anorexia. Essa neoplasia pode obstruir a saída da bile e causar icterícia, porém isso ainda não foi relatado. O adenoma se estende para o lúmen da vesícula, devido a formações papilares que podem distender o órgão, porém não alteram a serosa do mesmo. Macroscopicamente, as formações são papilares ou pedunculadas e ligadas à porção fúndica da vesícula biliar por uma haste espessa. As massas são amarelas a vermelhas ou cinzas. Frequentemente, são firmes, com uma superfície rugosa contendo numerosas dobras ou espaços císticos. Essa neoplasia é denominada como adenoma colangiocelular extra-hepático e com características histológicas semelhantes ao adenoma

colangiocelular intra-hepático. As células de revestimento dos ácinos são de células colunares típicas do epitélio da vesícula biliar normal, podendo conter mucina apical abundante, e os núcleos são basais e as figuras mitóticas são raras. O adenoma colangiocelular geralmente é formado por estruturas císticas pequenas e alinhadas com apenas uma camada de epitélio biliar bem diferenciado e quantidade moderada de estroma intermediário. Os túbulos podem ter lúmen estreito. As células epiteliais biliares são cúbicas ou achatadas apresentando quantidade moderada de citoplasma eosinofílico fracamente corado. Os núcleos são redondos a ovais, vesiculares e orientados centralmente. Os nucléolos são pequenos ou pouco proeminentes. Normalmente sem figuras mitóticas. Os hepatócitos geralmente estão comprimidos nas margens, mas não são encontrados entre os túbulos (Cullen e Popp, 2002).

Os adenomas pancreáticos exócrinos são raros, porém já foram relatados em cães, gatos e bovinos. Esta neoplasia tem crescimento expansivo levando a compressão do parênquima adjacente e geralmente, o neoplasma é envolto por uma cápsula fibrosa delgada. O padrão histológico desse tumor é tubular ou raramente acinar. Quando tubular, sendo derivado do epitélio ductal, apresentam espaços císticos pequenos ou grandes com revestimento de células epiteliais cúbicas ou colunares e contendo ou não mucina, e as mitoses são raras. A associação entre *diabetes mellitus* em gatos e atrofia exócrina por compressão do parênquima adjacente consequente de lesões císticas pancreáticas compatíveis com cistadenoma foi descrita (Jubb e Stent, 2016).

3.1.2.4 Outras doenças hepáticas

A colelitíase é também determinante para a ocorrência de icterícia pós – hepática. Os cálculos biliares formados na vesícula biliar, geralmente são compostos de colesterol, pigmentos biliares, sais de ácidos biliares, sais de cálcio e matriz proteica. Estes cálculos biliares podem ser únicos

e/ou múltiplos ou até centenas. Estes se alojam e obstruem os ductos biliares causando a icterícia.

A patogênese na formação dos cálculos ainda é incerta, porém já foi relacionada com colecistite crônica leve e a distúrbios das atividades reabsortivas da vesícula biliar, em que os sais biliares são removidos mais rapidamente do que os demais compostos, formando os cálculos. Quando estes cálculos são grandes, comprimem a mucosa levando a necrose e ulceração, como também dilatações nos ductos biliares e divertículos saculares da vesícula biliar. Raramente, cálculos biliares são causas de obstrução biliar, geralmente essa obstrução é causada por colangites e colecistites, devido a restos celulares e constituintes biliares, parasitas ou estenose cicatricial dos ductos. A obstrução biliar irá depender do local e duração da obstrução. Quando ocorre o envolvimento do ducto principal, conseqüentemente, haverá icterícia, dilatação cilíndrica progressiva do ducto, como também proliferação dos ductos interlobulares, colangite e infiltrado inflamatório nas tríades portais, devido à irritação química dos ácidos biliares. As infecções bacterianas secundárias, podem ser agudas e purulentas; no entanto, nesses casos pode haver dificuldade no cultivo e isolamento dessas bactérias (Cullen e Stalker, 2016).

Sinais clínicos como icterícia, vômito e anorexia foram relatados em um gato fêmea, de 7 anos de idade, com obstrução do ducto biliar comum por colelitíase, juntamente com pancreatite e colangio-hepatite (Iwamoto et al., 2014). Raramente pode ocorrer, a pancreatolitíase, que são concreções que se formam no ducto pancreático. Os cálculos podem ser duros, brancos, pequenos e numerosos, geralmente parecendo grãos de areia, e são compostos principalmente de carbonatos e fosfatos de cálcio e magnésio. Geralmente são consequência de inflamação nos ductos, podem ser achados incidentais e raramente causam obstrução completa do ducto (Cullen e Stalker, 2016).

Abscessos hepáticos de origem biliar podem ocorrer em animais, e são geralmente causados por enterobactérias, como causa ascendente de colangio-hepatite fulminante, podendo ser fatal após um curso rápido. Os abscessos pancreáticos são bolsas de exsudato purulento e detritos necróticos no pâncreas ou tecidos adjacentes, podem ocorrer por infecção

secundária do parênquima necrótico ou, menos frequentemente, de um pseudocisto. Podem também, advir de infecções vizinhas, como na peritonite séptica. Mais comum que os abscessos pancreáticos, são os pseudocistos, que correspondem a bolsas flutuantes intrapancreáticas ou peripancreáticas de secreções de enzimas pancreáticas, detritos necróticos, exsudatos inflamatórios e sangue. Podem ser causadas por sequelas de necrose pancreática aguda ou crônica e se desenvolver em dias a semanas após o início da necrose pancreática. A inflamação e/ou necrose do ducto pancreático e/ou oclusão podem causar rupturas desta estrutura, contribuindo para o desenvolvimento do pseudocisto pancreático. Estes podem ser solitários e uniloculares e podem atingir 10 cm de diâmetro, a parede é formada inicialmente por tecido de granulação com evolução para tecido fibroso maduro, com ausência de revestimento epitelial (Cullen e Stalker, 2016).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostras

Os felinos domésticos (*Felis catus*) com icterícia foram obtidos por meio de um estudo retrospectivo e prospectivo, no setor de Patologia Veterinária do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária (DCCV), da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG (n= 31) e do Setor de Patologia Animal da Universidade Federal do Piauí – UFPI (n= 13), totalizando 44 gatos. O período de amostragem compreendeu o período de junho de 2014 a dezembro de 2019. O critério de inclusão dos animais foi a constatação de icterícia no exame macroscópico, independente da intensidade.

4.2 Macroscopia e histopatologia

Os exames post mortem foram realizados em todos os 44 felinos domésticos. Os procedimentos deste estudo, em relação ao consentimento

do proprietário para a realização do exame post mortem, foram realizados de acordo com as recomendações do Comitê de Ética da UFMG (Protocolo 61/2017). Foram coletadas amostras de fígado, rins, linfonodos, baço, medula óssea e outros órgãos que apresentavam alterações durante a necropsia. As amostras foram fixadas em formalina tamponada neutra a 10% por 48 a 52 horas para avaliação histológica. Após a clivagem, os tecidos foram desidratados em séries crescentes de etanol, diafanizados em xileno e incluídos em parafina para obter secções de 4,0 µm. Estas foram coradas rotineiramente por hematoxilina e eosina (HE) (Luna) (1968) e examinadas em microscópio de luz branca.

A coloração por *Giemsa* do baço (10/10 gatos), fígado e medula óssea (2/10 gatos) foi realizada para a visualização de agentes hemotrópicos nas hemácias. Este exame foi realizado particularmente para os animais com lesões sugestivas à necropsia de icterícia pré-hepática.

4.3 Extração de DNA pelo método sílica

O método de extração de DNA foi executado com a finalidade de obter amostras de DNA de fígado, rins, linfonodos e baço. Este método foi baseado no uso de sílica e iodeto de sódio (NaI) de acordo com o método descrito por Vogelstein and Gillespie (1979). O DNA total de cada amostra foi acondicionado em microtubo estéril e armazenado a -20°C até a realização da PCR.

4.4 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

O DNA extraído foi submetido ao teste de PCR utilizando-se condições de reação e oligonucleotídeos para *Mycoplasma* sp. (Hemoplasma) de acordo com Criado-Fornelio et al. (2003). A amplificação do DNA foi realizada pelas reações de *nested* ou *semi-nested* PCR para aumentar a sensibilidade do teste. A PCR foi realizada em 40 amostras que corresponderam a 10 gatos. Nos demais animais a coleta de amostras para PCR não foi realizada durante a necropsia.

5. RESULTADOS

Entre 2014 e 2019, foram examinados 44 gatos com icterícia. Destes 44 gatos, 15 (34,1%) eram fêmeas, 25 (56,8) eram machos e em quatro

(9,1) não havia informações sobre o sexo do animal. As idades variavam de seis meses a 13 anos de idade. A maioria das raças presentes era sem raça definida (35/44). As raças especificadas foram o Angorá (2/44), Oriental Short Hair (1/44), Persa (1/44) e nos demais gatos a raça não foi informada.

5.1 Classificação do tipo e frequência da icterícia

A icterícia foi classificada com base nos achados macroscópicos e microscópicos e com base nos diagnósticos estabelecidos (Tabela 1). De 44 gatos com icterícia, a intensidade (discreta, moderada e acentuada) foi determinada em 39 gatos. Quatorze (31,8%) gatos apresentava icterícia discreta, 12 (27,3%) moderada e 13 (29,5%) acentuada. Os gatos também foram avaliados de acordo com o tipo de icterícia com base nos achados macroscópicos e histopatologia: em 10 (22,7%) gatos a icterícia era pré-hepática, em 35 (79,5%) a icterícia era hepática e em sete (15,9%) a icterícia era pós-hepática. Três gatos foram diagnosticados com ambas as icterícias hepáticas e pós-hepática e cinco foram diagnosticados com icterícia pré-hepática e hepática. A classificação de acordo com o tipo de icterícia e intensidade foram compiladas na tabela 2.

5.2 Frequência e tipo de doenças diagnosticadas em associação com a icterícia

5.2.1 Doenças relacionadas com icterícia pré-hepática

A icterícia pré-hepática, consequente de anemia hemolítica foi identificada em 10 gatos.

Anemias hemolíticas

Nos animais diagnosticados com hemólise, macroscopicamente, além de icterícia (Figura 2), havia achados de anemia (viscosidade sanguínea diminuída, musculatura e vísceras vermelho-pálidas), em intensidade variável (discreta, moderada e acentuada). Esplenomegalia

(Figura 3 e 4) foi uma lesão marcante nos gatos com icterícia pré-hepática, caracterizada por expansão moderada a acentuada da polpa vermelha. Em três (3/10) gatos foi também evidente a hiperplasia da polpa branca e em um animal havia periesplenite moderada. Em relação à medula óssea, em apenas um (1/10) animal estava acentuadamente vermelho-escura (hiperplasia eritroide).

O achado histopatológico mais relevante nos gatos com anemia hemolítica e consequente icterícia pré-hepática foi a eritrofagocitose moderada a acentuada. A eritrofagocitose (Figura 5 e 6) foi identificada principalmente no baço e ocasionalmente no fígado. No entanto, em um (1/10) dos gatos, a eritrofagocitose foi difusa e acentuada no baço e em outros órgãos como fígado e medula óssea. Neste animal havia também aumento da hemossiderose no baço e na medula óssea. Os achados na medula óssea foram relacionados ao aumento dos precursores hematopoéticos (medula óssea reativa), com variação de intensidade (leve a acentuada) nos diferentes animais. No fígado destes animais, os canalículos biliares estavam dilatados por material homogêneo verde-amarelado interpretado como bile. Esta também foi visualizada no citoplasma dos hepatócitos. Nas áreas centrolobulares havia degeneração vacuolar e ocasionalmente necrose dos hepatócitos.

Na coloração por *Giemsa* do baço (10/10 gatos), fígado e medula óssea (2/10 gatos) não foi visualizada a bactéria *Mycoplasma haemofelis* nas hemácias.

5.2.2 Doenças relacionadas com icterícia hepática

A icterícia hepática foi identificada em 27 gatos e associada a diferentes doenças, incluindo metabólicas, infecciosas e neoplásicas. Nas doenças metabólicas as lesões foram caracterizadas por aumento de volume dos hepatócitos (degeneração vacuolar) com compressão dos canalículos biliares. Nas doenças infecciosas as lesões foram de perda dos hepatócitos consequente de processo inflamatório e nas neoplásicas a perda dos hepatócitos ou ductos foi relacionada a compressão do parênquima.

Degeneração gordurosa

Vinte e seis (26/35) gatos foram diagnosticados com lipidose (degeneração gordurosa). Nestes animais, além da icterícia, a principal lesão era no fígado, o qual estava difusamente amarelado, acentuadamente aumentado de volume e com bordas abauladas, com evidência do padrão lobular (Figura 7). Ao corte era difusamente friável e untuoso. Nos gatos diagnosticados com lipidose hepática, em 15/35 a lesão era unicamente lipidose e em 11 gatos foram, também, encontradas lesões macroscópicas relacionadas a processos inflamatórios de causa infecciosa. Destes, havia hepatite granulomatosa multifocal moderada, peri-hepatite fibrinocrótica multifocal a coalescente moderada e peri-hepatite granulomatosa multifocal a coalescente acentuada. Em outro animal havia áreas milimétricas focais esbranquiçadas (neoplasia sugestiva de linfoma). Nestes animais diagnosticados com lipidose hepática, a icterícia foi classificada como acentuada em oito gatos, em sete a icterícia era moderada e em oito a icterícia era discreta.

Histologicamente, no fígado destes animais, notou-se perda acentuada de afinidade tintorial caracterizada por cordões de hepatócitos aumentados de volume e com citoplasma preenchido por macrovacúolos e/ou microvacúolos não corados, bem delimitados, que frequentemente deslocavam o núcleo para a periferia. Deposição de pigmento verde – amarelado a acastanhado nos hepatócitos e/ou canalículos biliares era frequente (Figura 8). Em seis destes gatos outras alterações foram também identificadas: em um (1/6) gato, além das lesões de lipidose, havia também hepatócitos com vacúolos mal delimitados com núcleo central (sugestivo de degeneração glicogênica); em quatro (4/6) as lesões histológicas adicionais eram fibrinocróticas a piogranulomatosas compatíveis com FIP e em um (1/6) gato, células neoplásicas morfológicamente compatíveis com linfócitos foram visualizadas entre os hepatócitos vacuolizados.

Degeneração glicogênica

Dois (2/35) gatos foram diagnosticados com lesões hepáticas degenerativas compatíveis com acúmulo de glicogênio. O fígado destes gatos estava difusamente vermelho-pálido a amarelado, acentuadamente aumentado, com bordas abauladas e com evidência do padrão lobular. O parênquima estava difusamente mais friável do que o normal. Em ambos a icterícia era discreta.

À histologia notou-se o parênquima hepático com perda acentuada da afinidade tintorial caracterizada por cordões de hepatócitos intensamente aumentados e com citoplasma totalmente preenchido por macrovacúolos e/ou microvacúolos não corados, mal delimitados, com núcleo central. No citoplasma dos hepatócitos e/ou canalículos biliares havia acúmulo de pigmento verde-amarelado a acastanhado/alaranjado (Figura 9). Em um (1/2) destes gatos havia também proporção variável de hepatócitos com vacúolos bem delimitados comprimindo citoplasma e núcleo na periferia, conferindo a estes hepatócitos morfologia similar a adipócitos, cujas características foram compatíveis com degeneração gordurosa (lipidose hepática).

Peritonite infecciosa felina

Em cinco (5/35) gatos com icterícia hepática, as lesões foram sugestivas de peritonite infecciosa felina (FIP). Nestes cinco gatos, em um (1/5) a icterícia era acentuada, em um (1/5) a icterícia era moderada e em três (3/5) a icterícia era discreta. No fígado destes felinos, as lesões macroscópicas eram de hepatite e perihepatite moderada a acentuada caracterizadas por áreas milimétricas esbranquiçadas proeminentes tanto capsulares quanto no parênquima (Figura 10). Estas lesões também estavam presentes nas serosas de órgãos como intestino, baço, rins e apenas em um animal na pleura visceral e parietal, como também acentuada quantidade de líquido na cavidade abdominal (Figura 11 e 12). Em um dos animais havia também filamentos de fibrina da cápsula e em outro o fígado estava também com áreas amareladas.

Histologicamente, nos cinco animais, foram visualizadas áreas multifocais ou multifocais a coalescentes na cápsula e/ou no parênquima hepático, com distribuição por vezes aleatória, portal, centrolobular a

mediozonal de infiltrado inflamatório acentuado a moderado de macrófagos, neutrófilos, linfócitos e plasmócitos, presença acentuada de fibrina, áreas de necrose, vasculite e trombose (Figura 13). E em alguns desses casos foram também identificadas as mesmas lesões em outros órgãos, como pleura, pulmão, serosa intestinal, cápsula renal e cápsula e parênquima do baço. Dos cinco animais com lesões compatíveis com peritonite infecciosa felina, quatro também tinham lesões histológicas de lipidose hepática.

Linfoma

Em quatro (4/35) gatos as lesões macroscópicas foram sugestivas de linfoma multicêntrico. O fígado destes animais estava aumentado e com áreas milimétricas esbranquiçadas multifocais a coalescentes conferindo um padrão variegado ao parênquima do fígado. Lesões sugestivas de linfoma também foram identificadas nos linfonodos pancreáticos, gástricos e no baço. A medula óssea de um dos gatos estava vermelho-clara e sem evidência de tecido adiposo. Neste animal o baço estava intensamente aumentado de volume, medindo 12 cm de comprimento, com bordas abauladas, superfície irregular e cápsula espessada. Nestes quatro animais a icterícia era discreta e o linfoma classificado como multicêntrico.

Os achados histopatológicos nos quatro (4/35) animais com lesões macroscópicas sugestivas de linfoma foram de infiltração e substituição do parenquima hepático por células neoplásicas redondas, morfológicamente similares a linfócitos. A neoplasia era não encapsulada e infiltrativa, com células neoplásicas arranjadas em manto e sustentadas por estroma fibrovascular escasso. As células redondas tinham citoplasma escasso, eosinofílico, e de limites pouco definidos. O núcleo era central, redondo e com a cromatina finamente pontilhada, alguns com cromatina frouxamente organizada e vesicular, nucléolos proeminentes por vezes únicos a duplos. A anisocitose e a anisocariose eram moderadas e o índice mitótico também moderado, com aproximadamente 12 figuras de mitose em dez campos de maior aumento (400x). A proliferação celular comprimia os hepatócitos

causando atrofia e perda em múltiplas áreas. As mesmas células neoplásicas foram identificadas em um ou mais órgãos incluindo o baço e linfonodos. Metástase para os rins ocorreu em um animal. Infiltrado neoplásico por células similares às descritas para o fígado foi encontrado na medula óssea de um animal, sugerindo linfoma leucêmico. Em um (1/3) destes gatos havia também lesões histológicas de lipidose hepática.

Leucemia mieloide

Em um (1/35) dos gatos com icterícia hepática foi realizado o diagnóstico sugestivo de leucemia mieloide com metástase para fígado e baço.

Macroscopicamente a icterícia era moderada e o fígado estava difusamente vermelhoalaranjado e com acentuação do padrão lobular. Quantidade moderada de petéquias foi identificada na pleura e na mucosa do ceco. Os linfonodos superficiais e mesentéricos estavam moderadamente aumentados. Os linfonodos mesentéricos estavam vermelhos ao corte, lesão compatível com hemorragia por drenagem. A medula óssea estava difusamente vermelho-pálida. Os achados histopatológicos no fígado caracterizaram-se por proliferação de células com morfologia de precursores mieloides. As células neoplásicas estavam arranjadas em manto, de forma infiltrativa não encapsulada e sustentadas por estroma fibrovascular escasso. As células eram redondas, com citoplasma escasso, eosinofílico, de limites precisos, cromatina frouxamente arranjada, anisocitose e anisocariose moderadas e raras figuras de mitose. Células neoplásicas semelhantes foram encontradas no baço, nos linfonodos e na medula óssea. As células neoplásicas substituíram a maior parte do parênquima normal destes órgãos.

5.2.3 Doenças relacionadas com icterícia pós-hepática

Colangite

Colangite como lesão predominante foi identificada em seis gatos do presente estudo. Em um dos gatos não foi possível definir a causa e em cinco gatos a colangite foi atribuída a infecção parasitária devido a

visualização do parasita e/ou ovos nos ductos biliares ou pelas lesões ductais crônicas compatíveis.

No gato com colangite de causa indefinida, as lesões macroscópicas foram identificadas no fígado e pâncreas. Na superfície do pâncreas havia deposição moderada de exsudato fibrinopurulento. O fígado estava difusamente amarelado, aumentado de volume, com bordas abauladas e padrão lobular evidente. Neste animal a icterícia era moderada. Os achados histopatológicos foram de proliferação moderada de ductos no espaço porta estendendo-se para os septos interlobulares. No lúmen destes ductos havia pigmento amarelo-amarronzado a esverdeado (bilirrubina), presente também no lúmen dos canalículos. Na parede, no lúmen e ao redor dos ductos havia infiltrado inflamatório moderado e com a predominância de linfócitos e plasmócitos. Macrófagos e neutrófilos foram visualizados em quantidade leve. Fibroplasia leve a moderada estava presente ao redor dos ductos. No pâncreas a lesão era de pancreatite fibrinonecrótica multifocal a coalescente acentuada.

Colangite parasitária moderada a acentuada compatível com *Platynosomum* spp. foi associada com icterícia pós-hepática acentuada em cinco (5/35) gatos. Macroscopicamente, pele, mucosas, tecido subcutâneo, tecidos articulares, serosas e íntima dos vasos estavam acentuadamente amarelados. O fígado estava acentuadamente aumentado de volume com bordas abauladas e difusamente amarelado. Ao corte, os ductos intra-hepáticos estavam com dilatação do lúmen, do qual fluía muco em quantidade leve a acentuada (Figura 14). Os achados histopatológicos caracterizavam-se por fígado com áreas acentuadas multifocais a coalescentes de proliferação de ductos, ectasia e hiperplasia epitelial com projeções papilares para o lúmen. Ao redor dos ductos havia infiltrado moderado por linfócitos e plasmócitos. Na parede dos ductos e ao redor havia fibrose moderada a acentuada. Em alguns ductos, juntamente com o muco, havia quantidade moderada a intensa de neutrófilos, macrófagos e

raros eosinófilos. Estas lesões foram denominadas de colangite proliferativa e esclerosante. Adjacente a esta lesão havia também, áreas multifocais a coalescentes de fibrose no parênquima comprimindo os hepatócitos. No lúmen dos ductos foram visualizados ovos com casca espessa e operculados, além de parasitas degenerados. No ducto de um dos gatos havia um trematódeo adulto íntegro seccionado longitudinalmente (Figura 15). Este parasita estava envolto por tegumento delgado, sem cavidade celomática, uma ventosa, órgãos reprodutores masculino e útero com vários ovos operculados, achados estes compatíveis com *Platynossomum* spp. Dois (2/5) desses animais apresentaram icterícia acentuada e um (1/5) discreta. Dois (2/5) dos casos compatíveis com platinossomose apresentaram lesões extensas de fibrose com compressão e lesão nos hepatócitos. No animal com icterícia discreta, não foi visualizada hiperplasia, áreas de fibrose e compressão de hepatócitos tão acentuada quantos os outros animais. Em dois (2/5) gatos as lesões eram semelhantes aos casos de colangite parasitária compatível com *Platynossomum* spp., com ectasia e hiperplasia acentuadas dos ductos, com projeções papilares para o lúmen, porém sem visualização do parasita ou dos ovos. Esses dois animais foram classificados como icterícia pós-hepática. Em um destes gatos foi visualizada também hiperplasia mucinosa cística da vesícula biliar. Três destes gatos eram da região de Teresina, PI.

Um (1/5) dos gatos com colangite parasitária da região de Belo Horizonte, foi avaliado clinicamente no setor de emergência de um centro de atendimento veterinário; no entanto, devido a gravidade do quadro, o animal morreu antes de qualquer procedimento terapêutico e foi encaminhado para exame post mortem. Outro gato da mesma propriedade que apresentou sinais clínicos semelhantes, porém menos grave, foi medicado contra infecção parasitária (após o diagnóstico anatomopatológico) e se recuperou, de acordo com o clínico. No animal necropsiado foram identificadas lesões similares aos gatos descritos acima com lesão acentuada. Além da icterícia acentuada, o fígado estava difusamente amarelado, friável e intensamente aumentado. Sob a superfície subcapsular havia múltiplas áreas císticas levemente proeminentes e transparentes, lineares a ovais com cerca de 0.5 cm de

diâmetro. No parênquima havia múltiplas áreas com dilatação dos ductos contendo no lúmen quantidade acentuada de muco amarelado com focos de material esverdeado a preto, presente também no lúmen do ducto hepático comum, cístico e colédoco, os quais estavam intensamente dilatados e sinuosos. A parede dos ductos intra-hepáticos e extra-hepáticos estava acentuadamente espessada. A vesícula biliar estava distendida por conteúdo verde-escuro e viscoso. A parede estava levemente espessada e ao realizar o teste do colédoco constatou-se obstrução do fluxo biliar (icterícia póshepática ou obstrutiva).

Os achados histopatológicos caracterizavam-se por fígado com colangite proliferativa, histiolinfoplasmocitária e fibrosante. Adjacente a estas áreas havia fibroplasia acentuada substituindo os cordões de hepatócitos. No lúmen de alguns ductos havia, além de muco, neutrófilos em associação com bactérias (cocos e bastonetes). Neste gato também foi visualizada hiperplasia mucinosa cística da vesícula biliar. No lúmen de ductos biliares foram visualizados parasitas em cortes transversais e longitudinais com características morfológicas de trematódeo, compatível com *Platynosomum* spp. A maioria dos hepatócitos estavam com degeneração vacuolar consistente com lipidose e havia áreas de perda de hepatócitos, sugerindo também icterícia hepática devido a alteração nos hepatócitos.

Colangiocarcinoma dos ductos intra-hepáticos

Em um (1/35) dos gatos foi diagnosticada neoplasia hepática primária e icterícia acentuada. Macroscopicamente, o fígado estava intensamente aumentado com nódulos multifocais a coalescentes branco-amarelados proeminentes na superfície subcapsular e profundamente no parênquima (Figura 16).

Histologicamente, a neoproliferação hepática era constituída por células epiteliais, não encapsulada, mal delimitada, expansiva e infiltrativa, que formavam ductos e ácinos. Estes possuíam camada únicas a duplas,

às vezes com formações papilares para o interior do lúmen dos ductos neoplásicos e presença de material eosinofílico no lúmen. As células eram cúbicas a colunares e justapostas, o citoplasma era escasso e granular, com cromatina densa e por vezes frouxamente organizada e granular. Os núcleos eram pequenos a grandes e com nucléolos por vezes proeminentes. A anisocitose e a anisocariose era moderada (Figura 17). Havia aproximadamente 15 figuras de mitose em 10 campos na objetiva 40. A neoformação era sustentada por abundante estroma de tecido conjuntivo denso, além de haver algumas áreas de intensa quantidade de deposição de tecido fibroso. Havia também, áreas multifocais de necrose acentuada.

Colangioma de ducto hepático comum

Obstrução do fluxo biliar nos ductos extra-hepáticos foi diagnosticado em um de sete gatos com icterícia pós-hepática como consequência de um colangioma do ducto hepático comum. Neste animal, o fígado estava difusamente vermelhoalaranjado, moderadamente aumentado e com as lobulações moderadamente evidentes. Um nódulo branco e firme na região do ducto hepático comum causou obstrução do fluxo biliar extra-hepático e consequente icterícia pós-hepática acentuada. A retenção acentuada do fluxo biliar causou acúmulo de bilirrubina e deposição em vários tecidos, incluindo o encéfalo (*kernicterus* multifocal moderado). Histologicamente, o neoplasma localizado na região do ducto hepático comum foi diagnosticado como colangioma (adenoma colangiocelular), o qual era expansivo e levou a compressão dos ductos e hepatócitos adjacentes. No citoplasma de hepatócitos e ductos biliares havia moderada quantidade de pigmento amarelado multifocal (colestase multifocal moderada). A condição denominada *kernicterus* foi atribuída a este gato com base nos achados macroscópicos e histopatológicos (Saraiva et al., 2019).

5.3 Resultados da PCR

Amplificação de um fragmento de 595 pb do gene 16S (RNA ribossomal) do agente *Mycoplasma* spp. (hemoplasma) foi obtida. A amplificação deste fragmento foi obtida com DNA total extraído de três do total de 10 gatos. Em dois gatos positivos na PCR para hemoplasma, não

foram encontrados sinais e lesões de anemia hemolítica. Neste, o DNA amplificado foi obtido de linfonodo. Em um dos gatos, o diagnóstico foi de lipidose e em outro foi de colangioma do ducto hepático comum. Contudo, um dos gatos com positividade no linfonodo, fígado e rins, foi diagnosticado com anemia intensa e icterícia pré-hepática, além de lipidose.

Tabela 1. Classificação da icterícia de acordo com o tipo, frequência e causas.

Icterícia % (n/total)	Diagnósticos	n	(%)
Pré-hepática 11,36% (5/44)	Anemia hemolítica	5	100 100
	TOTAL	5	
	Lipidose hepática	15	55,56
		3	11,11
	Lipidose e hepatite/peri-hepatite por FIP	1	3,70
		3	11,11
Hepática 61,36% (27/44)	Peri-hepatite por FIP	1	3,70
	Linfoma	1	3,70
	Degeneração glicogênica	1	3,70
		1	3,70
	Lipidose e degeneração glicogênica	1	3,70
		27	100,0
	Leucemia mieloide		
	Colangiocarcinoma dos ductos intrahepáticos		
	Lipidose e linfoma		
	TOTAL		

Pós-hepática 13,63% (6/44)	Colangite parasitária (platinossomose)	4 1 1 6	66,6 16,7
	Colangite crônica com proliferação de ducto		16,7
	Colangioma de ducto hepático comum		100,0
TOTAL			
Pré-hepática e hepática 11,36% (5/44)	Anemia hemolítica/Lipidose	4	80,0
	Anemia hemolítica /lipidose e hepatite/perihepatite por FIP	1	20,0
		5	100,00
	TOTAL		
Hepática e póshepática 2,27% (1/44)	Lipidose e colangite parasitária (platinossomose)	1	100,0
	TOTAL	1	100,0

Tabela 2. Classificação de acordo com o tipo de icterícia e intensidade.

Icterícia % e	n	(%) (n/total)	
Pré-hepática 11,36% (5/44)	Leve	0	0
	Moderada	3	60,0
	Acentuada	2	40,0
	TOTAL	5	100,0
Hepática 61,36% (27/44)	Leve	11	40,74
	Moderada	7	25,93
	Acentuada	4	14,81
	NI	5	18,52
TOTAL	27	100,00	

	Leve	0	0
Pré-hepática e hepática	Moderada	1	20,0
	Acentuada	4	80,0
	TOTAL	5	100,0
11,36% (5/44)			
	Leve	0	0
Hepática e Pós-hepática	Moderada	0	0
	Acentuada	1	100,0
	TOTAL	1	100,0
2,27% (1/44)			
	Leve	1	16,67
Pós-hepática	Moderada	0	0
	Acentuada	5	83,33
	TOTAL	6	100,0
13,63% (6/44)			

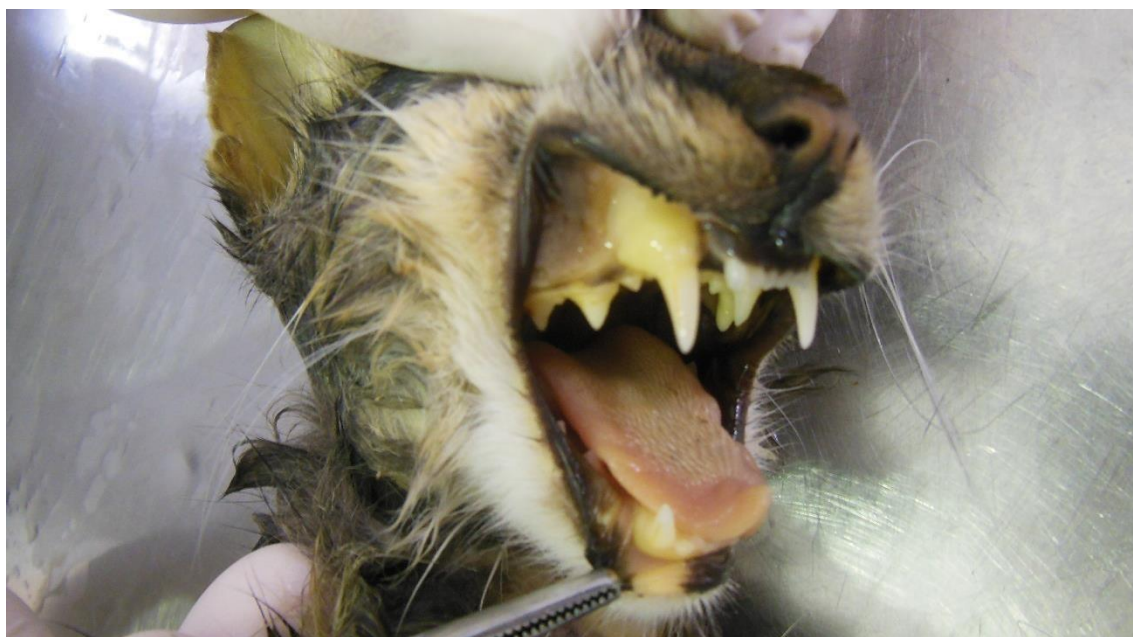


Figura 2. Felino 23, SRD, fêmea, 7 meses, diagnosticado com icterícia pré-hepática por anemia hemolítica e hepática por lipidose difusa acentuada. Pele da orelha e muscosa oral acentuadamente ictéricas.



Figura 3. Felino 31, SRD, macho, 3 anos, diagnosticado com icterícia pré-hepática por anemia hemolítica. Baço acentuadamente aumentado de volume, acentuadamente vermelho-escuro e com bordas acentuadamente abauladas, além separação possivelmente por defeito na formação (fibrose mínima ou ausente nas bordas da separação).

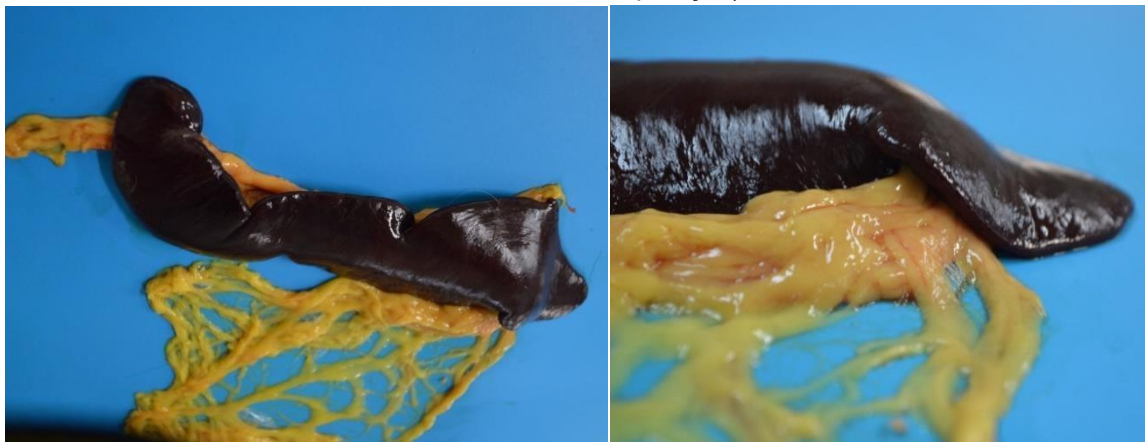


Figura 4. Felino 5, SRD, macho, adulto diagnosticado com icterícia pré-hepática por anemia hemolítica extravascular. Baço acentuadamente aumentado de volume e acentuadamente vermelhoescuro, além de defeito na formação da cápsula.

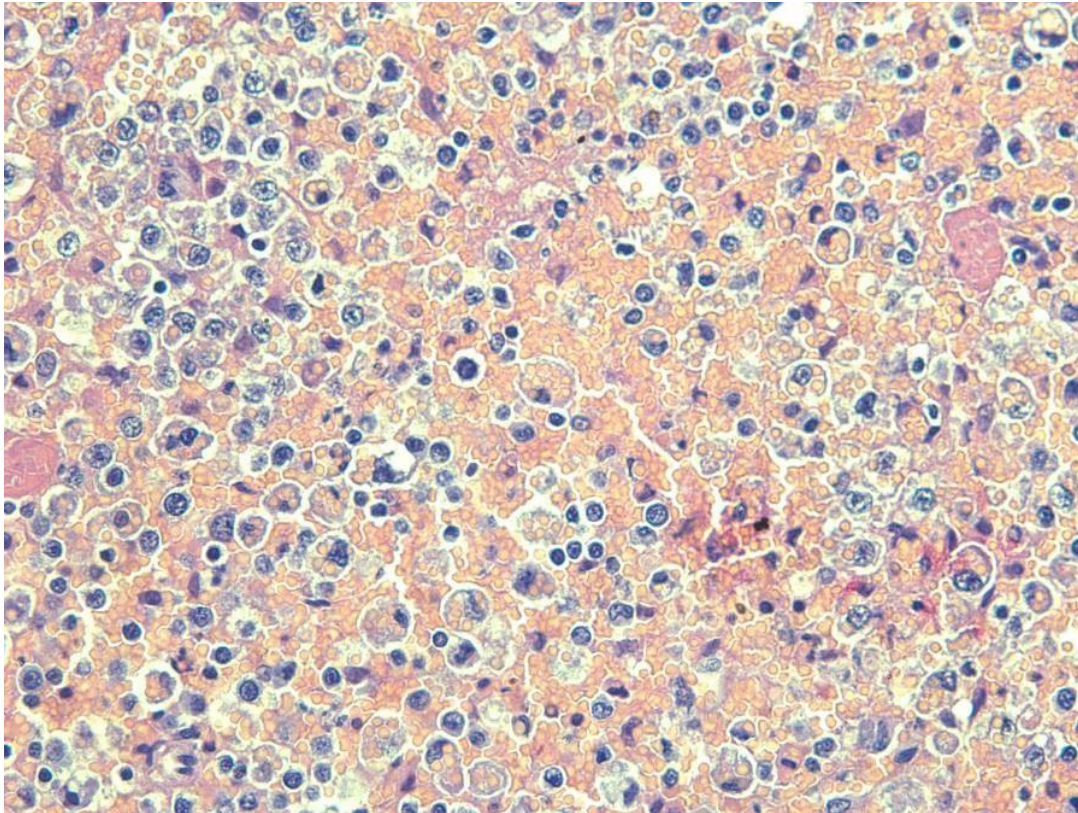


Figura 5. Felino 4, fêmea, SRD, 7 meses de idade, diagnosticado com anemia hemolítica extravascular. Baço, com eritrofagocitose acentuada.

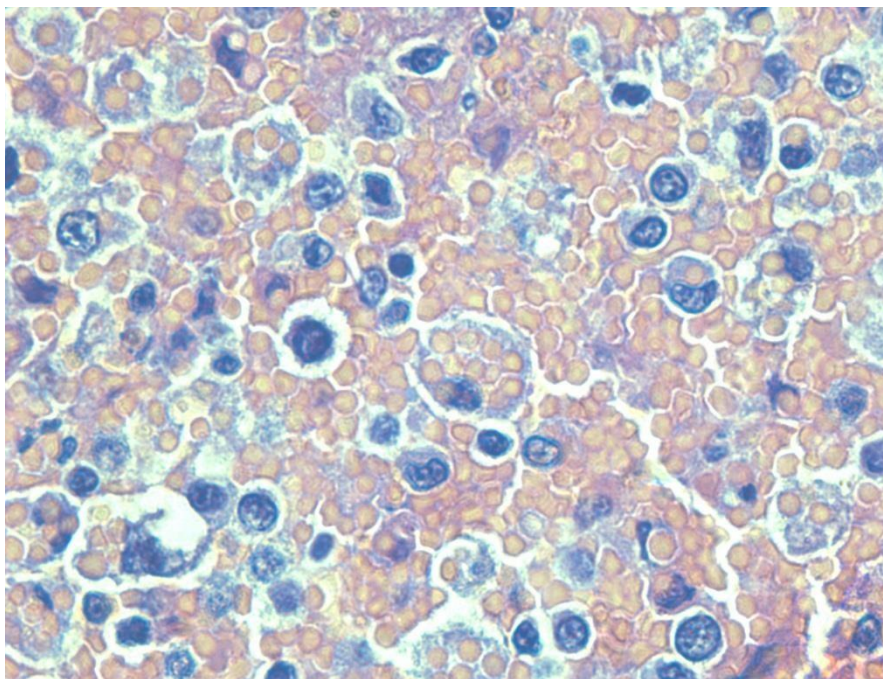


Figura 6. Felino 4, fêmea, SRD, 7 meses de idade, diagnosticado com anemia hemolítica extravascular. A. Baço, com eritrofagocitose acentuada. Hematoxilina e eosina Obj 40. B.

Maior aumento da figura A. Coloração especial pelo Giemsa negativo para micoplasma hemotrópico. Obj. 100.



Figura 7. Felino 38, SRD, macho, 2 anos e 1 mês, diagnosticado com icterícia hepática por lipidose difusa acentuada. Fígado difusamente amarelado, acentuadamente aumentado de volume e com evidência do padrão lobular

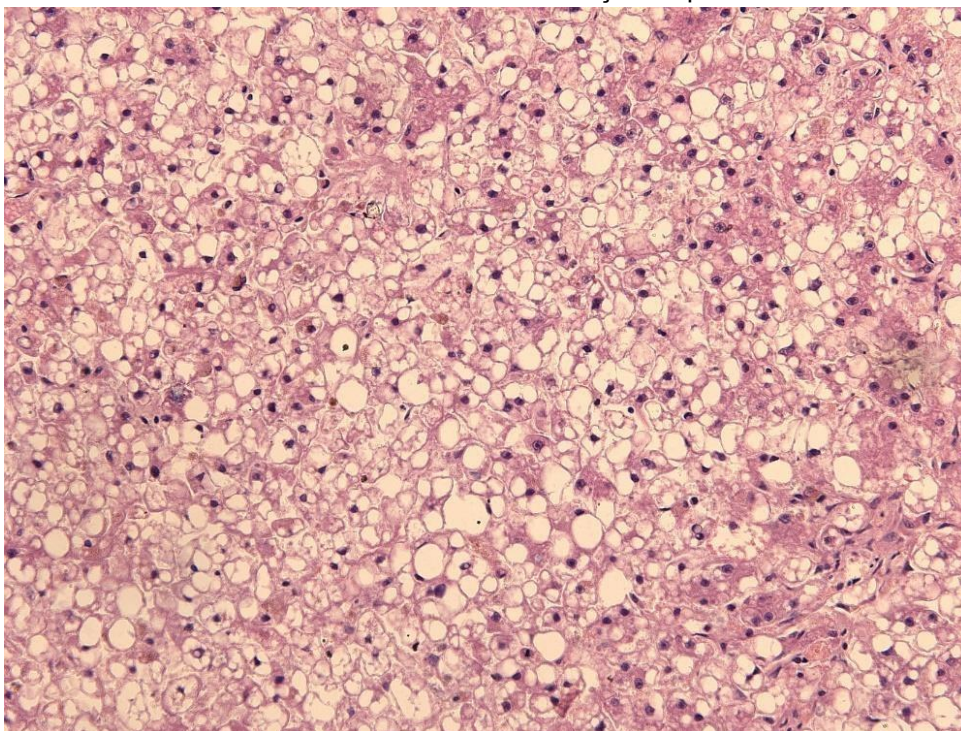


Figura 8. Felino 21, raça não identificada, fêmea, idade não especificada. Lipidose difusa acentuada. Fígado com perda acentuada de afinidade tintorial caracterizada por cordões de

hepatócitos aumentados de volume e com citoplasma preenchido por macrovacúolos e/ou microvacúolos não corados, bem delimitados, com núcleo deslocado para a periferia. Hematoxilina e eosina. Obj. 40.

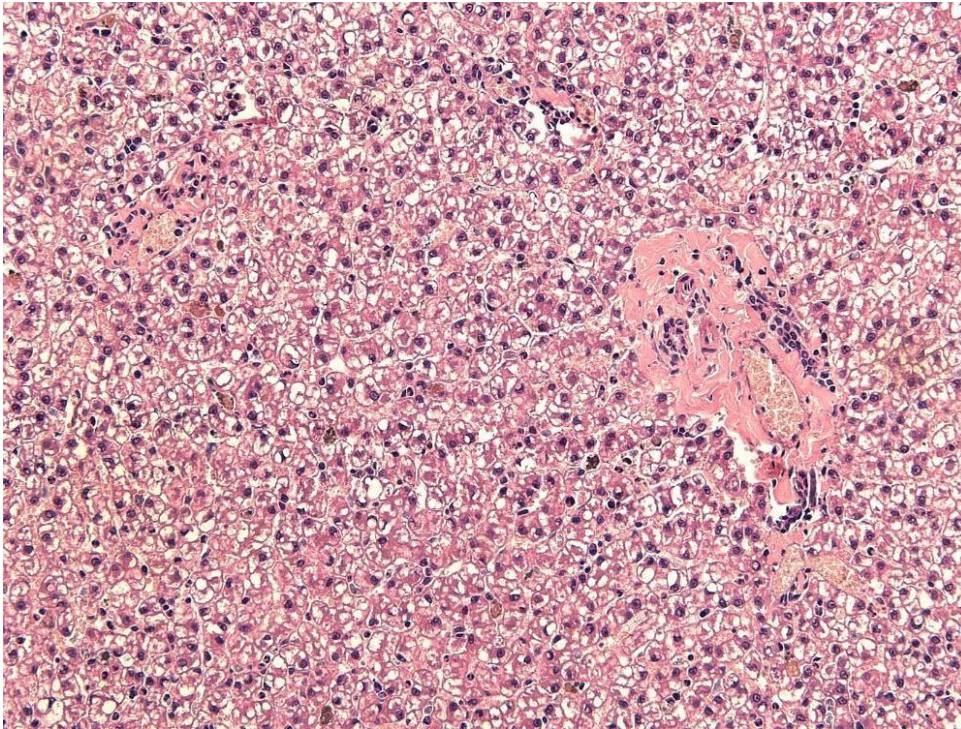


Figura 9. Felino 24, SRD, fêmea, adulto. Degeneração glicogênica. Hepatócitos com perda da afinidade tintorial, intensamente aumentados e com citoplasma preenchido por vacúolos não corados, mal delimitados, com núcleo central. Hematoxilina e eosina. Obj. 40.



Figura 10. Felino 39, SRD, fêmea, 9 meses diagnosticado com icterícia hepática por perihepatite por FIP. Fígado moderadamente aumentado de volume com bordas abauladas, superfície irregular com múltiplas áreas milimétricas esbranquiçadas na subcapsular e material fibrilar amarelado (fibrina) sobre a superfície.



Figura 11. Felino 39, SRD, fêmea com 9 meses de idade diagnosticado com icterícia hepática por perihepatite por FIP efusiva. Cavidade peritoneal com quantidade acentuada de líquido avermelhado associado a material fibrilar amarelado (fibrina) disperso e sobre o peritônio.



Figura 12. Felino 33, SRD, macho, de 6 meses, diagnosticado com icterícia hepática por lipidose e hepatite sugestiva de FIP. Cavidade peritoneal com material fibrilar amarelado (fibrina).

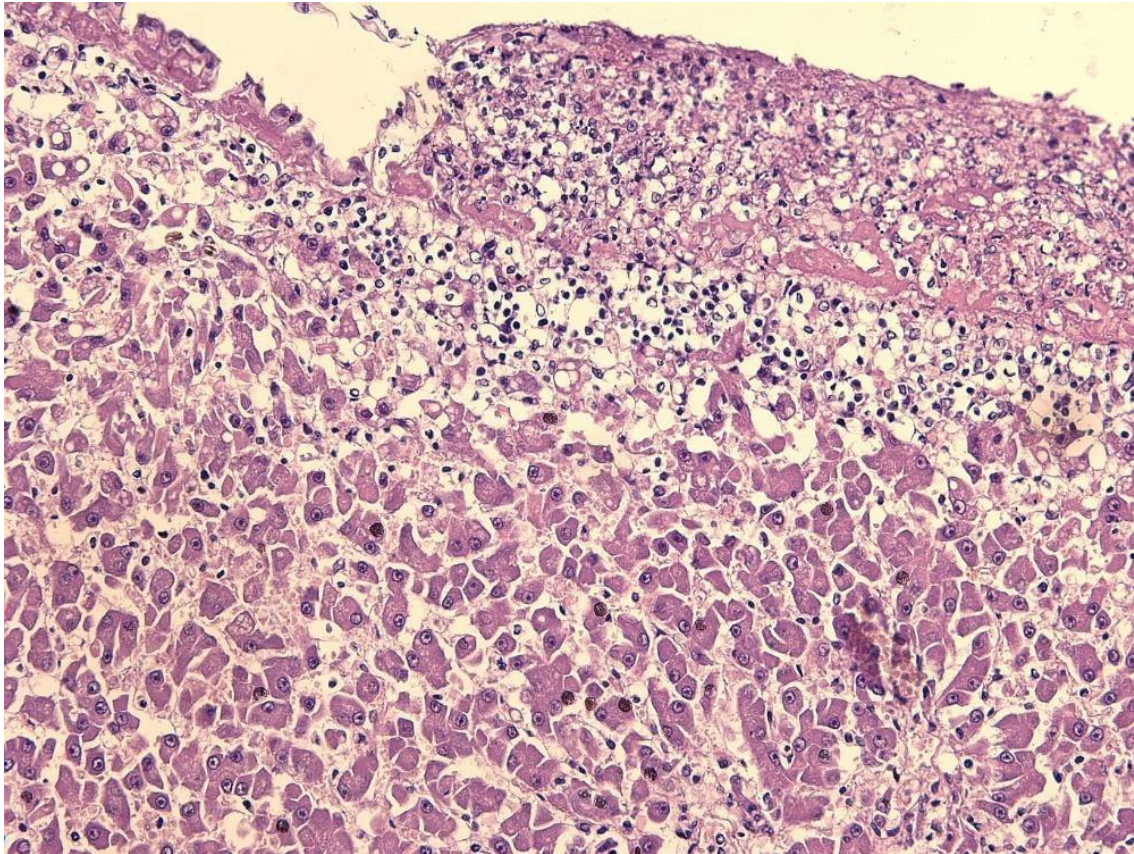


Figura 13. Felino 34, SRD, fêmea, 9 meses. Fígado de felino com diagnóstico sugestivo de FIP. Cápsula espessa por deposição de fibrina entremeada por infiltrado inflamatório constituído por macrófagos, neutrófilos, linfócitos e plasmócitos. Hematoxilina e eosina. Obj. 40.

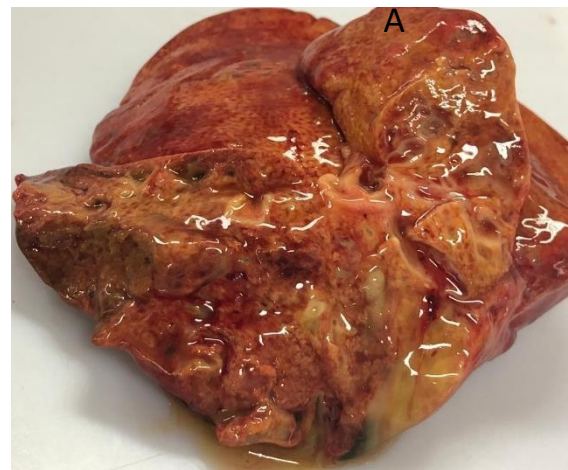


Figura 14. Felino 44, SRD, macho, de 11 anos diagnosticado com icterícia hepática e pós-hepática por *Platynosomum* spp. A. Fígado difusamente amarelado e acentuadamente aumentado de volume. Os ductos císticos e hepático comum até o colédoco estão ectásicos, sinuosos, com a parede espessada e lúmen com abundante quantidade de muco. No teste do colédoco este estava obstruído. B. Fígado mostrado na figura A ao corte. O parênquima está difusamente amarelado e os ductos intra-hepáticos estão com dilatação do lúmen com quantidade intensa de muco amarelado a esverdeado.

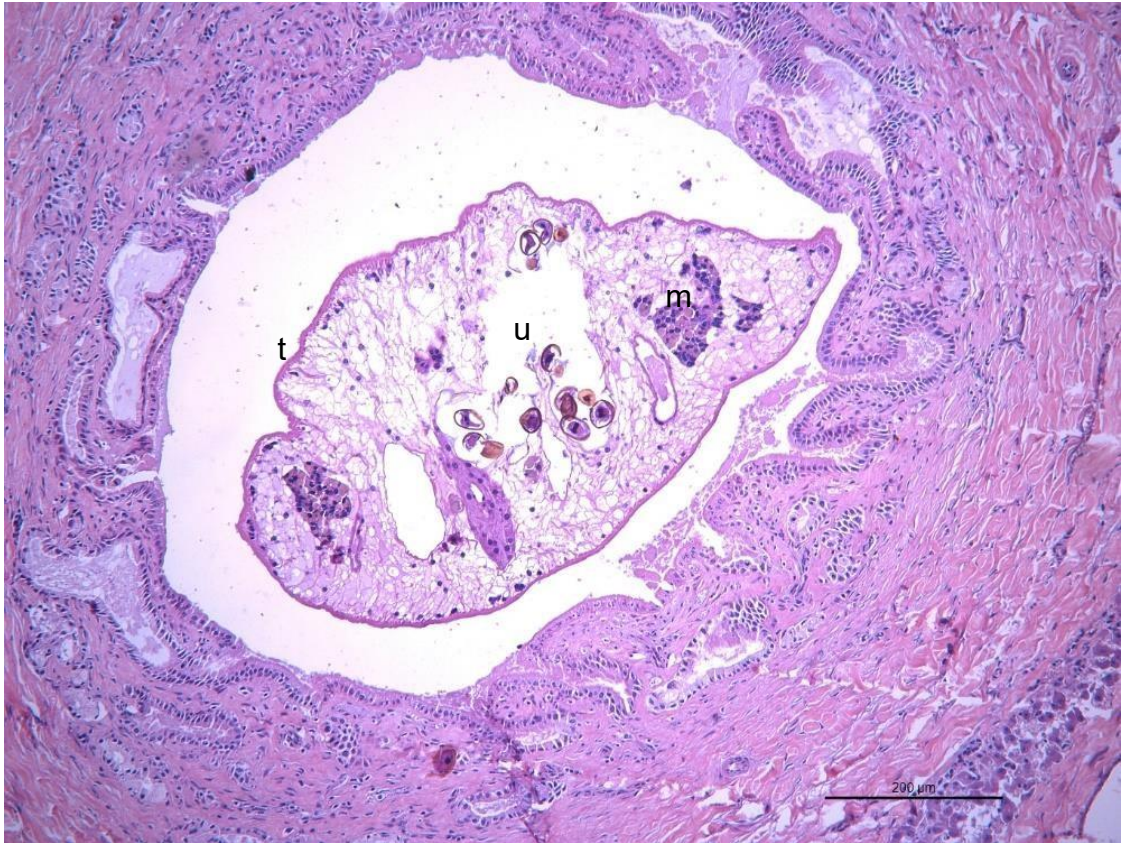


Figura 15. Felino 36, SRD, fêmea, adulto. Fígado de felino com colangite crônica parasitária por *Platynosomum* sp. Ducto biliar intra-hepático intensamente dilatado, com hiperplasia epitelial e parede espessa por fibrose abundante. No lúmen há um trematódeo adulto seccionado longitudinalmente com tegumento delgado (t), sem cavidade celomática, órgão reprodutor masculino (m) e útero (u) com vários ovos. Obj. 40.



Figura 16. Felino 40, SRD, macho, de 5 anos e 6 meses, diagnosticado com icterícia hepática por colangiocarcinoma dos ductos intra-hepáticos. Fígado com áreas milimétricas multifocais a coalescentes amareladas e com nódulos branco-amarelados proeminentes na superfície subcapsular e profundamente no parênquima (seta).

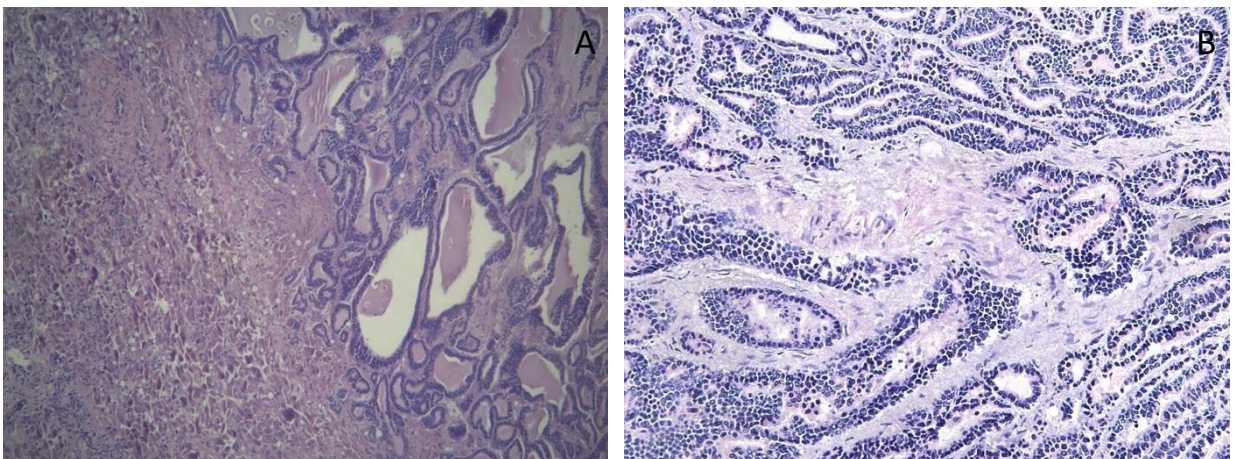


Figura 17. Felino 40, SRD, macho, de 5 anos e 6 meses. Felino, fígado com colangiocarcinoma. Figura A. Neoproliferação não encapsulada, mal delimitada, expansiva e infiltrativa, constituída por células epiteliais com pleomorfismo moderado arranjadas em ductos e ácinos, revestidos por uma ou mais camadas de células, e com material eosinofílico homogêneo no lúmen. O tumor é sustentado por estroma de tecido conjuntivo denso. Figura B. Área distinta da figura A, cujas células são cúbicas a colunares e justapostas, citoplasma escasso, cromatina densa e por vezes frouxa. Os núcleos eram pequenos a grandes e com nucléolos por vezes proeminentes com anisocariose moderada. Estas áreas estão intercaladas por feixes espessos de tecido conjuntivo fibroso.

6. DISCUSSÃO

A icterícia hepática foi encontrada com maior frequência nos felinos desse estudo, e em seguida a pré-hepática e a pós-hepática. Contudo, a ocorrência de doenças que ocasionaram, em um mesmo animal, dois tipos de icterícia, foram também diagnosticadas.

No presente estudo, as lesões relacionadas com a icterícia hepática foram causadas por: processos degenerativos (degeneração gordurosa e degeneração glicogênica), peri-hepatite e hepatite piogranulomatosas (vírus da peritonite infecciosa felina), neoplasias primárias (colangiocarcinoma dos ductos intrahepáticos), metástase de linfoma e leucemia mieloide. Nestes casos, a lesão era de degeneração dos hepatócitos com compressão dos canalículos biliares, necrose ou perda de hepatócitos. Cerca de 30 a 40% dos felinos com doença hepática apresentam icterícia (Ettinger e Feldman, 2004). A icterícia hepática ocorre devido a lesão aguda ou crônica, difusa e acentuada no fígado, causando lesão nos hepatócitos e dificultando ou impedindo as funções de captação, excreção e eliminação da bilirrubina (Barros, 2016). As doenças mais comuns em felinos domésticos são: lipidose hepática felina, neoplasias hepáticas, complexo colangio-hepatite, tríade felina, hepatopatias infecciosas (por exemplo: FIP), entre outros (Zoran, 2015). Nesse estudo, a lesão com maior frequência causadora de icterícia hepática foi a lipidose difusa acentuada, em seguida lesões causadas por FIP, metástase de linfoma, degeneração glicogênica, metástase de leucemia mieloide e neoplasia primária do fígado, sendo ela o colangiocarcinoma.

Na lipidose difusa acentuada, a icterícia ocorre devido a lesão extensa no parênquima hepático com degeneração e perda dos hepatócitos, impedindo as funções de captação, conjugação ou excreção de bilirrubina adequadamente, causando acúmulo de bilirrubina nos hepatócitos e/ou canalículos biliares e estase biliar. Em gatos, as causas de lipidose são multifatoriais (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016),

podendo ocorrer por doenças endócrinas como a *diabetes mellitus* (Zawie e Garvey, 1984; Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016), pancreatite aguda, colangio-hepatites, inflamações que cursam com anorexia como enterites (Center et al., 1993; Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016) e nefrites (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016), neoplasias (Center et al., 1993; Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016), hipertireoidismo (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016) e obstrução extra-hepática do ducto biliar (Center et al., 1993). Neste estudo, alguns gatos apresentaram doenças hepáticas infecciosas, parasitárias e neoplásicas associado a lipidose difusa acentuada. Nestes casos pode ter ocorrido lesões nos hepatócitos impedindo o complexo processo de metabolização lipídica e secreção de lipoproteínas de densidade baixa (VLDLs), ocasionando o acúmulo de lipídeos (Cullen e Stalker, 2016) ou devido a inapetência desses gatos que diminuem a ingestão de alimento e o organismo inicia a mobilização das reservas lipídicas aumentando assim o aporte de ácidos graxos ao fígado (Blanchard et al., 2002).

Em relação aos animais que apresentaram icterícia pré-hepática por anemia hemolítica e icterícia hepática por lipidose, as lesões de lipidose podem ter ocorrido devido a hipóxia nos hepatócitos inviabilizando a síntese e o transporte de lipoproteínas por causa da dependência do metabolismo oxidativo, ocorrendo assim o acúmulo de triglicerídeos (Cullen e Stalker, 2016). Quanto aos achados anatomopatológicos, as lesões no fígado foram semelhantes aos descritos na literatura (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016).

Nos animais diagnosticados com degeneração glicogênica, a causa mais comum associada a esse tipo de lesão é devido a *diabetes mellitus*. Contudo, deve-se considerar a causa iatrogênica também (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016). Nos gatos do presente estudo não foi possível obter dados das aferições de glicose ou outros exames laboratoriais para o esclarecimento da causa da degeneração por glicogênio. No fígado, o aumento de glicose exagerado e prolongado sobrecarrega a via de metabolização de glicogênio fazendo com que ocorra acúmulo (Barros, 2016; Cullen e Stalker, 2016). Um diagnóstico diferencial importante, é a hepatopatia glicocorticoide, nesta os vacúolos são mal definidos, não sendo

possível a diferenciação da degeneração glicogênica que ocorre na diabetes. Nesta doença ocorre acúmulo de glicogênio e degeneração hidrópica no citoplasma dos hepatócitos. A patogênese dessa doença é incerta, mas pode ocorrer quando há ativação da enzima glicogênio sintetase (devido ao uso de glicocorticoides) que induz ao aumento do armazenamento de glicogênio nos hepatócitos (Barros, 2016).

Nos animais diagnosticados com peri-hepatite ou hepatite fibrinonecrótica a piogranulomatosa, sugeriu-se como causa o vírus da FIP. Esses gatos apresentaram também exsudação na cavidade abdominal caracterizada por peritonite com deposição de fibrina nos órgãos, tanto cápsula quanto parênquima dos rins, baço e na serosa intestinal, pleura parietal e visceral, juntamente com as lesões histológicas de infiltrado inflamatório neutrofilico e histiocitácio, com presença acentuada de fibrina, vasculite e trombos. De acordo com a literatura, o agente infeccioso em felinos associado com as lesões citadas acima é o coronavírus felino. Essas lesões causaram compressão multifocal e perda de hepatócitos causando assim icterícia leve. Em felinos, essa doença viral é a mais letal e importante (Dean et al., 2003), acometendo animais jovens (Uzal et al., 2016), informação em concordância com o presente estudo, cujos gatos diagnosticados com lesões compatíveis com FIP variavam de 6 meses a 1,7 meses de idade.

As neoplasias hepáticas primárias mais comuns em gatos são as epiteliais e de origem biliar intra-hepática, os colangiocarcinomas. Estes podem ser múltiplos e difusos com áreas deprimidas (umbilicadas) de necrose central. Possui proliferação infiltrativa, mal delimitada, com pleomorfismo moderado a acentuado, causando perda e compressão do parênquima hepático, e conseqüentemente icterícia hepática (Cullen e Popp, 2002; Ochoa et al., 2012; Cullen e Stalker, 2016). Neste estudo, o animal com colangiocarcinoma dos ductos intra-hepáticos foi associado com icterícia hepática devido a perda intensa de hepatócitos.

Em relação às neoplasias hepáticas secundárias levando a icterícia hepática, a de maior frequência foi o linfoma. De acordo com a literatura, esta por ser a neoplasia mais comum em gatos (Valli et al., 2017).

A icterícia pré-hepática foi um achado importante em gatos do presente estudo e relacionada a hemólise extravascular devido a ocorrência de eritrofagocitose em órgãos como baço, fígado e medula óssea. Nestes gatos, não foi possível o diagnóstico confirmatório e definitivo da causa da hemólise; contudo, o histórico clínico e as lesões, incluindo a não identificação do *Mycoplasma haemofelis* nos tecidos corados por Giemsa, favoreceram o diagnóstico de anemia hemolítica idiopática. A icterícia pré-hepática é devido a anemia hemolítica, que em felinos geralmente está associada a reações imunomediadas ou a causas infecciosas. Em felinos, a IMHA é mais frequente devido a uma causa secundária do que primária (McCullough, 2003). Para o diagnóstico da IMHA primária devem-se descartar todas as causas de IMHA secundária (Gunn-Moore et al., 1999). Os agentes infecciosos principais nos felinos causadores de anemia hemolítica, seja imunomediada ou por agressão direta aos eritrócitos, é o *Mycoplasma haemofelis* e o FeLV (Taneno e Sacco, 2009). Detecção molecular do antígeno *Mycoplasma* spp. (hemoplasma) foi obtida em três gatos do presente estudo. Em dois gatos não houve relação com anemia hemolítica e em um dos gatos havia anemia intensa interpretada como hemolítica extravascular devido as lesões macroscópicas e histológicas incluindo a eritrofagocitose no baço. Relatos sobre a detecção molecular de *Mycoplasma haemofelis* em gatos foram documentados em diferentes regiões do Brasil, associados ou não com sinais clínicos de anemia e estudos anatomopatológicos não foram realizados (Braga et al., 2012b; Santis et al., 2014)

Em relação à icterícia pós-hepática, a principal causa para os gatos do presente estudo foi a colangite, especialmente a colangite parasitária. Em um gato a colangite foi sugestiva de causa infecciosa, mas esta não foi confirmada. As colangites são inflamações nos ductos biliares e uma doença comum em gatos, podendo ser causada por bactérias como *Escherichia coli*, a mais comum (Cullen e Stlaker, 2016), vírus (FIV e/ou FeLV) (Argenta et al., 2018) e parasita trematódeo. Pode ocorrer de três formas de acordo

com o aspecto histológico das lesões: colangite/colangio-hepatite supurativa, colangite/colangio-hepatite não supurativa crônica progressiva e a cirrose biliar ou colangite esclerosante (Barros, 2016). Em dois estudos a colangite linfocitária foi mais frequente (Gagne et al., 1996; Argenta et al., 2018) em comparação com a colangite supurativa (Hirose et al., 2014). Nesse estudo, seis animais apresentaram colangite crônica em consequência de parasitismo por *Platynosomum* spp.

7. CONCLUSÕES

Os achados deste estudo confirmam que a icterícia em gatos pode ser causada por doenças distintas, as quais devem ser sempre incluídas no diagnóstico diferencial clínico e anatomopatológico.

O diagnóstico definitivo da causa das icterícias pré-hepáticas é desafiador, necessitando de testes auxiliares ante-mortem e post mortem para a confirmação etiológica, incluindo exames microscópicos das hemácias em esfregaços e tecidos, além de outros métodos como testes moleculares para *M. haemofelis*.

A lipidose hepática felina é a doença de maior frequência e cursa com lesões extensas no fígado, podendo ocorrer secundariamente a outras doenças hepáticas ou não hepáticas.

A peritonite infecciosa felina é uma doença frequente e deve ser incluída no diagnóstico diferencial clínico quando o gato apresenta icterícia.

A colangite crônica parasitária em gatos é causa frequente de dilatação acentuada dos ductos com inflamação crônica e obstrução, causando assim icterícia acentuada.

8. REFERÊNCIAS

- AMAGASE, H.; PETESCH, B. L.; MATSUURA, H.; KASUGA, S.; ITAKURA, Y. Ingestão de alho e seus componentes bioativos. *J Nutr.*, 131 (3s): 955S-62S, 2001.
- ANDRADE, R. L.; DANTAS, A. F.; PIMENTEL, L. A.; GALIZA, G. J.; CARVALHO, F. K.; COSTA, V. M.; RIET-CORREA, F. *Platynosomum fastosum* induced cholangiosarcomas in cats. *Vet Parasitol.*, 190: 277-280, 2012.
- ARAÚJO, I. C.; POMPERMAYER, L. G.; PINTO, A. S. Metabolismo de drogas e terapêutica no gato: revisão. *Clínica Veterinária*, n.27, p.46-54, 2000.
- ARGENTA, F. F.; ROLIM, V. M.; LORENZO, C. DE; SNEL, G. G. M.; PAVARINI, S. P.; SONNE, L.; DRIEMEIER, D. Aspectos anatomopatológicos e avaliação de agentes infecciosos em 32 gatos com colangio-hepatite. *Pesq. Vet. Bras.*, 38 (5):920-929, 2018.
- BARROS, C. S. L. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. *Patologia Veterinária*. 2ªed. Rio de Janeiro: Roca, p. 181-266, 2016.
- BASU, A. K.; CHARLES, R. A. A review of the cat liver fluke *Platynosomum fastosum* Kossack, 1910 (Trematoda: Dicrocoeliidae). *Veterinary Parasitology.*, 200(1-2), 1-7, 2014.
- BEAUFILS, J. P.; MARTIN-GRANEL, J.; JUMELLE, P.; BARBAULT-JUMELLE, M. Ehrlichiosis in cats. A retrospective study of 21 cases. *Prat Med Chir Anim Cie.*, 34(5): 587-596, 1999.
- BJÖERSDORFF, A.; SVENDENIUS, L.; OWENS, J. H.; MASSUNG, R.F. Feline granulocytic ehrlichiosis - a report of a new clinical entity and characterisation of the infectious agent. *J Small Anim Pract.*, 40(1): 20-24, 1999.
- BLANCHARD, G.; PARAGON, B. M.; MILLIAT, F.; LUTTON, C. Dietary L-carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidosis. *The Journal of Nutrition.*, 132, p. 204-210, 2002.
- BOSMAN, A. M.; OOSTHUIZEN, M. C.; VENTER, E. H.; STEYL, J. C.; GOUS, T. A.; PENZHORN, B. L. Babesia lengau associated with cerebral and haemolytic babesiosis in two domestic cats. *Parasit Vectors.*, 6:128, 2013.
- BRAGA, M. S. C. O.; ANDRÉ, M. R.; FRESCHI, C. R.; TEIXEIRA, M. C. A.; MACHADO, R. Z. Molecular and serological detection of *Ehrlichia spp.* in cats on São Luís Island, Maranhão, Brazil. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, Jaboticabal, v. 21, n. 1, p. 37-41, jan.-mar. 2012a.

BRAGA, M. S. C. O.; ANDRÉ, M. R.; FRESCHI, C. R.; TEIXEIRA, M. C. A.; MACHADO, R.Z. Molecular detection of hemoplasma infection among cats from São Luís island, Maranhão, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43(2), 569-575, 2012b.

BRAGA, I. A.; SANTOS, L. G. F.; RAMOS, D. G. S.; MELO, A. L. T.; MESTRE, G. L. C.; AGUIAR, D. M. Detection of *Ehrlichia canis* in domestic cats in the central-western region of Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 45, 2, 641-645, 2014.

BURATO, A. C.; PASSOS, L. M. F.; MOREIRA, S. M.; BELO, N. O.; BASTOS, C. Y.; SILVEIRA, J. A. G. Hemobartonelose felina: aspectos epidemiológicos, clínicos e hematológicos. *XIII Semana de iniciação científica*. Ciências Biológicas e Agrárias, UFMG, 2004.

CIANCIOLO, R. E.; MOHR, F. C. Urinary System. In: *Jubb, Kennedy, And Palmer's. Pathology of domestic animals*. 6ed. St. Louis: Elsevier, v. 2, c. 2, p. 376-464, 2016.

COTTER, S. M. Anemia associated with feline leukemia virus infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 175(11):1191-1194. PMID: 229095, 1979.

CRISTO, T. G.; BIEZUS, G.; NORONHA, L. F.; PEREIRA, L. H. H. S.; WITHOEFT, J. A.; FURLAN, L. V.; COSTA, L. S.; TRAVESO, S. D.; CASAGRANDE, R. A. Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil.. *J. Comp. Pathol.*, 166:20-28, 2019.

CRIADO-FORNELIO, A; MARTINEZ-MARCOS, A; BULING-SARAÑA, A; BARBA-CARRETERO, J.C. Presence of *Mycoplasma haemofelis*, *Mycoplasma haemominutum* and piroplasmids in cats from southern Europe: a molecular study. *Vet Microbiol.*, 93 (4):307-317, 2003.

CENTER, S. S; CRAWFORD, M. A.; GUIDA, L.; ERB, H. N; KING, J. A. Retrospective Study Severe Hepatic of 77 Cats With Lipidosis: 1975-1990. *J Vet Intern Med.*, v. 7, n. 6, 1993.

CULLEN, J. M.; POPP J. A. Tumors on the liver and gallbladder. In: MEUTEN, D. J. *Tumors in domestic animals*., 4 Ed. Iowa (USA): Iowa, 2002.

CULLEN, J. M.; STALKER, M. J. Liver and Biliary System. In: *Jubb, Kennedy, and Palmer's. Pathology of domestic animals*. 6ed. St. Louis: Elsevier, v. 2, c. 2, p. 258 a 352, 2016.

DE COCK, H. E. V.; FORMAN, M. A.; FARVER, T. B.; MARKS, S. L. Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet Pathol.*, 44: 39-49, 2017.

DEAN, G. A.; OLIVRY, T.; STANTON, C.; PEDERSEN, N. C. In vivo cytokine response to experimental feline infectious peritonitis virus infection. *Vet Microbiol.*, 97:1-12, 2003.

DUARTE, S. C.; PARENTE, J. A.; LINHARES, G. F. C. Diagnóstico molecular de *Ehrlichia canis* em cães de Goiânia, Brasil. *Ver. Patol. Trop.*, vol. 42 (1): 30-41, 2013.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do Cão e do Gato*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v1 e v2, p. 218, 1346; 2004.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; LANGOHR, I.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por cebola, *Allium cepa* (Liliaceae), em gatos. *Pesquisa Veterinária Brasileira.*, 22(2):79-84. Depto. Patologia - UFSM, 2002.

FIGHERA, R. A.; GRAÇA, D. L. Sistema Hematopóético. SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. *Patologia Veterinária.*, 2^oed. Rio de Janeiro: Roca, p. 311-406, 2016.

FIRMINO, F. P.; AQUINO, L. C.; MARÇOLA, T. G.; BITTENCOURT, M. V.; MCMANUS, C. M.; PALUDO, G. R. Frequency and hematological alterations of diferente hemoplasma infections with retrovirusis co-infections in domestic cats from Brazil. *Pesq. Vet. Bras.*, 36(8):731-736, 2016.

FRAGKOU, F. C.; ADAMAMA-MORAITOU, K. K.; POUTAHIDIS, T.; PRASSINOS, N. N.; KRITSEPI-KONSTANTINOOU, M.; XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M.; LIDBURY, J. A.; SUCHODOLSKI, J. S.; RALLIS, T. S. Prevalence and Clinicopathological Features of Triaditis in a Prospective Case Series of Symptomatic and Asymptomatic Cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 30:1031–1045, 2016.

FRIESEN, N.; FRITSCH, R. M.; BLATTNER, F. R. Phylogeny and new intrageneric classification of *Allium* (Alliaceae) based on nuclear ribosomal DNA its sequences. *Aliso.*; 22 (1): 372-95, 2006.

GAGNE, J. M.; WEISS, D. J.; ARMSTRONG, P. J. Histopathologic Evaluation of Feline Inflammatory Liver Disease. *Veterinary Pathology.*, 33(5), 521–526, 1996.

GREITER-WILKE, A.; SCANZIANI, E.; SOLDATI, S.; MCDONOUGH, S.P.; MCDONOUGH, P.L.; CENTER, S.A.; RISHNIW, M.; SIMPSON, K.W. Association of Helicobacter with cholangiohepatitis in cats. *J Vet Intern Med.*, 20:822–7, 2006.

GUNN-MOORE, D. A.; DAY, M. J.; GRAHAM, M. E. A.; CUE, S. M.; HARBOUR, D. A. Immune-mediated haemolytic anaemia in two sibling cats associated with multicentric lymphoblastic infiltration. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v 1, 1999, 209-214, 1999.

HA, D. N. Trematodes from Birds and Mammals in the Central Highland of Vietnam. Ph.D. *Dissertation*, Institute of Parasitology, Soviet Union Academy of Sciences, Moscow, Russia, 158 pp, 1990.

HARVEY, J. W.; RACKEAR D. Experimental onion-induced hemolytic anemia in dogs. *Vet. Pathol.*, 22: 387-392, 1985.

HEADLEY, S. A.; GILLEN, M. A.; SANCHES, A. W.; SATTI, M. Z. *Platynosomum fastosum*-induced chronic intrahepatic cholangitis and *Spirometra* spp. Infections in feral cats from Grand Cayman. *J Helminthol.*, 86(2): 209-214, 2012.

HEIDARPOUR, M.; FAKHRIEH, M.; ASLANI, M. R.; MOHRI, M.; KEYWANLOO, M. Oxidative effects of long-term onion (*Allium cepa*) feeding on goat erythrocytes. *Comp. Clin. Pathol.*, 22: 195–202, 2013.

HILL, R. C.; VAN WINKLE, T. J. Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat, a retrospective study of 40 cases (1976–1989). *J Vet Intern Med.*, 7: 25–33, 1993.

HIROSE, N; UCHIDA, K; KANEMOTO, H; OHNO, K; CHAMBERS, J. K.; NAKAYAMA, H. A retrospective histopathological survey on canine and feline liver diseases at the University of Tokyo between 2006 and 2012. *J Vet Med Sci.*, 76(7):1015–20, 2014.

HOLT, E.; GOLDSCHMIDT, M. H.; & SKORUPSKI, K. Extranodal conjunctival Hodgkin's-like lymphoma in a cat. *Veterinary Ophthalmology*, 9(3), 141–144, 2006.

ILHA, M. R. DA S.; LORETTI, A. P.; BARROS, C. S. L.; MAZZANTI, A.; BREITSAMETER, I. Cirrose biliar em felinos associada à ectasia do ducto cístico e desvios portossistêmicos extra-hepáticos. *Ciência Rural.*, Santa Maria, v.34, n.4, p.1147-1153, 2004.

IWAMOTO, M.; OHIRA, M.; HAGIWARA, M.; YAMAZAKI, R.; YAMABE, G.; OSAMURA, T. A Case of The Icteric Cat with Cholelithiasis in Which Underwent Cholecystectomy and Cholecystoduodenostomy. *J. Animal Clin. Med.*, v. 24, p. 2022, 2014.

JERGENS, A. E. Feline Idiopathic Inflammatory Bowel Disease: What we know and what remains to be unraveled. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, 14: 445, 2012.

JUBB, K. V. F.; STENT, A. W. Pancreas. In: *Jubb, Kennedy, and Palmer's. Pathology of domestic animals.* 6ed. St. Louis: Elsevier, v. 2, c. 2, p. 353-375, 2016.

KAPLAN, A. J. Onion powder in baby food may induce anemia in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207: 1405, 1995.

KOHN, B.; WEINGART, C.; ECKMANN, V.; OTTENJANN, M.; LEIBOLD, W. Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy and outcome (1998-2004). *J Vet Intern Med.*, 20(1):159-66, 2006.

LAPPIN, M. R.; BREITSCHWERDT, E. B. Infecção por *Ehrlichia spp.*/Erlíchiose monocitotrópica felina. In: GREENE, C. E. *Doenças Infeciosas de cães e gatos.* 4^oed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA, p. 674-695, 2015.

LARSSON, C. E. Estudo epidemiológico da leptospirose felina. (*Trabalho de Conclusão de Curso*). São Paulo, 1981.

LITTLE, S.E. Ehrlichiosis and anaplasmosis in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.*, 40(6):1121-1140, 2010.

MALDONADO, J. F. The life history and biology of *Platynosomum fastosum*. Kossak, 1910 (Trematoda, Dicrocoeliidae). *PRJ Public Health Trop Med*; 21(1): 1739, 1945.

MAYHEW, P. D.; HOLT, D. E.; MCLEAR, R. C.; WASHABAU, R. J. Pathogenesis and outcome of extrahepatic biliary obstruction in cats. *Journal of Small Animal Practice.*, 43, 247-253, 2002.

MCCULLOUGH, S. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.*, 33, 1295-1315, 2003.

MESSICK, J. B. New perspectives about Hemotropic mycoplasma (formerly, *Haemobartonella* and *Eperythrozoon* species) infections in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 33(6), 1453-1465, 2003.

MESSICK, J. B.; HARVEY, J. W. Micoplasmose Hemotrópica/Hemobartonelose. In: GREENE, C. E. *Doenças Infeciosas de cães e gatos.* 4^oed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA, p. 674-695, 2015.

NAKAMURA, K.; WATANABE, M.; SAWAI-TANIMOTO, S.; IKEDA, T. A low catalase activity in dog erythrocytes is due to a very low content of catalase

protein despite having a normal specific activity. *Int J Biochem Cell Biol.*, 30 (7): 823-31; 1998.

NELSON, R. W.; COUTO, G. C. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5° ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2015.

OCHOA, J.; ROQUE, A. I.; DAZA, J. A. Hepatic cholangiocarcinoma in a feline and anatomopathologic and clinical findings, compatible with Feline Infectious Peritonitis. *Rev.MVZ Córdoba*, 17(2):3080-3086, 2012.

OGAWA, E.; KAWAKAMI, A.; YAGI, T.; AMAYA, T.; FUJISE, H.; TAKAHASHI, R. Oxidative Damage to the Membrane of Canine Erythrocytes with Inherited High Na, K-ATPase Activity. *J Vet Med. Sci*; 54 (1): 57-62, 1992.

PAES, G.; VELDEMAN, J.; PAEPE, D.; SAUNDERS, S.; DAMINET, S. Immunemediated hemolytic anemia (IMHA) in cats, part 2: case report. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2010.

PATNAIK, A. K.; LIEBERMAN, P. H.; ERLANDSON, A. R.; ANTONESCU, C. Hepatobiliary Neuroendocrine Carcinoma in Cats: A Clinicopathologic, Immunohistochemical and Ultrastructural Study of 17 Cases. *Vet. Pathol.*, 42:331337, 2005.

PINTO, A. B. T.; PALUDO, G. R.; GAZÊTA, G. S.; JARDIM, M. P. B.; SCALON, M. C.; SILVA, A. B.; ALBERNAZ, A. P. Anaplasmatidae em gatos (*Felis catus*) no município de Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro. *Pesq. Vet. Bras.*, 38(6):11371150, 2018.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Anestesia e Cuidados Pericirúrgicos. In: LITTLE, S. *O Gato: Medicina Interna*. 1° ed. Editora Roca: Rio de Janeiro, s. 1, c. 8, p. 174225, 2015.

RAE, H. A. Onion toxicosis in a herd of beef cows. *Can Vet J.*, 40(1): 55–57, 1999.

RAMSEY, I.; GOULD, S. Feline anaemia 2. Differential diagnosis. *In Practice.*, 21: 507-517, 1999.

RIBEIRO, T. M. P.; SANTOS, H. D.; REIS, T. S.; SOUSA, S. A. P.; FURQUIM, M. E. C.; ANDRÉ, M. R.; JAYME, V. S. Infecção por *Cytauxzoon* spp. em felinos domésticos. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, Recife, v.13, n.3, p.362-374, 2019.

RODRIGUES, A.; RECH, R. R.; BARROS, R. R.; FIGUERA, R. A.; BARROS, C. S. L. Babesiose cerebral em bovinos: 20 casos. *Cienc Rural.*, 35(1):121-35, 2005.

ROJKO, J. L.; OLSEN, R. G. The immunobiology of the feline leukemia virus. *Vet Immunol Immunopathol.*, 6(1-2):107-165, 1984.

SANTIS, A. C. G. A.; HERRERA, H. M.; SOUSA, K. C. M.; GONÇALVES, L. R.; DENARDI, N. C. B.; DOMINGOS, I. H.; CAMPOS, J. B. V.; MACHADO, R. Z.; ANDRÉ, M. R. Molecular detection of hemotrophic mycoplasmas among domiciled and free-roaming cats in Campo Grande, state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária.*, 23(2), 231-236, 2014.

SARAIVA, L. H.; ANDRADE, M. C.; MOREIRA, M. V.; OLIVEIRA, L. B.; SANTOS, Á. F.; FERREIRA, R. S.; SANTOS, W. H.; ECCO, R. Bilirubin encephalopathy (kernicterus) in an adult cat. *JFMS Open Rep.*, 5(1):2055116919838874, 2019.

SHERDING, R. G. Feline jaundice. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, 2, 165– 169, 2000.

SIMPSON, K. W. Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 40–49, 2015.

SOUSA, M. B. C.; LEÃO, A. C.; COUTINHO, J. F. V.; RAMOS, A. M de O. Histopathology findings in common marmosets (*Callithrix jacchus* Linnaeus, 1758) with chronic weight loss associated with bile tract obstruction by infestation with *Platynosomum* (Loos, 1907). *Primates; Journal of primatology.*, 49(4), 283– 287, 2008.

STANGHERLIN, G. DE F.; GOMES, V. DA R.; QUADROS, A. M. DE; REIS, C.; BARCELLOS, H. H. DE A.; SILVA, M. A. M.; ORTIZ, B. C.; JÚNIOR, F. J. S. Colecistite supurativa crônica associada a obstrução de ducto biliar comum em felino: Relato de caso. *Pubvet.*, v.13, n.3, a299, p.1-6, 2019.

STUBBS, C. J.; HOLLAND, C. J.; REIF, J. S. Feline ehrlichiosis. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 22:307-317, 2000.

TANENO, J. C; SACCO, S. R. Micoplasmose Felina: Relato de Caso. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária.*, v.7, n.12, 2009.

TANG, X.; XIA, Z.; YU, J. An experimental study of hemolysis induced by onion (*Allium cepa*) poisoning in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.*, 31(2):143-9, 2008.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. *Parasitologia veterinária*. 4ªed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, p. 388 e 389 e 2419-2421, 2017.

TARELLO W. Microscopic and clinical evidence for *Anaplasma* (Ehrlichia) phagocytophilum infection in Italian cats. *Vet Rec.*, 156(24): 772-774, 2005.

UZAL, F. A.; PLATTNER, B. L.; HOSTETTER, J. M. Alimentary System. In: *Jubb, Kennedy, and Palmer's. Pathology of domestic animals*. 6 ed. St. Louis: Elsevier, v. 2, c. 2, p. 1-257, 2016.

- VALLI, V. E. O.; KIUPEL, M.; BIENZLE, D.; WOOD, R. D. Hematopoietic System. *In: Jubb, Kennedy, and Palmer's. Pathology of domestic animals*. 6 ed. St. Louis: Elsevier, v. 3, c. 2, p. 102-268, 2016.
- VALLI, V. E. O.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D. J. *In: Tumors in Domestic Animals*. Fifth Edition. 2017 John Wiley & Sons, Inc. Tumors of the hemolymphatic system, p. 208, 2017.
- VAN KAMPEN, K. R.; JAMES, L. F.; JOHNSON, M. S. Hemolytic anemia in sheep fed wild onion (*Allium validum*). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 156: 328-332, 1970.
- VIEIRA, A. L. S; ECCO, R.; LIMA, W.S.; GUEDES, R. M. C. *Platynosomum fastosum* infection in two cats in Belo Horizonte, Minas Gerais State - Brazil. *Braz J Vet Pathol.*, 2 (1), 45-48, 2009.
- VOGELSTEIN, B.; GILLESPIE, D. Preparative and analytical purification of DNA from agarose. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 76: 615–619, 1979.
- WALTON, R. M.; HENDRICK, M. J. Feline Hodgkin's-like Lymphoma: 20 Cases (1992–1999). *Veterinary Pathology.*, 38(5), 504–511, 2001.
- WARREN, K. S.; SWAN, R. A.; HOBBS, R. P.; HERIYANTO; KUHN E. M., HEENEY, J. L. *Platynosomum fastosum* in ex-captive orangutans from Indonesia. *J. Wildl. Dis.*, 34: 644-646, 1998.
- WARREN, R. W.; COLLINS, M. L. Immune hemolytic anemia in children. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 8, pg. 65–73, 1998.
- WASHABAU, R. J. Necrosis and inflammation: feline. *In: WASHABAU, R. J.; DAY, M. J. (eds). Canine and feline gastroenterology*. 1st ed. St Louis: Saunders Elsevier, p. 821–848, 2013.
- WEISS, D. J.; GAGNE, J. M.; ARMSTRONG, P. J. Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *J Am Vet Med Assoc.*, 209:1114–1116, 1996.
- WERNER, L. L.; GORMAN, N. T. Immune-Mediated Disorders of Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.*, vol. 14, n. 5, 1984.
- WILLI B.; BORETTI F.S.; BAUMGARTNER C.; TASKER S.; WENGER B.; CATTORI V.; MELI M.L.; REUSCH C.E.; LUTZ H.; HOFMANN-LEHMANN R.
Prevalence, risk factor analysis, and follow-up of infections caused by three feline hemoplasma species in cats in Switzerland. *Journal of Clinical Microbiology.*, 44, 961-969, 2006.

WILLIAMS, D. A. The pancreas. *In*: GUILFORD, W.G.; CENTER, S.A.; STROMBECK, D.R.; WILLIAMS, D.A. AND MEYER, D.J. *Strombeck's Small Animal Gastro Enterology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, p. 381–410, 1996.

YOSHINO, Y.; CHAMBERS, J. K.; NAKAMORI, T.; GOTO-KOSHINO, Y.; NISHIGAKI, K.; TSUJIMOTO, H.; UCHIDA, K. Primary cerebellar lymphoma with Hodgkin lymphoma–like morphology in a cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.*, 29(5), 707–710, 2017.

ZAWIE D.A.; GARVEY M.S. Feline hepatic disease. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.*, 14(6):1201-1230, 1984.

ZORAN, D. L. Tratamento de Pancreatite e Doença Intestinal Inflamatória Concomitante. *In*: LITTLE, S. E.. *O Gato: Medicina Interna*. 1° ed. 1° ed. Editora Roca: Rio de Janeiro, seção 7, cap. 35, p. 1566-1677, 2015.