

Universidade Federal de Minas Gerais
Escola de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

Etiologias da icterícia e diagnóstico diferencial prospectivo em 84 cães

Maria Cristina de Andrade

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Área de Concentração: Patologia Animal

Orientador: Prof.^a Dr.^a Roselene Ecco

Belo Horizonte
Escola de Veterinária-UFMG
2018

A553e

Andrade, Maria Cristina de, 1985-
Etiologias da icterícia e diagnóstico diferencial prospectivo em 84 cães / Maria
Cristina de Andrade. – 2018.
74 p. : il.

Orientador: Roselene Ecco

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária
Inclui bibliografia

I. Cão – Doenças – Diagnóstico – Teses. 2. Icterícia – Teses. 3. Histopatologia
veterinária – Teses. 4. Reação em cadeia de polimerase – Teses. I. Ecco, Roselene.
II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.708 96

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARIA CRISTINA DE ANDRADE

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.

Aprovada em 27 de Fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Roselene Ecco

Prof^a. Roselene Ecco
Presidente - Orientador

Tatiane Alves da Paixão

Prof^a. Tatiane Alves da Paixão
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

Mary Suzan Varaschin

Prof^a. Mary Suzan Varaschin
Universidade Federal de Lavras - UFLA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me acompanhar e iluminar meu caminho.

A minha família, pelo exemplo, incentivo e carinho dedicados a mim, compreensão da minha ausência e amor incondicional.

À minha orientadora professora Roselene Ecco pela orientação, conhecimento transmitido, carinho e por estar sempre presente quando preciso.

A todos os professores por me proporcionarem o conhecimento, além de facilitar a minha aprendizagem.

Aos amigos e colegas de trabalho pelo apoio e incentivo.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação e contribuíram para conclusão desta etapa.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1. Fisiopatologia e formação da bile	12
3.2. Icterícia	12
3.2.1. Icterícia pré-hepática	13
3.2.2. Icterícia hepática	13
3.2.3. Icterícia pós-hepática.....	13
3.3. Doenças infecciosas	13
3.3.1. Leptospirose	14
3.3.2. Erliquiose	17
3.3.3. Septicemia	19
3.4. Doenças degenerativas	20
3.4.1. Degeneração hidrópica	20
3.4.2. Degeneração glicogênica	20
3.4.3. Degeneração gordurosa hepática	21
3.5. Neoplasias	21
3.5.1. Colangiocarcinoma	22
3.5.2. Carcinoma pancreático	23
3.5.3. Hemangiossarcoma	23
3.5.4. Linfoma	24
3.6. Doenças progressivas	25
3.6.1. Fibrose terminal hepática (cirrose)	25
3.7. Colelitíase	26
4. MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1. Histórico e exames laboratoriais	26
4.2. Amostras e histopatologia	27
4.3. Histoquímica	27
4.4. Análise hematológica e bioquímica	27
4.5. Sorologia anti-Leptospira	27
4.6. PCR	28
5. RESULTADOS	28
5.1. Dados epidemiológicos	28
5.2. Resultados hematológicos, da bioquímica sérica e moleculares	29
5.3. Classificação do tipo e frequência da icterícia	29
5.4. Frequência e doenças diagnosticadas nos cães icterícios.....	30
5.4.1. Causas infecciosas	30
5.4.2. Leptospirose.....	30
5.4.3. Erliquiose	33
5.4.4. Septicemia	36
5.4.5. Degeneração gordurosa	37
5.4.6. Degeneração glicogênica	38
5.4.7. Hemangiossarcoma.....	39

5.4.8. Colangiocarcinoma.....	41
5.4.9. Sugestivo de carcinoma pancreático	42
5.4.10. Linfoma	43
5.4.11. Fibrose hepática terminal (cirrose)	44
5.4.12. Obstrução biliar	46
6. DISCUSSÃO	61
7. CONCLUSÕES	67
8. REFERÊNCIAS	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados referentes a raça, sexo, idade, intensidade da icterícia, sorologia, PCR para <i>Leptospira interrogans</i> , PCR para <i>Ehrlichia canis</i> , tempo de tratamento com doxiciclina, diagnóstico patológico e classificação da icterícia em 84 cães.	48
Tabela 2 Resultados dos exames hematológicos dos animais ictericos	55
Tabela 3. Resultados dos valores da bioquímica sérica dos animais ictericos	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cão 55, Pastor Branco, macho, adulto diagnosticado com Leptospirose.....	31
Figura 2. Lesões histológicas em cães com leptospirose.....	32
Figura 3. Cão 78. Pastor alemão, fêmea, 9anos. Erliquiose causada por <i>Ehrlichia canis</i>	34
Figura 4. Cão 80, Pastor Alemão, macho, adulto, com icterícia. Erliquiose crônica causada por <i>Ehrlichia canis</i>	35
Figura 5. Cães ictericos possivelmente por septicemia.....	37
Figura 6. Doenças degenerativas em cães ictericos	39
Figura 7. Cão 3, SRD, macho, 8 anos. Hemangiossarcoma	40
Figura 8. Cão 5, SRD macho, 17 anos, com colangiocarcinoma e icterico	42
Figura 9. Cão 10, SRD, macho, 17 anos, icterico. Carcinoma pancreático	43
Figura 10. Linfoma. Cão 13, Cocker Spaniel, fêmea, 11 anos, icterico.....	44
Figura 11. Doença hepática terminal no cão 16, SRD, macho, adulto	45
Figura 12. Obstrução biliar no cão 84	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AST- aspartato aminotransferase

ALT- alanina aminotransferase

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

CID- Coagulação intravascular disseminada

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

FA- fosfatase alcalina

FNT- α - Fator de necrose tumoral

GGT- Gama-glutamyltransferase

HE - hematoxilina e eosina

HV/UFMG - Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais

IL- Interleucina

PCR - reação em cadeia pela polimerase

SAM - soroaglutinação microscópica

RESUMO

A icterícia é a coloração amarelada decorrente da deposição de bilirrubina em tecidos ricos em elastina, devido à elevada concentração plasmática. A icterícia ocorre por alterações no metabolismo ou na excreção de bilirrubina, sendo classificadas em pré-hepática, hepática ou pós-hepática. A icterícia pré-hepática ocorre quando há hemólise intra- ou extravascular de causa infecciosa ou imunomediada. A icterícia hepática decorre de lesão hepática extensa. A icterícia pós-hepática pode ser secundária à obstrução parcial ou completa do ducto colédoco por colelitíase ou neoplasias. O objetivo desse estudo foi identificar, avaliar e classificar as causas de icterícia em cães necropsiados entre 2014 e 2017 associando as lesões macroscópicas, histológicas e exames complementares. Foram avaliados macro- e microscopicamente 84 cães com diferentes graus de icterícia, sendo classificados 22 (26,2%) cães com icterícia pré-hepática, 48 (57,1%) cães com icterícia hepática, 13 (15,5%) com icterícia pré-hepática e hepática e um (1,2%) com icterícia pós-hepática. Nos exames hematológicos, a alteração mais frequente foi anemia moderada a acentuada com leucocitose e trombocitopenia. Na bioquímica sanguínea, a maioria dos cães estava com azotemia e alteração nos níveis séricos das enzimas hepáticas, como fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Foram identificadas várias etiologias associadas à icterícia, dentre elas pode-se destacar, agentes infecciosos (47/84), neoplasias (13/84), processos degenerativos (12/84), crônicos (6/84), processos septicêmicos (5/84) e obstrutivos (1/84). Dentre as causas infecciosas, as mais frequentes foram leptospirose (40/84) e erliquiose (7/84). Das neoplásicas, foram colangiocarcinoma (5/84), hemangiossarcoma (4/84) e (2/84) linfoma. Dos processos degenerativos, os mais frequentes foram degenerações gordurosa (9/84) e glicogênica (3/84). Dos processos crônicos os mais frequentes foram fibrose hepática (cirrose) (6/84) e dos obstrutivos foi diagnosticado somente um caso de colelitíase (1/84). A PCR foi utilizada para o diagnóstico confirmatório da infecção por *Leptospira interrogans* e *Ehrlichia canis*. O DNA de *Leptospira interrogans* foi amplificado em 37 cães, e destes, quatro estavam co-infectados com *Ehrlichia canis*. A classificação e a identificação das causas de icterícia em cães são de relevância devido a frequência de doenças que apresentam essa alteração, muitas vezes sem diagnóstico *ante-mortem*.

Palavras-chave: icterícia, cão, histopatologia, PCR, leptospirose, erliquiose, neoplasias, septicemia.

ABSTRACT

Icterus is a yellowish discoloration developed from the bilirubin deposition, in tissues abundant in elastin, due to its high plasmatic concentration. It occurs in metabolism changes or bilirubin excretion and it is classified in pre-hepatic, hepatic and post-hepatic. Pre-hepatic icterus is a result of intra- or extravascular hemolysis by infectious or immune-mediated forms. The hepatic jaundice is a consequence of extensive liver damage. Post-hepatic form is usually secondary to partial or complete bile duct obstruction in cholelithiasis or neoplasms. The aim of this study was to evaluate and classify different icterus causes in dogs necropsied between 2014 and 2017, associating macroscopic and histologic changes as well as ancillary tests. Eighty four dogs were analyzed macro- and microscopically and separated in groups of icterus causes; 22 (26,2 %) dogs had pre-hepatic icterus, 48 (57,1%) hepatic, 13 (15.5%) pre-hepatic and hepatic and one (1.2%) with post-hepatic icterus. The hematological exam detected moderate anemia with severe leukocytosis and thrombocytopenia. The biochemical exam detected azotemia in most of the dogs with high increase in the sera levels of the hepatic enzymes, as alkaline phosphatase (AP), aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT). Many factors were identified as the cause of icterus and the main factors were infectious agents (47/84), neoplasms (13/84), degenerative changes (12/84), chronic changes (6/84) and obstructive cause (1/84). The most frequent infectious causes were leptospirosis (40/84) and ehrlichiosis (7/84). Neoplastic causes include cholangiocarcinoma (5/84), hemangiosarcoma (4/84) and lymphoma (2/84). Degenerative changes were lipidosis (9/84) and glycogen (3/84) degeneration. Hepatic fibrosis (cirrhosis) (6/84) was the most frequent chronic changes and cholelithiasis (1/84) was diagnosed once as obstructive cause. PCR was performed to confirm *Leptospira interrogans* e *Ehrlichia canis* infections. DNA of *Leptospira interrogans* was amplified in 37 dogs, which four had coinfection with *Ehrlichia canis*. The classification and identification of icterus causes in dogs are very important due to the number of diseases with this alteration, frequently without *ante-mortem* diagnosis.

Keywords: Icterus, dog, histopathology, PCR, leptospirosis, ehrlichiosis, neoplasm, septicemia.

1. INTRODUÇÃO

Icterícia é a denominação dada à coloração amarelada dos tecidos pela deposição de bilirrubina, sendo mais evidente nas mucosas e tecidos ricos em elastina, como aorta e esclera. A icterícia pode ser classificada em pré-hepática, hepática e pós-hepática. A icterícia pré-hepática ocorre em casos de hemólise, podendo ser causada por agentes infecciosos, como *Babesia* spp., *Leptospira* sp. e *Rangelia vitalii* (Loretti e Barros, 2005; Figuera et al., 2010) ou imunomediada (Murdoch, 1976). A icterícia hepática ocorre devido à lesão aguda (leptospirose e hepatopatias tóxicas) ou crônica (neoplasias malignas e fibroses hepáticas), que induzem a queda de absorção, conjugação ou excreção da bilirrubina pelos hepatócitos. A forma pós-hepática ocorre em casos de obstrução ou compressão com redução na excreção de bile (Guedes et al., 2011).

A bilirrubina em excesso no organismo pode ser a não conjugada (indireta) ou conjugada (direta). A bilirrubina não conjugada (bilirrubina + albumina) é encontrada quando há excesso de degradação metabólica da hemoglobina, em casos de hemólise, ou quando ocorre lesão ao hepatócito e compromete a conjugação da bilirrubina com o ácido glicurônico. A bilirrubina conjugada (bilirrubina + ácido glicurônico) também pode estar presente nos casos de lesão hepática e, principalmente, nos casos onde há dificuldade da sua liberação pelos canalículos biliares, resultando em um acúmulo de bilirrubina conjugada (Spirito e Lot, 2009).

A icterícia pré-hepática é causada por excesso na produção de bilirrubina devido à hemólise, principalmente intravascular intensa. Esse excesso de bilirrubina sobrecarrega a capacidade do fígado de removê-la do plasma e de secretá-la na bile. Hemólise grave pode ainda resultar em hipóxia e consequentemente promover lesão hepática, resultando em icterícia pré-hepática e hepática. A icterícia hepática é causada por diminuição na captação, na conjugação ou na secreção de bilirrubina pelos hepatócitos, onde sua etiologia está relacionada com uma doença hepática grave difusa aguda ou crônica. A icterícia pós-hepática ocorre em caso de diminuição na excreção da bile, também conhecida como colestase. A colestase é um defeito no mecanismo de secreção da bile, levando a um acúmulo no sangue de bilirrubina. Esta alteração ocorre por obstrução dos ductos biliares, conhecida como colestase extra-hepática ou diminuição do fluxo da bile pelos canalículos, caracterizando como colestase intra-hepática. Além disso, a hemólise extravascular também pode aumentar a carga de bilirrubina para o fígado. A colestase intra-hepática ocorre por lesão hepática grave interferindo na capacidade dos hepatócitos em metabolizar e excretar a bile ou por hemólise onde há quantidade intensa de bilirrubina para excreção. A colestase extra-hepática é causada por obstrução intraluminal ou compressão dos ductos biliares (Cullen e Brown, 2013).

A icterícia é um achado clínico comum a diversas doenças, sendo necessário associar achados clínicos, histopatológicos e laboratoriais para o diagnóstico definitivo, especialmente para as causas infecciosas.

2. OBJETIVOS

- Analisar macroscopicamente e histologicamente animais com diferentes intensidades de icterícia;
- Determinar a ocorrência e a frequência das doenças que determinam a icterícia em cães;
- Identificar as etiologias das icterícias em cães;
- Utilizar, quando necessário, exames complementares como a PCR para identificar agentes etiológicos;
- Agrupar as causas de icterícia em doenças degenerativas, infecciosas e neoplásicas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Fisiopatologia e formação da bile

A bile é composta de água, colesterol, ácidos biliares, bilirrubina, íons orgânicos, entre outros constituintes, e sua produção é a principal função exócrina do fígado (Barros, 2011). A bilirrubina é produzida pela degradação metabólica da hemoglobina, proveniente da quebra extra-hepática fisiológica de eritrócitos senescentes. Estas células são fagocitadas por macrófagos presentes no baço, medula óssea e no fígado, onde ocorre a separação do grupo heme e grupo globina. Parte do ferro presente no grupo heme é transportado pela transferrina e o restante é oxidado em biliverdina pela ação da hemoperoxidase. Posteriormente, a biliverdina–redutase converte a biliverdina em bilirrubina, que é liberada no sangue na forma não conjugada ou indireta, onde é ligada à albumina e carreada ao fígado. No hepatócito, é separada da albumina, conjugada ao ácido glicurônico, formando assim a bilirrubina conjugada ou direta, e excretada por transporte ativo pelos canalículos biliares até chegar ao ducto hepático comum, e ducto colédoco, onde é liberada no duodeno, auxiliando na digestão local dos lipídios (Spirito e Faulin, 2009; Cullen e Brown, 2013).

3.2 Icterícia

A icterícia é a pigmentação amarelada de tecidos corporais pela bilirrubina. Ela ocorre quando a taxa de produção ultrapassa a taxa de metabolização (Cullen e Brown, 2013), seja por

hemólise excessiva, lesões hepáticas diretas ou obstrução completa ou parcial do ducto colédoco (Martinelli, 2004). A icterícia pode ser classificada como pré-hepática, hepática ou pós-hepática, de acordo com a etiologia (Spirito, 2009). A hiperbilirrubinemia pode ocorrer quando a concentração no sangue exceder 0,5 mg/dl. Porém, a icterícia só é visível nos tecidos quando estas concentrações excedem 2 mg/dl (Spirito, 2009; Cullen e Brown, 2013).

3.2.1 Icterícia pré-hepática

A forma pré-hepática ou hemolítica ocorre por destruição excessiva de eritrócitos, resultando em aumento do complexo bilirrubina-albumina no sangue e excedendo a capacidade excretora do fígado (Spirito, 2009). Essa forma de icterícia pode ser causada por agentes infecciosos que produzem hemólise, como em casos de *Babesia* spp., *Anaplasma marginale*, *Anaplasma centrale* e *Leptospira* sp., ou por reação imunomediada (Cullen e Brown, 2013). Além disso, animais com tumores sólidos metastáticos, hematológicos podem apresentar quadros de coagulação intravascular disseminada (CID) devido a liberação de toxinas, resultando em hemólise e promovendo a icterícia pré-hepática (Pintão e Franco, 2001).

3.2.2 Icterícia hepática

A icterícia hepática ocorre por lesões diretas agudas ou crônicas aos hepatócitos. A lesão dos hepatócitos culmina em diminuição da metabolização da bilirrubina e conseqüentemente em elevação da bilirrubina não conjugada na corrente sanguínea. A lesão hepática pode ser causada por diversos fatores, como agentes bacterianos ou virais, toxinas, medicamentos, neoplasias hepáticas e metástases e anemias acentuadas (Barros, 2011).

3.2.3 Icterícia pós-hepática

A icterícia pós-hepática ocorre por obstruções ou estenose do ducto biliar, seja por cálculos, parasitas ou por processos inflamatórios. A estase biliar ocorre devido a problemas na eliminação da bilirrubina nos ductos biliares, acumulando, portanto, nos hepatócitos. Quando o hepatócito atinge a sua capacidade máxima de armazenamento, a bilirrubina retorna para a corrente sanguínea e irá se depositar nos tecidos causando icterícia (Salomão et al., 2012).

3.3 Doenças infecciosas

A icterícia de origem infecciosa pode ser observada em casos de leptospirose, erliquiose e babesiose (Tochetto et al., 2012).

3.3.1 Leptospirose

A leptospirose é uma zoonose de propagação mundial que infecta quase todas as espécies de mamíferos, inclusive o homem. Está presente em todos os continentes, exceto na Antártida. *Leptospira* é uma bactéria espiroqueta da família Leptospiraceae, ordem Spirochaetales, classe Spirochaetia, filo Spirochaetes, medindo cerca de 0,1 µm de diâmetro, por 6-20 µm de comprimento, classificada em quatro espécies saprófitas e 12 espécies patogênicas, com mais de 250 sorovarietades patogênicas (Adler e Moctezuma, 2010; Sykes et al., 2011). O gênero *Leptospira* compreende vinte e duas espécies diferentes, sendo dez espécies patogênicas: *L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. borgpetersenii*, *L. santarosai*, *L. noguchii*, *L. weilii*, *L. alexanderi*, *L. kmetyi*, *L. alstonii* e *L. mayottensis*. Cinco espécies intermediárias, *L. inadai*, *L. broomii*, *L. fainei*, *L. wolffii* e *L. licerasiae* e sete espécies saprófitas: *L. biflexa*, *L. wolbachii*, *L. meyeri*, *L. wanthielii*, *L. terpstrae*, *L. idonii* e *L. yanagawae*. As espécies saprófitas não causam doença em animais e seres humanos, já as espécies patogênicas e intermediárias podem causar doença e manifestações clínicas (Adler e Moctezuma 2010).

A *Leptospira* spp. é eliminada na urina podendo perdurar por tempos indeterminados e contaminando o ambiente (Maele et al., 2018). Alguns sorovares são eliminados por períodos maiores, como o sorovar Canicola que pode ter o período de eliminação de dois anos e Icterohaemorrhagiae que tem o período de eliminação mais curto, chegando a três meses (Dziejyc, 2010). *Leptospira* spp. sobrevivem em temperaturas quentes e úmidas (idealmente 28 °C), e em pH levemente alcalinizado. Em condições ideais, *Leptospira* spp. podem sobreviver durante semanas ou meses, porém em condições desfavoráveis, por exemplo, em pH ácido, podem morrer em minutos (Maxie, 2015). As vias de infecção por *Leptospira* spp. incluem penetração na pele por soluções de continuidade, transcutânea ou por ingestão direta de água e alimentos contaminados (Myers et al., 2013). *Leptospira* spp. causam lesão vascular e morte celular provocada pela propriedade física da bactéria. Estas também liberam toxinas bacterianas que agem diretamente sobre a membrana de células endoteliais, levando a necrose de coagulação de células acometidas. A bactéria pode se multiplicar na corrente sanguínea, determinando a fase de leptospiemia, pela qual, a bactéria atinge órgãos como fígado e rins. Nos rins, a bactéria interage com as células epiteliais dos túbulos renais e são eliminadas pela urina (Myers et al., 2013). Essas espiroquetas podem se disseminar pelo corpo em até sete dias, multiplicando-se principalmente no fígado, rins, pulmões, placenta e líquido. Após este período, se não ocorrer a

morte, o animal pode ficar assintomático e continuar eliminando o agente pela urina, que seria a fase de manutenção (Maxie, 2015).

Em cães, as lesões de leptospirose são mais comuns nos rins, quando se trata de infecções causadas pelo sorovar *Leptospira Canicola* e quando as lesões ocorrem primariamente no fígado se refere ao sorovar *Icterohaemorrhagiae*. Alguns autores relatam que os sorovares *Grippotyphosa*, *Pomona* e *Autumnalis* têm sido associados à doença hepatorenal e o sorovar *Bratislava* a doença renal somente (Tochetto et al., 2012).

Os sorovares *Icterohaemorrhagiae* e *Canicola* são associados a maioria dos casos clínicos em cães, embora, frequentemente, sejam detectados títulos de aglutinação positivos para os sorotipos *Grippotyphosa*, *Bratislava* e *Ballum* (Hartman, 1984; Tochetto et al., 2012). Os sorovares *Icterohaemorrhagiae* e *Copenhageni* pertencem ao mesmo sorogrupo e apresentam similaridade antigênica e molecular. A infecção por *Icterohaemorrhagiae* tem como reservatórios primários os roedores e causa doença aguda e severa, com comprometimento renal e hepático em cães (Goldstein, 2006; Freire, 2008).

A leptospirose pode ser classificada como hemolítica, quando cursa com anemia hemolítica, causada principalmente pela produção de hemolisina de alguns sorovares como a *Icterohaemorrhagiae*. É classificada como não hemolítica quando a lesão for principalmente hepática e renal, como ocorre nas infecções pelo sorovar *Canicola* (Adler e Moctezuma, 2010). Os cães podem ser acometidos por diversos sorovares de *Leptospira*, sendo mais frequentemente acometidos pelos sorovares *Canicola*, *Icterohaemorrhagiae*, *Ballum*, *Autumnalis* e *Copenhageni* (Batista et al., 2005; Magalhães et al., 2007).

Hemolisinas têm sido relatadas em várias sorovares de *Leptospira*, sendo mais comum na *Icterohaemorrhagiae*. Estas hemolisinas vão formar poros no endotélio vascular e na superfície das hemácias, levando a maior lesão vascular e lise de hemácias (Adler e Moctezuma, 2010).

Os cães, quando infectados, tanto na forma clínica quando na forma subclínica, podem eliminar *Leptospira* spp. na urina e contaminar o ambiente por longos períodos (Schuller et al., 2015).

Na leptospirose, a icterícia de origem hepática, por degeneração aguda nos hepatócitos relacionado aos sorovares não hemolíticos, decorre da dissociação de hepatócitos, que pode ser explicada pela separação das junções desmossômicas devido a passagem das leptospiros. As junções intercelulares dos hepatócitos são compostas por fortes ligações e aderências desmossômicas. Estas ligações desmossômicas selam os canalículos biliares e impedem o extravasamento da bile para a corrente sanguínea. A separação destas junções induzem o

extravasamento de bile para a corrente sanguínea, resultando em hiperbilirrubinemia (Miyahara et al., 2014).

Leptospira spp. patogênicas permanecem nos tubulos contorcidos proximais dos rins e em alguns hospedeiros de manutenção, ela também pode ser encontrada no sistema gastrointestinal. Animais podem eliminar *Leptospira* spp. sem manifestar a doença, isto ocorre na fase de manutenção, podendo ocorrer a contaminação por urina, líquidos placentários e leite, além da possibilidade de transmissão transplacentária (Maxie, 2015).

Macroscopicamente, ocorrem hemorragias sistêmicas na forma de petéquias e equimoses em diversas partes do corpo, conseqüente da vasculite aguda (Swango et al., 1992; Myers et al., 2013). Os rins podem estar aumentados nos casos agudos, com petéquias subcapsulares (Jones et al., 2000). O fígado também pode estar aumentado (Center et al., 1990; Swango et al., 1992) e vermelho-alaranjado. O comprometimento pulmonar é evidenciado principalmente por edema e hemorragias (Tochetto et al., 2012). Histologicamente, as principais alterações renais incluem necrose tubular aguda, nefrite intersticial e cilindros hialinos intratubulares. Em casos mais crônicos pode haver fibrose, espessamento da cápsula urinária e esclerose glomerular (Prescott et al., 2007; Tochetto et al., 2012). Nas lesões mais tardias predominam inflamação mononuclear próximo à junção corticomedular (Jones et al., 2000; Newman et al., 2007). O infiltrado intersticial é predominantemente linfo-histioplasmocitário com alguns neutrófilos (Newman et al., 2007). No fígado, as alterações são discretas, e se caracterizam por neutrófilos nos sinusoides, bilestase e necrose multifocal aleatória de hepatócitos. A dissociação de hepatócitos é comum (Jones et al., 2000; Cullen e Brown, 2013). No pulmão comumente ocorre edema, hiperemia e hemorragias (Tochetto et al., 2012). Nos linfonodos pode ocorrer linfadenomegalia devido a drenagem de hemácias, conseqüente das hemorragias. Histologicamente pode ocorrer depleção de linfócitos e eritrofagocitose (Prescott, 2007; Tochetto et al., 2012).

Os sinais clínicos na leptospirose podem variar de acordo com a fase da doença. Na fase aguda os animais podem apresentar febre, icterícia, anemia hemolítica, hemoglobinúria, hiperemia pulmonar e ocasionalmente meningite. Na fase crônica pode haver abortos, natimortos, infertilidade e uveíte recorrente (Maxie, 2015). Porém, estes sinais clínicos cursam com outras doenças que devem ser investigadas no diagnóstico diferencial para leptospirose como: rangelirose, babesiose, erlichiose monocitotrópica aguda e hepatite infecciosa canina (Figuera et al., 2010; Tochetto et al., 2012).

Leptospira spp. podem levar a lesões crônicas no fígado e rins de cães que sobrevivem após o tratamento medicamentoso. Hepatite crônica ativa tem sido relatada em associação com o

desenvolvimento de anticorpos contra a sorovar *Grippytyphosa* e para a sorovar *Australis*. A leptospirose deve ser considerada no diagnóstico diferencial em cães com hepatite, fibrose hepática e doença renal crônica (Sykes et al., 2011).

O teste auxiliar diagnóstico mais preciso atualmente e considerado padrão ouro para leptospirose baseia-se na pesquisa de anticorpos aglutinantes, pela técnica de soroaglutinação microscópica (SAM), ou pelo isolamento do agente por hemocultura, urocultura ou da cultura do líquor. O teste pareado deve ser repetido com 10 dias para maior confiabilidade (Kogika, 1990; Tochetto et al., 2012). O teste SAM fornece uma estimativa de título de anticorpos contra *Leptospira* spp. presentes no soro. Títulos de 1:3200 são raramente detectados e em caso de cães vacinados a titulação geralmente é inferior a 1:800 (Maele et al., 2018).

As lesões encontradas em animais suspeitos de leptospirose não são patognômicas, não sendo possível estabelecer um diagnóstico definitivo apenas com base na necropsia. Além da histopatologia, histoquímica com impregnação pela prata (por exemplo, Warthin-Starry), PCR e imuno-histoquímica podem auxiliar no diagnóstico *post mortem*. A otimização de várias técnicas para o diagnóstico definitivo, ainda é um desafio para o patologista, levando em consideração que alguns destes exames podem apresentar resultados falso-positivos e falso-negativos. A sorologia inicial e a pareada, a qual é considerada o teste padrão ouro, muitas vezes não é realizada devido à morte dos cães infectados na fase aguda (Tochetto et al., 2012).

3.3.2 Erliquiose

Ehrlichia spp. são bactéria gram negativas, pequenas e pleomórficas, transmitidas por carrapatos. É uma bactéria intracelular obrigatória de células hematopoéticas maduras ou imaturas. No cão, é mais encontrada no sistema fagocitário mononuclear, tais como monócitos e macrófagos (Dumler et al., 2001; Aguiar et al., 2007).

A erliquiose monocitotrófica acomete cães mundialmente, sendo rara em gatos. Sugere-se que cães Pastor Alemão sejam mais susceptíveis a infecção (Valli et al., 2015). A erliquiose canina pode apresentar-se na forma aguda, subclínica ou crônica. Cães não tratados desenvolvem a forma subclínica onde podem apresentar trombocitopenia leve a persistente. Na forma crônica pode ocorrer pancitopenia e debilitação grave em cães. (Fly e McGavin, 2013). A anemia, achado frequente na erliquiose, tem classificações divergentes em diferentes levantamentos e relatos (Mendonça et al., 2005). Sua patogenia ainda não é completamente esclarecida, mas estudos indicam que pode ocorrer por diminuição da produção e aumento da destruição de eritrócitos. Em pesquisa recente, foi relatado que ocorre diminuição significativa no ferro circulante

acompanhado de aumento de transferrina. Tais resultados fortificam a hipótese de utilização do ferro pela bactéria (mórulas), indisponibilizando o mineral para a produção de hemácias (Bottari, 2016). Na erliquiose, a aderência de células infectadas no endotélio pode produzir vasculites e infecção no tecido subendotelial. A trombocitopenia ocorre devido ao maior consumo, sequestro e destruição de plaquetas e também pela diminuição da produção (Mendonça et al., 2005; Waner e Harrus, 2013).

Na macroscopia ocorre principalmente esplenomegalia, linfadenomegalia, petequias e equimoses disseminadas (Fry e McGavin, 2013). Pode haver também lesões oftálmicas como uveíte anterior, coriorretinite, papiledema, e hemorragia retiniana (Valli et al., 2015). Nos exames hematológicos detecta-se anemia não regenerativa e trombocitopenia moderada a acentuada (Fry e McGavin, 2013; Valli et al., 2015).

Estudos *post-mortem* de animais com erliquiose monocítica crônica revelam, principalmente, esplenomegalia tanto na fase aguda como na crônica (Waner et al., 2013). Na histopatologia desses casos encontram-se numerosos plasmócitos na zona do manto do parênquima esplênico. Linfadenomegalia é mais proeminente na fase aguda, caracterizada por estímulo antigênico com plasmocitose na periferia de folículos linfóides secundários e em cordões medulares. Em todos os tecidos linfóides há depleção de linfócitos (Iqbal e Rikhisa, 1994). Reação vascular é caracterizada por manguitos perivasculares com plasmócitos em diversos órgãos, como pele, pulmão, rins, baço, meninges, bulbos oculares, dentre outros (Waner et al., 1999; Waner et al., 2013). Na medula óssea dos animais na fase crônica da erliquiose ocorre hipoplasia ou aplasia acentuada. Estudos descrevem que o exame histopatológico da medula óssea revela intensa plasmocitose. Além disso, pode ocorrer mastocitose medular em 20% dos casos (Mylonakis, 2006). A plasmocitose ocorre devido ao estímulo imunológico intramedular crônico (Mylonakis, 2009).

Anticorpos contra *Ehrlichia* spp. são frequentemente detectados por testes sorológicos, mas PCR convencional e PCR em tempo real para detecção de DNA são mais sensíveis (Nakaghi et al., 2010; Valli et al., 2015). A anemia é um achado frequente, podendo acometer até 78% dos animais infectados. A patogenia da icterícia na erliquiose ainda não está completamente esclarecida, mas estudos indicam como sendo possivelmente secundário a destruição eritrocitária periférica, possivelmente consequente das hemorragias (Waner e Harrus, 2013). Qualquer mecanismo que leve a destruição exacerbada de hemácias seja intravascular ou extravascular, ou uma combinação de ambas, vai exceder a capacidade do sistema circulatório de retirada do

pigmento, levando a uma hiperbilirrubinemia e conseqüente deposição destas nos tecidos, levando a icterícia (Newman, 2013).

3.3.3 Septicemia

A icterícia é o sinal mais precoce de uma série de patologias hepáticas e biliares, incluindo o choque séptico (Zavariz et al., 2006). A sepse é uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) do hospedeiro a uma infecção bacteriana. Na sepse grave ocorrem alterações de perfusão, diminuição da pressão arterial sistólica, oligúria, aumento dos valores séricos de lactato, alterações em nível de consciência e alterações em enzimas hepáticas e ou renais. A sepse também pode ser relacionada a alterações na disponibilidade e consumo de oxigênio. O desequilíbrio destes fatores gera uma redução na extração de oxigênio pelos tecidos, levando a desregulação no sistema de microcirculação renal (Barbosa et al., 2017). Além disso, no choque séptico ocorre uma resposta deprimida ou deficiente a agentes vasopressores, gerando resistência vascular periférica diminuída, que contribui para a vasodilatação periférica (Silveira et al., 2014; Barbosa et al., 2017).

As lesões identificadas na sepse são decorrentes da ação de mediadores inflamatórios endógenos secretados por células estimuladas por bactérias ou toxinas. Estes mediadores inflamatórios também levarão a liberação do fator de necrose tumoral (FNT- α) e diversas citocinas, como as interleucinas (IL-1 IL-8, IL-6 e IL-10), na tentativa de exacerbar a resposta imune (Silveira et al., 2014).

Nas septicemias, as endotoxinas ou toxinas liberadas pelas bactérias, provocam ativação do fator XII, liberação de tromboplastina pelas plaquetas e lesão endotelial, ocorrendo a ativação da cascata de coagulação e levando a quadros de coagulação intravascular disseminada (CID) (Pintão e Franco, 2001). A CID também pode ser chamada de coagulopatia de consumo, síndrome da desfibrinação e trombose intravascular difusa e pode ser decorrente de hemólise por transfusões sanguíneas incompatíveis, hemoparasitas, deficiências enzimáticas, processos imunes e induzida quimicamente. Na hemólise os eritrócitos lisados liberam tromboplastina levando a piora rápida do quadro clínico e morte do animal. Nos exames laboratoriais observa-se trombocitopenia e queda dos níveis de fibrinogênio plasmático. Na histologia pode-se encontrar trombos na maioria dos órgãos (Silva et al., 2007). O consumo exacerbado de plaquetas e de fatores de coagulação determina CID com exaustão destes componentes e conseqüente hemorragias (Pintão e Franco, 2001). Macroscopicamente, em animais com septicemia, o baço está aumentado de volume, com bordas abauladas e vermelho-escuro. Na microscopia há

hiperemia acentuada e pode ocorrer infiltração de neutrófilos ou marginação (Fry e Mc Gavin, 2013).

Durante a fase de septicemia pode ocorrer disfunção hepática e icterícia. As células de *Kupfer* fagocitam bactérias, partículas e endotoxinas (LPS) e são estimuladas a liberar produtos que contribuem para a lesão hepática. Estes produtos incluem fator de necrose tumoral (FNT- α), IL-1, IL-6, enzimas lisossomais, pró-coagulantes e fator ativador plaquetário. Estes fatores podem causar trombos microvasculares no fígado, hipóxia e necrose (Chand e Sanyal, 2006).

3.4 Doenças degenerativas

O termo degeneração hepática vacuolar é utilizado para descrever alterações vacuolares dos hepatócitos, sendo elas as degenerações hidrópicas, glicogênicas e lipídicas (Cullen e Stalke, 2015). Todas as alterações levam ao aumento de volume dos hepatócitos com compressão dos sinusoides, menor metabolização da bilirrubina, e consequente icterícia por deposição desta nos tecidos (Cullen e Brown, 2013).

3.4.1 Degeneração hidrópica

A degeneração hidrópica é uma lesão aguda do hepatócito, precedida de tumefação e seguida de formação de vacúolos de contornos indistintos no citoplasma. Pode ocorrer por causas tóxicas, metabólicas, hipóxia e colestases. Ocorre uma inversão nos íons de água e sódio e a expansão da membrana de mitocôndrias, lisossomos e retículo endoplasmáticos (Cullen e Stalke, 2015; Barros, 2011). Essa alteração geralmente ocorre no fígado em casos de anemia intensa (Barros, 2011). Microscopicamente, o hepatócito está distendido por vacúolos com finas separações em forma de rede e levemente amarronzado devido a pigmentos biliares. Esta alteração é rara em cães e gatos (Cullen e Stalke, 2015).

3.4.2 Degeneração glicogênica

A degeneração glicogênica é uma lesão vacuolar grave conhecida em cães como hepatopatia glicocorticoide ou glicogenose hepática. O acúmulo de glicogênio intracelular pode ser causado principalmente por esteroides endógenos ou esteroides exógenos, como no uso exacerbado ou contínuo de glicocorticoides exógenos. A indução endógena é causada por tumores funcionais do córtex da adrenal ou da pituitária (Barros, 2011). Macroscopicamente o fígado estará aumentado de tamanho e marrom-claro. Na microscopia, os hepatócitos têm o citoplasma expandido por múltiplos vacúolos com as margens mal delimitadas. Esta alteração pode variar de

discreta a acentuada e aumentar o hepatócito de duas a 10 vezes o tamanho normal. Nos sinusoides pode haver infiltrado discreto de neutrófilos e hematopoese extramedular discreta. A patogênese da doença ainda é desconhecida, pois além do acúmulo de glicogênio ocorre degeneração hidrópica no hepatócito, e o acúmulo de glicogênio, por si só, não explica as possíveis alterações nos canais de íons. O fígado com degeneração glicogênica pode conseguir manter funções normais de hepatócitos quando o acúmulo é leve a moderado. Nos exames laboratoriais pode haver aumento sérico de glicocorticoide induzível, fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT). A degeneração glicogênica por períodos prolongados pode levar a fibrose hepática terminal com nódulos de regeneração (Cullen e Stalke, 2015).

3.4.3 Degeneração gordurosa hepática

Lipidose hepática e degeneração gordurosa são termos utilizados para descrever acúmulo excessivo de lipídio no citoplasma de hepatócitos. Pode ocorrer também nos rins, adrenais e coração. O acúmulo de triglicerídeos no fígado pode ser fisiológico quando existe maior metabolização de triglicerídeos durante a gestação ou lactação intensa (Cullen e Stalke, 2015; Barros, 2011). Ocorre de forma patológica quando a taxa de armazenamento de triglicerídeos excede a taxa de degradação, podendo ocorrer por ingestão excessiva de carboidratos, anóxia ou hipóxia com inibição da oxidação das gorduras, funcionamento anormal do hepatócito, diminuição da síntese de apoproteína e caquexia intensa (Cullen e Brown, 2013). Hepatopatias tóxicas medicamentosas com antivirais, aspirina e tetraciclina em doses excessivas causam lesão mitocondrial, prejudicando a produção de energia pela cadeia de transferência de elétrons, podendo levar a lesão oxidativa e interferência na β -oxidação de lipídios. Macroscopicamente o fígado está vermelho-claro a amarelado, aumentado discretamente ou acentuadamente e friável. Na histopatologia os hepatócitos estão aumentados de tamanho por conter vacúolos bem delimitados intracitoplasmáticos. Há formação de macrovacúolos que normalmente deslocam o núcleo para a periferia e os microvacúolos que podem ou não deslocar os núcleos para a periferia. A degeneração gordurosa hepática pode ser reversível. Lesões crônicas são caracterizadas por lipidose, fibrose e hiperplasia nodular (Cullen e Stalke, 2015).

3.5 Neoplasias

As principais neoplasias de origem primária do fígado são os colangiocarcinomas e os carcinomas hepatocelulares, além de linfomas e hemangiossarcomas. As neoplasias malignas

geralmente são infiltrativas e expansivas, podendo levar a icterícia hepática, pela destruição de hepatócitos e perda ou compressão dos canalículos biliares (Silva, 2005).

3.5.1 Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma é um tumor originado do epitélio do ducto biliar, que ocorre com maior frequência em cães e gatos, mas que já foi relatado em ovinos, bovinos, equinos e caprinos. Esta neoplasia representa menos de 1% de todas as neoplasias descritas em cães e gatos. Os colangiocarcinomas tem origem principalmente do ducto biliar intra-hepático e, com menor frequência, pode surgir dos ductos biliares extra-hepáticos. Os colangiocarcinomas são mais frequentes que os colangiomas e são mais comuns em cães com idade acima de 10 anos. Não há diferença em relação ao gênero. Os sinais clínicos não são específicos e incluem letargia, anorexia, perda de peso e dispneia. A bioquímica sanguínea apresenta aumento nos níveis séricos de FA, ALT e AST. A ultrassonografia é um bom meio inicial de diagnóstico, com ela é possível avaliar massas hepáticas. Na macroscopia os nódulos podem ser únicos ou multifocais, podendo substituir vários lóbulos hepáticos. Esses nódulos podem variar de 0,5 a 4 cm de diâmetro e tendem a ser espalhados por todos os lobos do fígado. Várias vezes esses nódulos têm aparência umbilicada. Ao corte são sólidos e firmes, e variam de branco a branco-acinzentado ou amarronzado. Podem ser encontrados ainda áreas centrais macias e avermelhadas que caracterizam necrose. Na histopatologia as células neoplásicas possuem características do epitélio biliar. As células neoplásicas são arranjadas em padrão sólido, as vezes acinar, são cúbicas ou colunares e possuem citoplasma amplo e eosinofílico, muitas vezes finamente granular. Os núcleos são redondos a ovais com cromatina frouxa e pode haver nucléolos proeminentes e múltiplos. Várias figuras mitóticas podem ser observadas nessa neoplasia. Os colangiocarcinomas tem um padrão altamente invasivo e metastático, com relatos de frequência de metástase de 88%. Os locais mais frequentes de metástase incluem linfonodos, pulmões e cavidade peritoneal, ou para qualquer órgão. Não existe uma causa específica reconhecida para a formação dos colangiocarcinomas. Em trabalhos experimentais com algumas substâncias químicas, estas foram capazes de induzir a transformação maligna do epitélio biliar em roedores. Em cães a exposição a agentes químicos cancerígenos como a nitrosamina, o-aminoazotoluina e aramite, também foram capazes de induzir a neoplasias do epitélio biliar (Cullen, 2017).

3.5.2 Carcinoma pancreático

Os carcinomas pancreáticos são originados do pâncreas exócrino ou células acinares. São nódulos firmes e em padrão sólido, mal delimitado e infiltrativo. A região central dos nódulos pode ser mais macia e friável pela necrose. Na histologia as células são justapostas, normalmente em padrão sólido, podendo formar alguns túbulos ou ácinos. As células neoplásicas apresentam citoplasma escasso a discreto podendo conter material hialino no lúmen de alguns túbulos formado pelas células neoplásicas. Os carcinomas pancreáticos indiferenciados são constituídos por células indiferenciadas dispostas em padrão sólido com raros ductos ou ácinos. Pode haver ainda células multinucleadas. A imuno-histoquímica pode ser uma boa opção para obter o diagnóstico, principalmente quando as células neoplásicas são indiferenciadas (Munday et al., 2017). Essa neoplasia pode causar obstrução ductal (extra-hepática) e, conseqüentemente, icterícia, sendo esta alteração frequentemente apresentada por humanos acometidos por carcinoma pancreático (Arguedas et al., 2002).

3.5.3 Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma primário tem sido relatado no fígado de cães, gatos, ovelhas, bovinos e suínos. O hemangiossarcoma primário é a terceira neoplasia mais frequente em cães, abrangendo menos que 5%. É uma doença que acomete normalmente animais idosos, acima de 10 anos, e não existe predileção por raça ou gênero, embora alguns autores sugiram que o Pastor Alemão seja mais acometido. Os hemangiossarcomas, podem levar a sangramentos intermitentes com anemia de intensidade variada e hemoperitônio. Os sinais clínicos desta neoplasia são inespecíficos podendo apresentar desequilíbrio, anorexia e aumento de volume abdominal. Na macroscopia são observados nódulos variando de 1mm a 10 cm de diâmetro, vermelho-escuros e macios. Ao corte, há formação de estruturas císticas e flui sangue. Na histopatologia as células neoplásicas são fusiformes com características de células endoteliais, formando e circundando espaços císticos repletos de hemácias, pode se apresentar também em padrão sólido. Normalmente as células são justapostas com citoplasma em tamanho moderado, com relação núcleo-citoplasma maior que o normal. Pode-se visualizar figuras de mitose. O pleomorfismo celular e nuclear é um achado comum. É difícil determinar a origem primária do hemangiossarcoma, pois é um tumor que produz metástases facilmente e pode ter origem em diferentes órgãos (Cullen, 2017).

Nos hemangiossarcomas, a icterícia pode também ser classificada como hepática quando há destruição e substituição do parênquima hepático pela neoplasia ou pré-hepática, decorrente

da anemia hemolítica microangiopática, que ocorre por degradação de eritrócitos devido a alteração da microvasculatura. Estas alterações levam a formação de microtrombos no interior destes vasos, que se rompem com facilidade. A destruição exacerbada de eritrócitos nos vasos neoformados irá exceder a capacidade de retirada desta do organismo e a hemoglobina livre no plasma irá se depositar nos tecidos, principalmente nos rins (Figuera, 2007).

3.5.4 Linfoma

Linfoma é a neoplasia primária de órgãos linfoides, sendo mais frequentemente encontrada em linfonodo, fígado, baço, medula óssea, podendo ser originado de qualquer órgão que possua tecido linfoide. Segundo alguns autores, é a neoplasia linfoide mais frequente mundialmente (Figuera et al., 2006). O linfoma ocorre principalmente em cães de meia idade a senis e cães de grande porte são mais propensos. Não há predisposição sexual, porém algumas raças são mais susceptíveis a desenvolver a neoplasia como Golden Retrievers, Labrador Retrievers, Boxers, Terriers, Cocker Spaniels, Beagles e Shih-Tzus. O linfoma multicêntrico em cães é o mais comum, abrangendo 84% dos linfomas caninos. Seguido pelo linfoma digestivo, dentre eles o mais comum é o linfoma intestinal, abrangendo 6%, e o mediastínico, abrangendo 4% dos linfomas em cão (Valli et al., 2015). A apresentação clínica pode variar um pouco entre eles. No linfoma multicêntrico os sinais clínicos são inespecíficos e podem variar de acordo com o órgão acometido, podendo apresentar linfadenopatia generalizada, anorexia, apatia, perda de peso, caquexia, esplenomegalia, hepatomegalia, aumento de volume das tonsilas, desidratação, febre, ascite, edema localizado, palidez das mucosas e icterícia (Figuera et al., 2006). No linfoma intestinal os sinais clínicos incluem perda de peso e letargia, vômitos e diarreia. Sangue pode estar presente em vômitos ou fezes. Alguns autores descrevem o Boxer e o Shar-pei com maior predisposição para esta neoplasia. O linfoma cutâneo compreende 6% dos linfomas, normalmente afeta cães acima de 10 anos e pode apresentar nódulos cutâneos únicos ou múltiplos na pele. Um sinal clínico comum dessa apresentação do linfoma é prurido. Os linfomas mediastinais e extranodais são os menos comuns e ambos compreendem 4 % dos tumores linfoides (Valli et al., 2015). O linfoma mediastínico tem origem no timo intratorácico e/ou linfonodos mediastinais. Os sinais clínicos mais frequentes são dispneia, taquipneia, tosse, regurgitação, cianose, alterações nos sons pulmonares e cardíacos (Figuera et al., 2006). Pode ocorrer também poliúria e polidipsia secundária a hipercalemia paraneoplásica (Valli et al., 2015). O diagnóstico pode ser realizado por histopatologia e citopatologia, mas para classificação é ideal que seja realizado painel de imuno-histoquímica. Na macroscopia pode haver nódulos únicos ou múltiplos, esbranquiçados e

friáveis, normalmente há perda e substituição da arquitetura normal do órgão pela massa neoplásica. Na histopatologia, as células neoplásicas estão dispostas em mantos, são redondas com citoplasma escasso e basofílico, os núcleos podem ser maiores e a cromatina é amplamente distribuída. Pode haver pleomorfismo celular e nuclear moderado a acentuado e pode ser encontrado tanto baixo quanto alto índice de figuras mitóticas dependendo da malignidade. Para a classificação do tumor para tratamento específico são utilizados os seguintes marcadores imunohistoquímicos: São utilizados CD3 para detectar células T e CD79a para células B, além de outros que diferenciam as células T. Atualmente, em cães e gatos, os marcadores indicados são o CD20 e Pax-5 no lugar do CD79a, pelo fato deste geralmente causar ligação nuclear inespecífica (Valli et al., 2015).

3.6 Doenças progressivas

A lesão progressiva que determina doença hepática crônica pode ter vários padrões, como necrose, infiltrados inflamatórios mononucleares, colangite, fibrose e hiperplasia dos ductos biliares.

3.6.1 Fibrose hepática terminal (cirrose)

As lesões crônicas são comuns em cães mais velhos e pode levar a fibrose hepática terminal, também chamada de cirrose. Esta é uma alteração progressiva e irreversível do fígado, caracterizada por fibrose e regeneração que resulta na desorganização da arquitetura hepática. As causas de fibrose hepática terminal são várias e podem envolver qualquer injúria que determina necrose extensa com destruição da membrana basal e impossibilidade de regeneração em um padrão acinar, como por exemplo: ingestão de toxinas, inflamação crônica, hiperemia passiva crônica, cicatrização após necrose e obstrução biliar extra-hepática crônica. No entanto, em 90% dos casos, não é possível determinar a causa primária, devido as inúmeras possibilidades de lesões extensas que podem culminar em doença progressiva crônica com fibrose. A icterícia na doença progressiva ocorre pela destruição de hepatócitos e compressão dos canalículos biliares (Fonseca-Alves et al., 2011). Os sinais clínicos geralmente são decorrentes da função insuficiente do fígado e incluem icterícia, fotossensibilização, além de encefalopatia hepática. Na macroscopia o fígado está moderadamente a intensamente diminuído de tamanho com múltiplos nódulos firmes amarelados a esverdeados de tamanhos variados. Na histopatologia há necrose, atrofia e perda de hepatócitos, fibrose de várias regiões, hiperplasia compensatória dos ductos biliares, regeneração nodular e colestase (Valli et al., 2015).

3.7 Colelitíase

A colelitíase por formação de cálculos biliares é raramente descrita em cães. Os cálculos biliares são formados na vesícula biliar por colesterol, pigmentos biliares, sais de bile, ácidos, sais de cálcio e uma matriz proteica. O cálculo pode ser amarelo a preto ou verde a preto e é friável. Pode haver ainda formações de cálculos de bilirrubina, cálculos de colesterol, com tamanho variável. Normalmente possuem formato facetado. Alguns autores relatam que esses cálculos podem ser formados geralmente após a inflamação da vesícula biliar (colecistite). Os cálculos biliares normalmente não irão causar sinais clínicos, exceto quando obstruem o ducto biliar totalmente causando assim icterícia. Cálculos maiores podem determinar necrose e ulceração da mucosa, dilatação local das vias biliares e divertículos da vesícula biliar (Cullen e Stalke, 2015).

A obstrução biliar pode ser causada por massas de detritos e constituintes biliares, parasitas ou estenose cicatricial dos ductos. Ascarídeos adultos podem causar obstrução mecânica. Tumores do pâncreas, duodeno e fígado podem causar estenose de compressão dos ductos levando a obstrução parcial ou total dos ductos biliares. Quando há envolvimento do ducto principal, ocorre icterícia. Na bioquímica sérica pode haver aumento de γ -glutamiltanspeptidase FA. Pode ocorrer ruptura do trato biliar ou da vesícula biliar causando extravasamento de bile na cavidade peritoneal e consequente peritonite difusa grave, levando o animal a morte rapidamente (Cullen e Stalke, 2015).

4. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo que compreendeu o período de junho de 2014 a junho de 2017. Neste período foram selecionados 84 cães com icterícia submetidos para diagnóstico *post-mortem* ao Laboratório de Patologia Veterinária da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.1 Histórico e exames laboratoriais

Os dados referentes a estes cães incluindo históricos clínicos e exames de patologia clínica e sorológicos, foram obtidos utilizando o sistema de dados do Hospital Veterinário da UFMG. Para os exames hematológicos e bioquímicos foram utilizados os valores de referência segundo Kaneko et al., (1997). Estes exames foram realizados no laboratório de patologia clínica da Escola de Veterinária da UFMG.

4.2 Amostras e histopatologia

Os cães foram necropsiados no Setor de Patologia da Escola de Veterinária da UFMG. O projeto foi registrado e aprovado pela Comissão de Ética para o Uso de Animais da UFMG (CEUA - 61/2017). A necropsia foi realizada em 84 cães que apresentaram icterícia leve a acentuada. Todos os animais foram avaliados macroscopicamente e pela histopatologia. Para a histopatologia foram coletadas secções de fígado, rins, baço, linfonodos, medula óssea, pulmões, coração, pele e demais órgãos que, eventualmente, eram encontrados com alterações à necropsia. As amostras foram fixadas em formol tamponado neutro 10% durante 48 a 52 horas. Posteriormente, foram clivadas e processadas em séries crescentes de álcool, xilol, embebidas em parafina, seccionadas a 3,0 µm de espessura, coradas pela hematoxilina e eosina (HE) e analisadas em microscopia de luz branca.

4.3 Histoquímica

Coloração especial pelo Azul da Prússia (Johnson, 1992) e impregnação pela prata (Warthin-Starry) (Johnson, 1992) foram realizadas nos rins de todos os cães com lesões macroscópicas e histológicas sugestivas de leptospirose.

4.4 Análise hematológica e bioquímica

Os cães que possuíam exames bioquímicos e hematológicos foram agrupados de acordo com o diagnóstico patológico e de acordo com o valor de referência dos exames bioquímicos e hematológicos. Foi determinada a intensidade de alteração (aumento ou diminuição) de acordo com os valores numéricos determinados nestes exames.

4.5 Sorologia anti-*Leptospira*

Dos 84 cães necropsiados, 17 foram avaliados sorologicamente para os sorovares de *Leptospira* spp. Os soros coletados eram encaminhados para exame, sendo o teste SAM padronizado e utilizado de acordo com Fields et al. (1965) para os seguintes sorovares: Icterohaemorrhagiae, Wolfi, Hardjo, Bratislava, Autumnalis, Andamana, Canicola, Grippothyphosa, Pomona, Ballum, Bataviae, Copenhageni, Pyrogenes e Tarassovi. Para a interpretação referente ao perfil de sororeatividade, fez-se a seguinte classificação referente a titulação: não reagente ou abaixo de 1:100 (negativo); acima de 1:100 (suspeito), sendo necessário novo teste após 7 a 14 dias; 1:800 ou acima (positivo). A interpretação realizada para cada sorovar testada foi de acordo com Mussoa e Bernard (2013).

4.6 Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR)

Secções de fígado, rins, baço, linfonodos, medula óssea e sangue foram coletados em microtubos e congelados a -20°C. Posteriormente, as amostras foram utilizadas para realização da PCR para detecção do DNA de *Ehrlichia canis* e *Leptospira interrogans*, nos animais em que as lesões histológicas foram sugestivas para estes agentes infecciosos. Nesses animais foram separados os tecidos congelados para extração de DNA pelo método sílica. Para a extração de DNA, amostras de tecido foram trituradas e misturadas com três volumes de iodeto de sódio 6M. O DNA foi subsequentemente recuperado em microesferas de dióxido de silício, como descrito anteriormente por Vogelstein e Gillespie (1979) e Boom et al. (1990). O DNA obtido foi analisado pelo sistema de eletroforese em cuba horizontal em gel de agarose a 1,5% contendo 1X de tampão tris-borato-EDTA e 2µl de brometo de etídio a 130V por 40 minutos. A visualização dos fragmentos amplificados foi realizada por transiluminação do gel em luz ultravioleta. O tamanho dos fragmentos amplificados foi comparado a um padrão de peso molecular (LowRanger 100bp DNA Ladder- Norgen®) disposto no gel juntamente com as amostras analisadas. Para amplificar os ácidos nucleicos para o gene p28 da *Ehrlichia canis*, foram utilizados os pares de *primers*: ECp28-Forward 5'-ATGAATTGCAAAAAAATTCTTATA-3' e ECp28- Reverse 5'-TTAGAAGTTAAATCTTCCTCC-3', resultando em um produto de 843 pares de base (pb) (Nakaghi et al, 2010). Para o gene de *Leptospira interrogans* foram utilizados os pares de *primers*: LipL32-f, 5'-CGCTTGTGGTGCTTTCGGTG-3' e LipL32-r, 5'-GCGCTTGTCCTGGCTTTACG-3', gerando um produto de 152 bp (Coutinho et al., 2014). Para controle positivo foram utilizadas amostras inativadas de *Leptospira interrogans*, sorovar Icterohaemorrhagiae, cedidos pelo Laboratório Nacional Agropecuário de Minas Gerais (LANAGRO- MG). Para controle negativo desta reação foi utilizado 2 µl de água pura em substituição ao DNA da amostra. Para controle positivo de *Erlichia* sp. foi utilizada cultura celular infectada com mórulas de *Erlichia canis*, cedidos pelo laboratório de parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG. Para controle negativo desta reação foi utilizado 2 µl de água pura em substituição ao DNA da amostra.

5. RESULTADOS

5.1 Dados epidemiológicos

Dos 84 cães com icterícia necropsiados no período de 2014 a 2017, 45 eram machos (53,6%) e 39 eram fêmeas (46,4%), com média de idade de 8,6 anos para os machos e 7,6 para as

fêmeas. A idade dos machos variou de dois meses a 20 anos de idade e das fêmeas de um a 17 anos. Em 39 animais, a idade não foi obtida, porém, na avaliação anatômica, 37 foram classificados como adultos e dois como filhotes. Em relação à raça, 36 eram sem raça definida (SRD), seis Poodle, seis Golden Retriever, cinco Yorkshire Terrier, quatro Pastor Alemão, três Cocker Spaniel, dois Labrador Retriever, dois Pastor Branco Suíço, dois American Pitt Bull Terrier, dois Pug, dois Pinscher, um Border Collie, um Dogue Alemão, um Dogo Argentino, um Doberman, um Maltês, um Fila Brasileiro, um Akita, um Staffordshire, um Pequinês, um Rottweiler, um Australian Cattle Dog (Blue heeler), um Teckel, um Shih-Tzu e um Schnauzer. As mais frequentes foram SRD (36/84) seguida pelo Poodle (6/84), Golden Retriever (6/84) e Yorkshire (5/84).

5.2 Resultados hematológicos, bioquímicos e moleculares

Os resultados das PCRs para *Leptospira interrogans* e *Ehrlichia* spp. estão disponíveis na Tabela 1. A PCR foi realizada em 71 cães para *Leptospira interrogans* e em 68 cães para *Ehrlichia* spp. Os valores referentes à hematologia, realizados em 45 cães, se encontram na Tabela 2. Os valores referentes à bioquímica sérica foram compilados e inseridos na Tabela 3. Estes exames foram realizados em 43 cães. Interpretações referentes a estes resultados serão incluídos em cada grupo de doenças diagnosticadas.

5.3 Classificação do tipo e frequência da icterícia

Para todos os 84 cães com icterícia foi realizada a avaliação de acordo com o tipo de icterícia, resultando assim na seguinte frequência: 22 (26,2%) cães com icterícia pré-hepática, 48 (57,1%) cães com icterícia hepática, 13 (15,5%) com icterícia pré-hepática e hepática e um (1,2%) com icterícia pós-hepática.

A classificação do tipo de icterícia foi baseada nos achados macroscópicos e microscópicos. Para a icterícia pré-hepática considerou-se os achados de hemoglobinúria e múltiplas hemorragias com eritrofagocitose. Para a icterícia hepática foram relevantes os achados de degeneração e/ou necrose de hepatócitos, bem como a compressão e perda de hepatócitos por infiltração neoplásica. Para o diagnóstico de icterícia pós-hepática, a evidência de obstrução das via biliar extra-hepática.

5.4 Frequência e doenças diagnosticadas nos cães icterícios

Foram identificadas várias doenças causando icterícia, dentre elas pode-se destacar as infecciosas, as neoplasias e os processos degenerativos, crônicos e obstrutivos. Dentre as doenças infecciosas, as mais frequentes foram leptospirose (40/84), erliquiose (7/84) ou coinfeções de ambas (4/84). Das neoplásicas, as mais frequentes foram colangiocarcinoma (5/84), hemangiossarcoma (4/84), linfoma (2/84) e carcinoma pancreático (2/84). Dos processos degenerativos, foram diagnosticadas as degenerações gordurosa (9/84) e glicogênica (3/84). Dos processos crônicos constatou-se fibrose hepática (cirrose) (6/84) e para as causas obstrutivas foi diagnosticado um caso de colelitíase. Finalmente, distúrbios que sugerem septicemia (5/84) e outros casos indeterminados (6/84).

5.4.1 Causas infecciosas

Dentre as doenças infecciosas que podem causar icterícia, destacou-se a leptospirose e a erliquiose. A mais frequente no presente estudo foi a leptospirose, ocorrendo em alguns animais infecção concomitante com erliquiose. Não foram diagnosticados cães com rangeliose ou babesiose. O diagnóstico definitivo foi possível com o auxílio de exames complementares, sendo utilizado neste estudo PCR para confirmação de duas etiologias (*Leptospira interrogans* e *Ehrlichia canis*) em associação com as lesões indicativas das doenças.

5.4.1.1 Leptospirose

Em 40/84 (47,6%) cães avaliados foi realizado o diagnóstico para leptospirose. Considerou-se lesões sugestivas da infecção juntamente com PCR e/ou sorologia para os sorovares de *Leptospira*, além de achados hematológicos.

Macroscopicamente, as lesões foram caracterizadas especialmente por mucosas (Figura 1A), pele, tecido adiposo subcutâneo e visceral, íntima dos vasos, serosas, superfícies articulares entre outros com icterícia variando de moderada a acentuada. A musculatura era difusamente vermelho-pálida e o sangue com a viscosidade diminuída caracterizando anemia moderada a intensa. Em alguns cães havia numerosas petéquias multifocais no tecido subcutâneo e/ou serosas e mucosas (Figura 1B). O fígado estava discretamente a moderadamente aumentado, vermelho-alaranjado a vermelho-esverdeado (Figura 1C). Os rins eram amarelo-esverdeados (Figura 1D) a vermelho-amarelados, alteração evidente especialmente na medular.

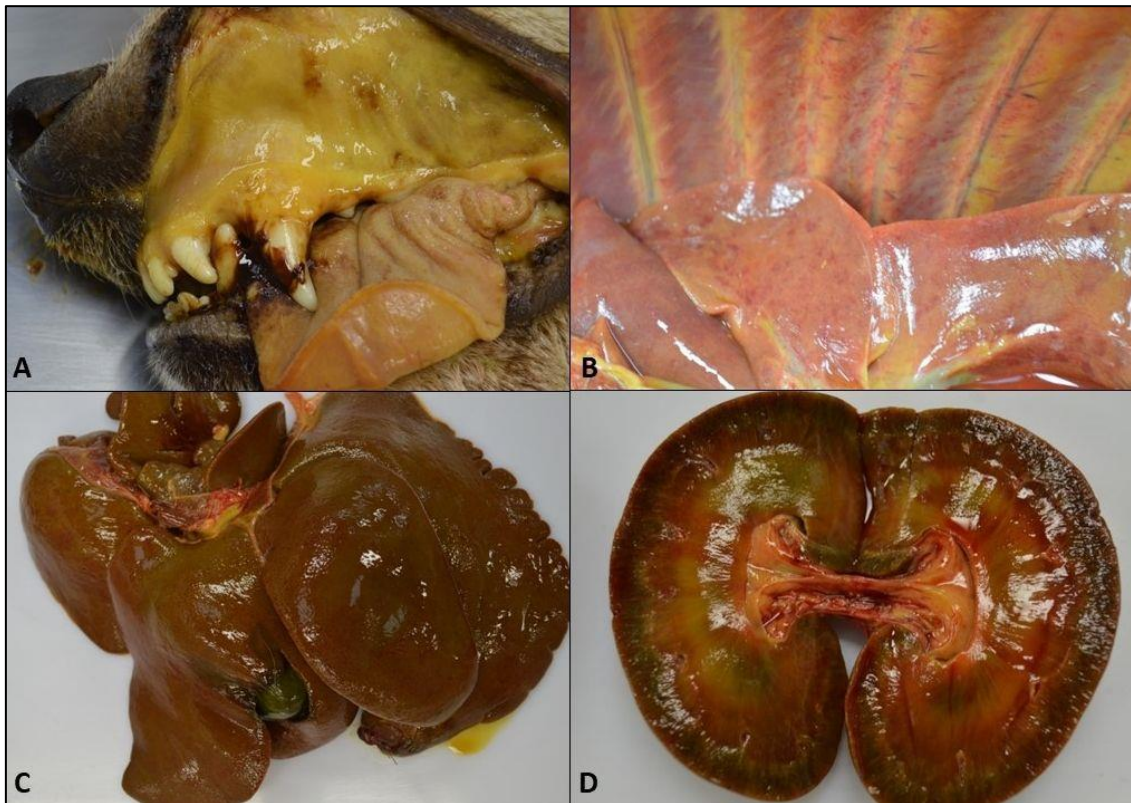


Figura 1. Cão 55, Pastor Branco, macho, adulto diagnosticado com Leptospirose. **A)** Mucosa oral intensamente amarelada com equimoses. **B)** Pleura parietal difusamente amarelada e com várias petéquias multifocais, presentes também na pleura visceral. **C)** Fígado difusamente vermelho-amarelado a esverdeado. **D)** Rim difusamente marrom-esverdeado com várias áreas amareladas a verdes na região medular.

Na histopatologia do fígado havia dissociação de hepatócitos multifocal discreta a difusa acentuada (15/40), necrose de hepatócitos multifocal aleatória discreta a acentuada (21/40) (Figura 2A) com estase biliar multifocal discreta a acentuada (40/40). Havia ainda degeneração gordurosa multifocal discreta (4/39), áreas de hemorragias multifocais discretas (7/40) e hemossiderose multifocal moderada (25/40). Nos rins havia glomerulonefropatia membranosa multifocal discreta a acentuada (27/40), glomeruloesclerose multifocal discreta (6/40), nefrose bilirrubinúrica multifocal discreta a moderada (19/40) (Figura 2B) nefrose hemoglobínica multifocal discreta a moderada (4/40) (Figura 2C) e proteinúria multifocal moderada (8/39). No baço e nos linfonodos havia depleção linfoide, com aumento da diferenciação linfoplasmocitária (plasmocitose) moderada a acentuada (12/40). Nos linfonodos havia hemossiderose multifocal moderada (22/40) e eritrofagocitose multifocal discreta a moderada (15/40). No pulmão havia áreas de hemorragias multifocais discreta a moderadas (10/40) (Figura 2D). Havia ainda

hematopoese extramedular multifocal moderada (5/40). Além disso, na medula óssea, havia macrófagos com amastigotas de *Leishmania* spp. intra-histiocitários (11/40).

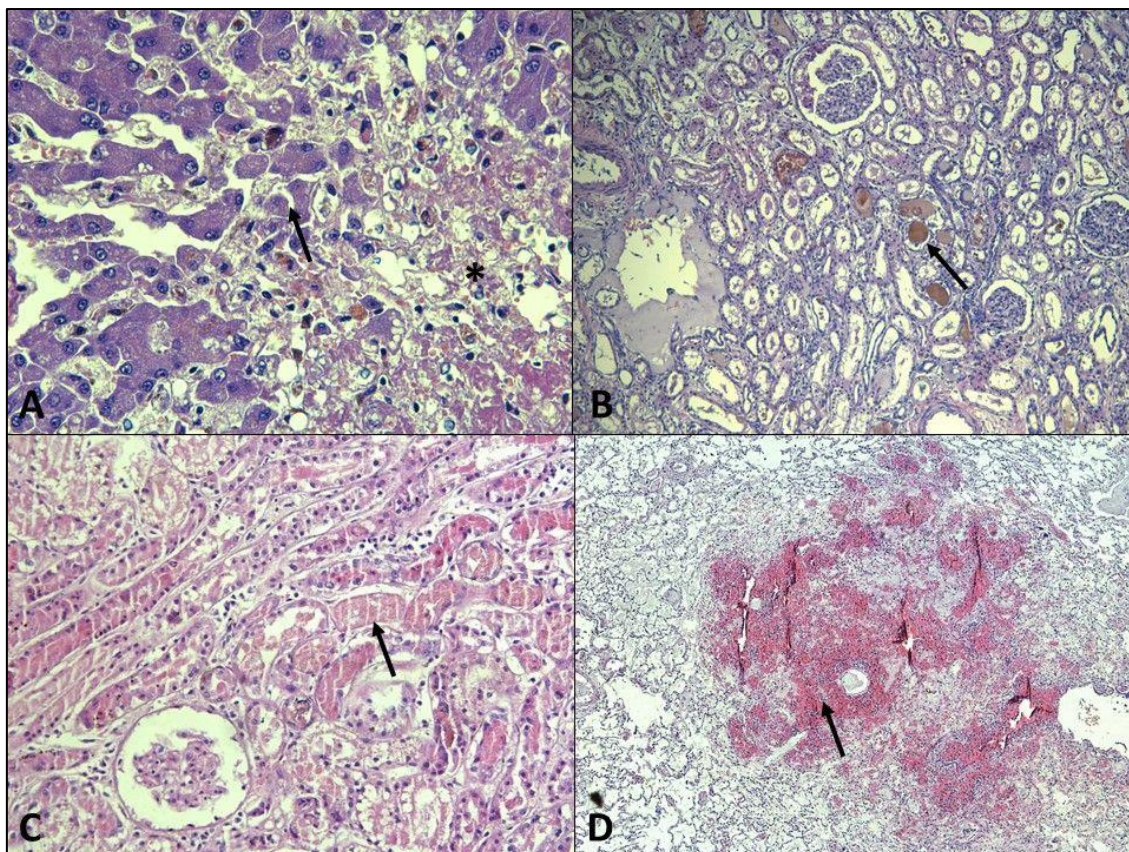


Figura 2. Lesões histológicas em cães com leptospirose. **A)** Cão 55, Pastor Branco Suíço, macho, fígado. Áreas de necrose (asterisco) e dissociação de hepatócitos (seta). HE. 40x. **B)** Cão da figura A. Rim. Lúmen dos túbulos repletos de material marrom-esverdeado (seta) compatível com bilirrubinúria. HE. 20x. **C)** Cão 60, SRD, fêmea, rim, região cortical. Lúmen de túbulos com quantidade acentuada de material marrom-avermelhado (seta) compatível com hemoglobinúria. Em vários túbulos as células epiteliais estão com núcleo picnótico e citoplasma eosinofílico condensado ou vacuolizado (necrose). HE. 40x. **D)** Cão da figura C, pulmão. Necrose e hemorragia multifocal a coalescente (seta). HE. 50x.

Foram realizadas coloração especial de impregnação pela prata (Warthin-Starry) (Johnson, 1992) nos rins dos animais com lesões sugestivas de leptospirose. Nos 40 animais não foi possível visualizar espiroquetas sugestivas de *Leptospira* spp. nos rins corados pela prata.

Dos 40 cães com diagnóstico sugestivo de leptospirose pelas lesões histológicas, três animais resultaram negativos pela PCR realizada de amostras do fígado, baço e rim. Em contrapartida, outros oito cães previamente diagnosticados com neoplasia, doença degenerativa ou infecciosa, foram positivos para *Leptospira interrogans* pela PCR desses mesmos órgãos. Portanto, dos 37 cães positivos pela PCR para *Leptospira interrogans*, incluindo os anteriormente

diagnosticados com outra doença, um fragmento de DNA dessa bactéria foi amplificado em 18 de 38 rins, em 26 de 40 fígados e em 20 de 39 baços. Em quatro destes cães (4/40) foi detectada infecção por *Leptospira interrogans* concomitante com *Ehrlichia canis* pela PCR (Tabela 1).

Dezenove de 40 animais diagnosticados com lesões sugestivas para leptospirose pela histopatologia possuíam exames laboratoriais bioquímicos. Por meio destes exames foram detectados aumento discreto a intenso nos níveis séricos de ureia (16/19) e aumento discreto a acentuado nos níveis séricos de creatinina (13/19). Quanto ao perfil hepático enzimático, havia alteração discreta a acentuada nos valores da ALT (8/19), AST (9/19), FA (14/19) e GGT (6/19). Além disso, em dez (10/19) cães foi detectado aumento discreto a acentuado nos níveis séricos da amilase (Tabela 3).

Exames hematológicos também foram realizados em 40 animais. Em 21 (21/40) destes foi constatada anemia. Em dezesseis (16/21) animais a anemia era moderada a acentuada considerando a contagem celular no hematócrito. A anemia era do tipo microcítica normocrômica em um cão (1/21), normocítica normocrômica em onze cães (11/21) e macrocítica normocrômica em cinco cães (5/21). Havia ainda leucocitose moderada a acentuada (18/21) por neutrofilia (17/21), monocitose (11/21), com desvio para a esquerda (13/21) ou desvio para a direita (8/21). Em dez (10/21) cães foi detectado linfopenia leve a acentuada. Em dezessete (17/21) cães detectou-se trombocitopenia discreta a acentuada (Tabela 2).

Dos 40 cães diagnosticados com leptospirose, somente 13 cães foram analisados sorologicamente para *Leptospira* sp. Destes, 10 foram sororeagentes e cinco foram negativos. Os 10 cães sororeagentes utilizando o teste SAM revelaram titulação para os sorovares encontrados. Em ordem de prevalência os sorovares reagentes foram: Icterohaemorrhagiae (6/10), seguido pela Bratislava (3/10), Autumnalis (3/10), Canicola (3/10), Grippothyphosa (2/10), Pomona (1/10), Andamana (1/10), Ballum (1/10), Bataviae (1/10), Copenhageni (1/10), Pyrogenes (1/10) e Tarassovi (1/10). Em cinco (5/13) cães foram detectados múltiplos sorovares (Tabela 1).

5.4.1.2 Erliquiose

Em sete de 84 cães examinados macro- e microscopicamente (8,3 %), havia lesões sugestivas ou compatíveis com infecção por *Ehrlichia* sp. Macroscopicamente, as lesões nestes cães caracterizaram-se por icterícia discreta a moderada e palidez moderada (Figura 3A). A musculatura estava vermelho-pálida e o sangue com a viscosidade diminuída caracterizando anemia moderada a intensa. Havia ainda várias petéquias multifocais no tecido subcutâneo,

serosas (Figura 3B) e mucosas. Os linfonodos eram vermelho-escuros a amarronzados (Figura 3C). Os rins eram vermelho-pálidos a amarelados (Figura 3D).



Figura 3. Cão 78, Pastor alemão, fêmea, 9 anos. Erliquiose causada por *Ehrlichia canis*. **A)** Mucosa oral moderadamente amarelada. **B)** Pleura parietal com inúmeras petéquias e equimoses multifocais. **C)** Linfonodos cervical superficial e axilares difusamente vermelho-escuros (hemorragia por drenagem). **D)** Rins difusamente vermelho-pálidos na cortical e amarelados na medular e pelve.

Na PCR, dos sete cães diagnosticados com erliquiose pelas lesões histológicas somente um foi positivo para *Ehrlichia canis*. Porém, outros quatro cães diagnosticados com leptospirose também foram positivos pela PCR para *Ehrlichia canis*. Os órgãos incluíam o baço (2/4), a medula óssea (2/4) e o linfonodo (1/4) (Tabela 1).

Na histopatologia havia hepatite linfoplasmocitária aleatória (1/6) e perivascular (2/6) multifocal discreta e bilestase multifocal discreta (4/6). Nos rins havia glomerulonefropatia membranosa multifocal moderada a acentuada (5/6) e fibrose multifocal moderada (2/6). Havia ainda nefrose bilirrubinúrica multifocal discreta a moderada (4/6), proteinúria multifocal moderada (2/6) e nefrite intersticial predominantemente plasmocitária, com alguns linfócitos, multifocal moderada (1/6) (Figura 4A). No baço e linfonodos havia depleção linfóide difusa acentuada com aumento da diferenciação linfoplasmocitária (plasmocitose) multifocal acentuada

com predominância de plasmócitos em todas as regiões dos linfonodos (Figura 4B) e baço, além de algumas células *Mott*. Nos linfonodos havia ainda hemossiderose e eritrofagocitose moderada a acentuada e hemorragias multifocais (6/6). Na medula óssea havia macrófagos com amastigotas de *Leishmania* spp. intracitoplasmáticos (3/6) caracterizando coinfeção.

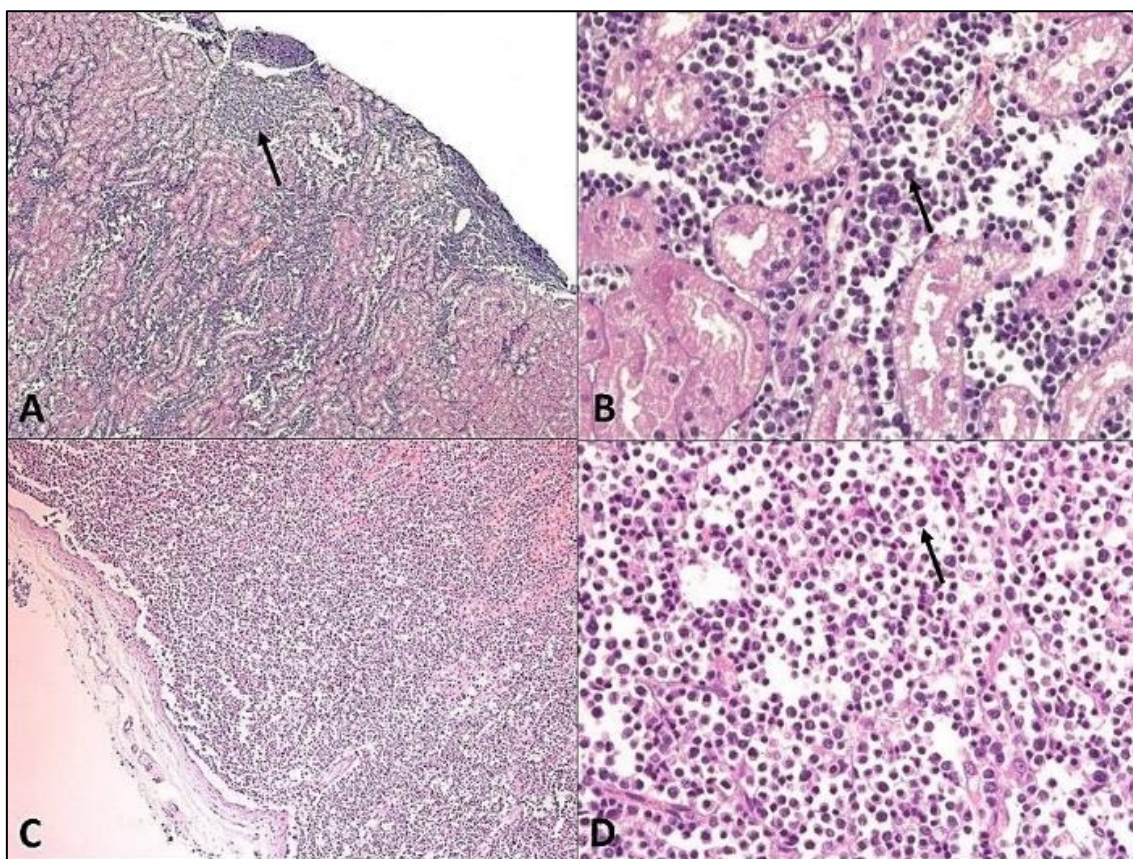


Figura 4. Cão 80, Pastor Alemão, macho, adulto, com icterícia. Erliquiose crônica causada por *Ehrlichia canis*. **A)** Rim. Interstício renal com infiltrado inflamatório (seta) multifocal a coalescente. HE. 50x. **B)** Maior aumento do rim da figura A. Interstício renal com infiltrado inflamatório predominantemente de plasmócitos com alguns linfócitos (seta). HE. 40x. **C)** Linfonodo. Diminuição da densidade de linfócitos na cortical e perda do arranjo folicular. HE. 50x. **D)** Maior aumento do linfonodo da figura C. Plasmocitose difusa moderada (seta). HE. 20x.

Exames hematológicos foram realizados em dois (2/10) cães. Alteração foi detectada em um animal, sendo constatada anemia normocítica normocrômica, leucopenia acentuada com neutropenia, linfopenia e trombocitopenia (Tabela 2).

Dos sete cães sugestivos de erliquiose na histopatologia, o perfil bioquímico urinário e hepático foi realizado em três animais. Os exames revelaram aumento intenso nos níveis séricos de ureia (1/3) e aumento acentuado nos níveis séricos de creatinina (1/3). Para as enzimas

hepáticas foram detectadas alterações discretas nos níveis séricos da AST em um cão (1/3), discreta a moderada nos níveis séricos de FA em três (3/3) cães e discreta nos valores de GGT em um (1/3) animal (Tabela 3).

5.4.1.3 Septicemia

Em cinco de 84 (6,0 %) cães constataram-se alterações sugestivas de septicemia, possivelmente contribuindo para a icterícia hepática, geralmente discreta a moderada. Macroscopicamente, as lesões foram caracterizadas por pericardite fibrinosa, pielonefrite (Figura 5A) e prostatite; epididimite e hepatite; fratura exposta (Figura 5B) e piometra. Na histopatologia do fígado, constatou-se hepatite linfo-histioplasmocitária multifocal aleatória (5/5). Algumas áreas com necrose multifocal moderada (1/5), hiperemia multifocal moderada (2/5) e estase biliar multifocal moderada (5/5). Nos rins havia glomerulonefropatia membranosa multifocal moderada (1/5). Nefrite intersticial linfo-histioplasmocitária multifocal discreta a moderada (3/5). Degeneração e necrose tubular multifocal moderada (2/5) e nefrose bilirrubinúrica multifocal discreta (4/5). Havia ainda áreas de hemorragia multifocal moderada (1/5), cilindro hialino (1/5) e pielonefrite neutrofílica e linfoplasmocitária multifocal discreta (1/5). No baço e linfonodos havia depleção linfoide (3/5) discreta a moderada. Além disso, havia aumento da diferenciação linfoplasmocitária (plasmocitose) discreta com predominância de plasmócitos na cortical e medular e algumas células *Mott* (1/5), hemossiderose multifocal discreta a moderada (4/5), eritrofagocitose multifocal discreta (2/5) e congestão multifocal moderada (1/5). Na medula óssea e linfonodos havia macrófagos com amastigotas de *Leishmania* spp. intra-histiocitários (2/5).

Dos cinco cães sugestivos de septicemia, exames laboratoriais bioquímicos foram realizados em três animais. O perfil bioquímico urinário revelou aumento discreto a moderado nos níveis séricos de ureia (2/3) e aumento discreto nos níveis séricos de creatinina (1/3). O perfil bioquímico hepático revelou alteração discreta a moderada nos níveis séricos de AST (2/3), FA (2/3) e GGT (1/3). Em dois (2/3) cães foi detectado ainda aumento moderado nos níveis séricos de amilase (Tabela 3).

Exames hematológicos também foram realizados em três dos cinco cães avaliados. Em três cães foi constatada anemia normocítica normocrômica (2/3). Em dois cães (2/3) havia anemia moderada considerando os valores do hematócrito. Havia ainda leucocitose por neutrofilia (2/3), moderada a acentuada (2/3), com desvio para a esquerda (1/3) ou desvio para a direita (1/3) e monocitose (1/3). Em um cão (1/3) foi detectada leucopenia acentuada. Em dois cães (2/3) foi

detectada trombocitopenia discreta a acentuada (Tabela 2). Estes cães com septicemia foram negativos pela PCR, tanto para *Ehrlichia canis*, como para *Leptospira interrogans* (Tabela 1).



Figura 5. Cães ictericos possivelmente por septicemia. **A)** Cão 34, Staffordshire, fêmea, adulta. Rim. Pelve com dilatação moderada e preenchida por exsudato purulento (pielonefrite). **B)** Cão 36, SRD, fêmea, adulta. Membro pélvico esquerdo. Fratura exposta da tíbia, dermatite necropurulenta multifocal a coalescente acentuada e pele difusamente amarelada.

5.4.2 Degeneração gordurosa

Em nove de 84 (10,7 %) cães constataram-se lesões hepáticas de degeneração gordurosa difusa acentuada. Macroscopicamente, havia icterícia hepática moderada a acentuada (Figuras 6A). Em sete cães havia palidez da musculatura, sangue com a viscosidade diminuída e hemorragias multifocais. O fígado estava difusamente amarelado e com as lobulações evidentes, e na maioria das vezes aumentado de tamanho (Figura 6B). No exame histopatológico do fígado, a maioria dos hepatócitos estava moderadamente aumentada de tamanho devido a macro e microvacúolos intracitoplasmáticos bem delimitados, deslocando o núcleo para a periferia (degeneração gordurosa difusa moderada a acentuada) (9/9). Havia ainda estase biliar multifocal moderada a acentuada (9/9). Nos rins havia glomerulonefropatia membranosa multifocal discreta a difusa acentuada (7/9), com glomeruloesclerose multifocal discreta (2/9), nefrite intersticial linfoplasmocitária multifocal acentuada (4/9), nefrose bilirrubinúrica multifocal discreta a moderada (8/9), proteinúria multifocal discreta (4/9) e algumas áreas com mineralização multifocal moderada (2/9). No baço e linfonodos havia hemossiderose multifocal discreta a moderada (5/9). Nos linfonodos havia também eritrofagocitose multifocal moderada (5/9).

Dos nove cães com diagnóstico de degeneração gordurosa, em seis foram realizados perfil bioquímico urinário e hepático. Foram detectados aumento discreto a moderado nos valores de

ureia (5/6) e aumento discreto nos níveis séricos de creatinina (3/6). Para as enzimas hepáticas, foram detectadas alterações moderadas a acentuadas nos níveis séricos de ALT (3/6), AST (3/6), FA (5/6) e GGT (3/6) (Tabela 3).

Nos exames hematológicos foi constatada anemia normocítica normocrômica (5/8) e anemia macrocítica normocrômica em três (3/8) animais. Em oito (8/8) cães a anemia era moderada a acentuada considerando os valores do hematócrito. Havia ainda leucocitose moderada a acentuada (6/8) por neutrofilia (6/8), monocitose (3/8), linfocitose (1/8) com desvio para a esquerda (5/8) ou desvio para a direita (3/8). Em quatro (4/8) cães foi detectada linfopenia leve a moderada. Em seis (6/8) animais detectou-se trombocitopenia discreta a acentuada (Tabela 2). A PCR em dois cães (2/9) resultou positiva para *Leptospira interrogans* nos rins (1/2) e fígado (2/2) (Tabela 1).

5.4.3 Degeneração glicogênica

Em três de 84 (3,6%) cães havia lesões compatíveis com degeneração glicogênica acentuada. Macroscopicamente havia icterícia discreta a acentuada (Figura 6C). O fígado estava moderadamente aumentado de volume, levemente firme, difusamente vermelho-alaranjado, com as lobulações evidentes (Figura 6D) e bile grumosa. Na histopatologia do fígado os hepatócitos estavam moderadamente aumentados de volume por vários vacúolos intracitoplasmáticos com margens mal delimitadas. O núcleo estava posicionado centralmente na maioria desses hepatócitos (2/2). Na região periportal havia áreas multifocais de infiltrado inflamatório neutrofílico discreto (1/3). Havia ainda algumas áreas de fibroplasia discreta (1/3), degeneração gordurosa multifocal discreta (2/3) e bilestase multifocal moderada (3/3). Nos rins havia glomerulonefropatia membranosa multifocal moderada a acentuada (2/3) e nefrose bilirrubinúrica multifocal discreta (2/3). No baço e linfonodos havia depleção linfoide discreta a moderada (3/3) e hemossiderose multifocal discreta a moderada (2/3).

Nos três cães com lesões compatíveis com degeneração glicogênica, o perfil urinário e hepático foi determinado. Para as enzimas hepáticas foi detectada alteração discreta a acentuada nos níveis séricos da ALT (3/3), AST (1/3), FA (3/3) e GGT (3/3). Foram detectados aumento moderado a acentuado nos níveis séricos de ureia (2/3) e aumento moderado a acentuado nos níveis séricos de creatinina (2/3). Detectou-se ainda discreto aumento nos níveis séricos da amilase em dois (2/3) cães (Tabela 3).

Nos exames hematológicos foi constatada anemia normocítica normocrômica (2/3) e anemia macrocítica normocrômica em um (1/3) animal. Havia ainda leucocitose moderada a

acentuada (2/3) por neutrofilia (2/3), monocitose (1/3), com desvio para a esquerda (2/3) ou desvio para a direita (1/3). Além disso, havia trombocitopenia discreta a acentuada (2/3) (Tabela 2). A PCR para *Leptospira interrogans* resultou positiva nos rins (2/2), fígado (2/2) e baço (1/2) de dois cães (2/3) (Tabela 1).



Figura 6. Doenças degenerativas em cães icterícos. **A)** Cão 28, SRD, fêmea, adulta. Mucosa oral moderadamente amarelada. **B)** Fígado do cão da figura A. Superfície e parênquima difusamente amarelados (lipidose) e vesícula biliar com bile espessa e grumosa. **C)** Cão 31, SRD, macho, 1 ano. Mucosa discretamente amarelada. **D)** Fígado do cão da figura C. Moderadamente aumentado de tamanho e difusamente vermelho-claro a amarronzado (degeneração glicogênica).

5.4.4 Hemangiossarcoma

Em quatro de 84 (4,8%) cães foi diagnosticada neoplasia de endotélio vascular consistente com hemangiossarcoma. Macroscopicamente, havia icterícia variando de discreta a moderada (2/4). A musculatura estava vermelho-pálida e o sangue com a viscosidade diminuída caracterizando anemia discreta (4/4). No fígado (2/4) (Figura 7A), pulmão (1/4) (Figura 7B), baço (2/4), linfonodo (3/4), pâncreas (1/4) e encéfalo (1/4) havia múltiplos nódulos, bem delimitados e

vermelho-escuros em quantidade moderada a acentuada. Ao corte eram homogêneos e vermelho-escuros. Na histopatologia do fígado havia proliferação neoplásica mesenquimal, formando espaços vasculares repletos de eritrócitos revestidos por uma ou mais camadas de células endoteliais pobremente diferenciadas (2/4). Adjacente às áreas de metástase havia compressão do parênquima hepático multifocal moderada (1/4) e estase biliar multifocal moderada (4/4). Além disso, havia áreas de necrose, hemorragias multifocais moderadas (1/4) e infiltrado linfoplasmocitário multifocal discreto (1/4). Nos rins havia glomerulonefropatia membranosa multifocal discreta a moderada (3/4), com glomerulosclerose multifocal discreta (2/4), nefrose bilirrubinúrica multifocal de discreta a acentuada (4/4), nefrite intersticial linfoplasmocitária multifocal moderada e pielonefrite linfoplasmocitária e neutrofílica multifocal discreta, (2/4), e mineralização multifocal moderada (1/4). No baço e linfonodos havia depleção linfóide discreta (3/4) e hemossiderose multifocal moderada (4/4). Nos linfonodos a eritrofagocitose multifocal moderada (3/4) foi a principal alteração, além de metástase do hemangiossarcoma. Estas metástases também estavam presentes nos linfonodos (3/4), baço (2/4) e pulmão (1/4).

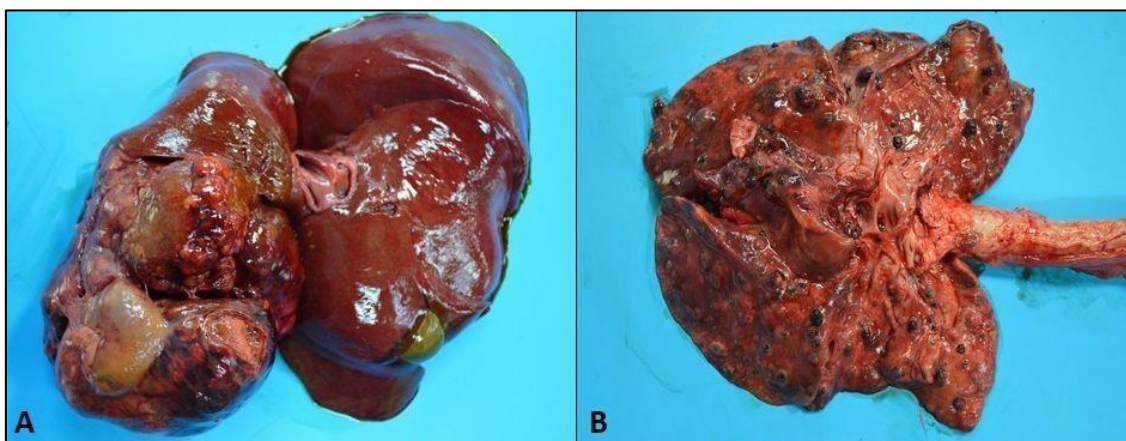


Figura 7. Cão 3, SRD, macho, 8 anos. Hemangiossarcoma. **A)** Fígado: lobo lateral direito com áreas nodulares vermelho-escuras, entremeadas por áreas esbranquiçadas, mal delimitadas (hemangiossarcoma). **B)** Pulmões: nódulos multifocais elevados, arredondados e vermelho-escuros (metástase de hemangiossarcoma).

E um de 84 (1,2 %) cães cuja icterícia era moderada foram constatadas lesões histológicas sugestivas de infecção por *Leptospira* sp. associada a neoplasia (hemangiossarcoma). No fígado havia necrose individual de hepatócitos multifocal discreta e bilestase multifocal moderada. Nos rins havia nefrose bilirrubinúrica multifocal discreta além de glomerulonefropatia membranosa multifocal moderada. No baço, pulmão e átrio direito havia proliferação neoplásica de vasos

consistente com hemangiossarcoma. Nos linfonodos havia hemossiderose multifocal moderada. PCR dos rins deste cão resultou positivo para *Leptospira interrogans*.

Nos cães com hemangiossarcoma foram detectados aumento intenso nos valores de ureia (1/2) e creatinina (1/2). Em relação às enzimas hepáticas, havia somente aumento intenso nos níveis séricos de FA (1/2) e as demais estavam normais em ambos animais. Neste cão também se detectou aumento intenso nos níveis séricos da amilase (Tabela 3).

Nos exames hematológicos, um animal (1/2) apresentou anemia normocítica normocrômica, com leucocitose por neutrofilia com desvio para a direita e trombocitopenia (Tabela 2).

5.4.5 Colangiocarcinoma

Em cinco de 84 (6,0 %) cães constatou-se neoplasia hepática primária compatível com colangiocarcinoma. Macroscopicamente, as mucosas (Figura 8A), tecido adiposo subcutâneo, serosas, túnica íntima das artérias e pleura estavam discretamente a moderadamente amareladas. A musculatura estava vermelho-pálida e o sangue com a viscosidade diminuída caracterizando anemia discreta a moderada. No fígado (Figura 8B) havia múltiplos nódulos, bem delimitados, branco-amarelados, discretamente elevados e às vezes, umbilicados. Havia também, nódulos metastáticos nos rins. Ao corte, eram sólidos e esbranquiçados. À histopatologia, havia proliferação neoplásica de células epiteliais arranjadas em túbulos ou ninhos, separadas por estroma denso de tecido conjuntivo fibroso. Estas áreas substituíam extensivamente o parênquima normal (5/5). Havia estase biliar multifocal moderada a acentuada (5/5) e áreas de necrose multifocais discretas a moderadas (5/5). Os animais apresentaram metástase para linfonodos (2/5), pâncreas e rins (1/5) e para a medula óssea (1/5).

Foi detectado um (1/5) cão positivo para *Leptospira interrogans* por PCR realizada em fígado e rins.

O perfil bioquímico renal dos cães com colangiocarcinoma revelou aumento moderado a intenso nos níveis séricos de ureia (2/2) e aumento intenso nos níveis séricos de creatinina (1/2). Quanto ao perfil bioquímico hepático, foram detectados aumento intenso nos níveis séricos das enzimas hepáticas ALT e AST e FA (1/2) e aumento discreto nos níveis séricos de AST (1/2). Detectou-se ainda aumento discreto nos níveis séricos de GGT (2/2) (Tabela 3).

Nos exames hematológicos detectou-se neutrofilia por leucocitose com desvio para a esquerda ou neutrofilia (1/2), linfopenia (2/2) e trombocitopenia moderada em dois animais (2/2) (Tabela 2).

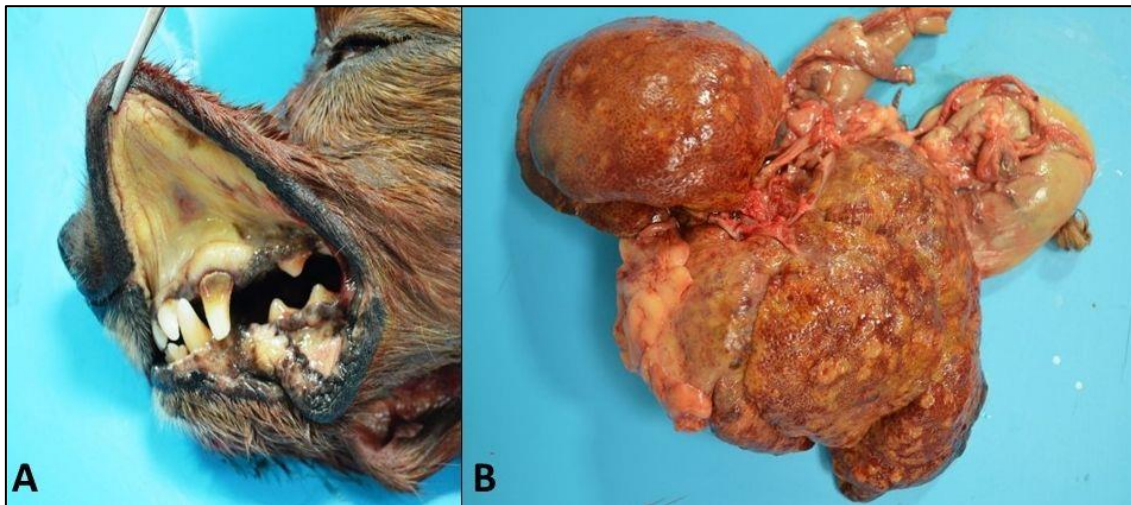


Figura 8. Cão 5, SRD macho, 17 anos, com colangiocarcinoma e icterico. **A)** Mucosa oral, moderadamente amarelada e com equimoses. **B)** Fígado contendo na superfície capsular nódulos multifocais a coalescentes de 0,2 a 0,6 cm de diâmetro, esbranquiçados a amarelados, alguns com centro umbilicado.

5.4.6 Sugestivo de carcinoma pancreático

Em dois de 84 (2,4 %) animais ictericos (Figura 9A) havia lesões sugestivas de carcinoma pancreático. Macroscopicamente, no pâncreas, havia massa única, homogênea e amarelada (Figura 9B) ou nódulos branco-amarelados ocasionais (1/2) ou vários (1/2), multifocais, firmes e sólidos (2/2). O fígado estava moderadamente amarelo-alaranjado (2/2), com bordas moderadamente a acentuadamente abauladas (2/2). Havia alguns nódulos branco-amarelados, alguns com centro deprimido (aspecto "umbilicado") (1/2), multifocais a coalescentes, firmes (2/2), com algumas áreas friáveis (1/2). No baço havia um nódulo bem delimitado e esbranquiçado. Na histopatologia do fígado e pâncreas havia proliferação neoplásica de células epiteliais arranjadas em túbulos ou ácinos, separadas por estroma denso de tecido conjuntivo fibroso (2/2). Havia estase biliar multifocal moderada a acentuada (2/2) e áreas de necrose multifocais discretas a moderadas (5/5). Além disso, metástase para linfonodos (2/2) e fígado (2/2) foram encontradas.

Nos cães sugestivos de carcinoma pancreático foram detectados aumento discreto a intenso nos níveis séricos de ureia (2/2). Os níveis séricos das enzimas hepáticas ALT, AST, FA e GGT estavam intensamente aumentados (1/2). Havia aumento discreto nos níveis séricos de AST (1/2) (Tabela 3).

Nos exames hematológicos havia anemia normocítica, normocrômica (1/2), leucocitose por neutrofilia (2/2), com desvio para direita (1/2) e desvio para esquerda (1/2) e trombocitopenia moderada (2/2) (Tabela 2).

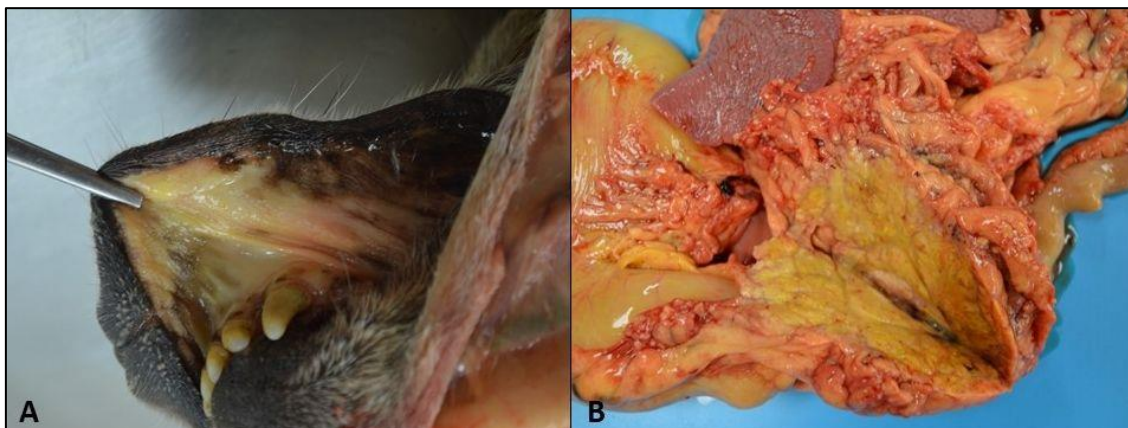


Figura 9. Cão 10, SRD, macho, 17 anos, icterico. Carcinoma pancreático. **A)** Mucosa oral moderadamente amarelada. **B)** Pâncreas: Perda da arquitetura normal e substituição por massa tecidual amarelada e sólida.

5.4.7 Linfoma

Em dois de 84 (2,4 %) cães havia lesões características de linfoma. Nesses cães, macroscopicamente, as mucosas e tecido adiposo subcutâneo estavam discretamente amareladas (2/2). Os linfonodos, cervical superficial, axilar, poplíteo (2/2) e mesentéricos (1/2) estavam aumentados de volume, esbranquiçados, com perda de distinção entre córtex e medular. No endocárdio havia áreas multifocais com equimoses (1/2), além de algumas áreas esbranquiçadas e firmes, que aprofundavam ao corte (1/2). O fígado estava difusamente vermelho-amarelado, com padrão lobular evidente e friável (2/2) (Figura 10A), com várias áreas multifocais, que mediam de 0,1 a 1,0 cm de diâmetro, esbranquiçadas e proeminentes que se infiltravam no parênquima (Figura 10B) (1/2). Os rins estavam difusamente amarelados com superfície irregular e, ao corte, havia na região cortical áreas multifocais de 1,0 cm deprimidas e esbranquiçadas circundadas por áreas vermelho-escuras, caracterizando infarto agudo (1/2). No baço havia áreas nodulares bem delimitadas e esbranquiçadas. Na parede do intestino delgado havia um nódulo com 8,0 cm de diâmetro, expansivo, não delimitado, irregular, macio e esbranquiçado. Ao corte, envolvia a serosa e camada muscular causando estenose do lúmen intestinal (1/2). Na histopatologia dos linfonodos superficiais e mesentéricos havia perda e substituição do parênquima normal por neoplasia de células redondas, não encapsulada, invasiva arranjada em padrão sólido e separada por estroma fibrovascular escasso. As células neoplásicas tinham características morfológicas linfoides. As células eram grandes, com núcleos redondos a ovais, com cromatina em arranjo amplo a finamente pontilhada, nucléolos únicos ou duplos proeminentes, citoplasma escasso de limites pouco precisos, com elevada proporção núcleo-citoplasma. A anisocitose e anisocariose eram moderadas e em média de 2-3 figuras de mitose

por campo na objetiva de 40x (2/2). Havia também metástase desta neoplasia para pulmão (2/2), coração (1/2), rins (2/2), intestino delgado (1/2), fígado (1/2) e baço (1/2).

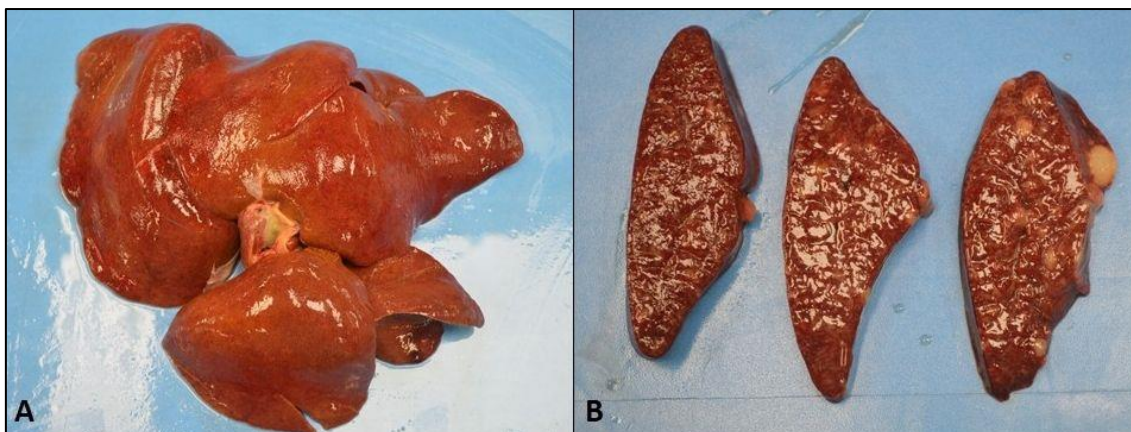


Figura 10. Linfoma. Cão 13, Cocker Spaniel, fêmea, 11 anos, icterico. **A)** Fígado moderadamente aumentado de volume e difusamente amarelo-alaranjado com inúmeras áreas esbranquiçadas milimétricas. **B)** Fígado da figura A ao corte. Áreas multifocais esbranquiçadas e mal delimitadas.

Nos cães com linfoma foi detectado aumento discreto nos níveis séricos de ureia (1/2). Os níveis séricos das enzimas hepáticas ALT, AST e GGT estavam intensamente aumentados (2/2) e o nível sérico da FA discretamente aumentado (1/2) (Tabela 3).

Nos exames hematológicos havia anemia macrocítica normocrômica (1/2), linfocitose acentuada (1/2) e trombocitopenia acentuada (1/2). Havia leucocitose por neutrofilia (1/2) com desvio para esquerda (1/2) (Tabela 2).

5.4.8 Fibrose hepática terminal (cirrose)

Em seis de 84 (7,1 %) cães havia lesões características de fibrose hepática terminal. Nesses cães, macroscopicamente, as mucosas (Figura 11A), tecido adiposo subcutâneo, túnica íntima de vasos, serosas e superfícies articulares estavam amareladas variando de moderada a acentuada. A musculatura estava vermelho-pálida e o sangue com a viscosidade diminuída caracterizando anemia discreta a moderada. O fígado estava moderadamente a intensamente diminuído (Figura 11B), firme, a superfície era irregular e havia múltiplos nódulos amarelados subcapsulares e no parênquima hepático. Na histopatologia havia perda da arquitetura hepática e substituição do parênquima por nódulos de regeneração compostos de hepatócitos acentuadamente aumentados de tamanho, fibroplasia adjacente, numerosos ductos biliares proliferados (6/6), áreas multifocais de necrose, associado a infiltrado inflamatório

linfoplasmocitário e neutrofílico moderado (6/6) e estase biliar multifocal moderada (3/6). Nos rins havia glomerulonefropatia membranosa multifocal discreta a moderada (3/6), necrose e degeneração tubular multifocal discreta a moderada (2/6) e nefrose bilirrubinúrica multifocal discreta (6/6). No baço e linfonodos havia depleção linfoide multifocal discreta (2/6) e hemossiderose multifocal moderada (6/6). No fígado de um dos animais, havia também, áreas multifocais de metástase de carcinoma mamário. Na medula óssea havia quantidade leve de macrófagos com amastigotas compatíveis com *Leishmania* spp. intra-citoplasmáticos em um cão (1/6).



Figura 11. Doença hepática terminal no cão 16, SRD, macho, adulto. **A)** Mucosa oral intensamente amarelada. **B)** Fígado do cão da figura A. Intensamente diminuído de tamanho, com superfície irregular, firme e com numerosos nódulos amarelo-esverdeados (cirrose hepática).

Nos cães com fibrose hepática terminal foram detectados aumento discreto a intenso nos níveis séricos de ureia (1/3). Os exames bioquímicos para as enzimas hepáticas revelaram alteração discreta a acentuada nos níveis séricos da ALT (2/3), AST (3/3), FA (2/3) e GGT (1/3) (Tabela 3).

Os exames hematológicos revelaram anemia microcítica normocrômica em três animais. Além disso, em dois animais havia leucocitose por neutrofilia com desvio para a esquerda, em um animal (1/3) leucocitose por linfocitose com desvio para a esquerda e em outro animal (1/3) leucocitose por neutrofilia e linfocitose com desvio para a esquerda. Em três (3/3) cães foi detectada trombocitopenia moderada a acentuada. Dois cães (2/3) tinham valores séricos de proteína total diminuídos por hipoalbuminemia e um também com diminuição nos valores de globulina (Tabela 2).

5.4.9 Obstrução biliar

Apenas um cão de 84 (1,2 %) foi diagnosticado com obstrução biliar, com vários cálculos (colélitos) obstruindo completamente o ducto colédoco (Figura 12B). Clinicamente o animal apresentava anorexia intensa e vômitos recorrentes. Na macroscopia, além da icterícia intensa (Figura 12A), a vesícula biliar estava dilatada acentuadamente contendo vários colélitos e bile viscosa e amarelada (Figura 12B). Histologicamente, na mucosa da vesícula biliar havia infiltrado moderado de neutrófilos e áreas multifocais discretas de hemorragia. Para este cão não foram realizados exames hematológicos ou bioquímicos.

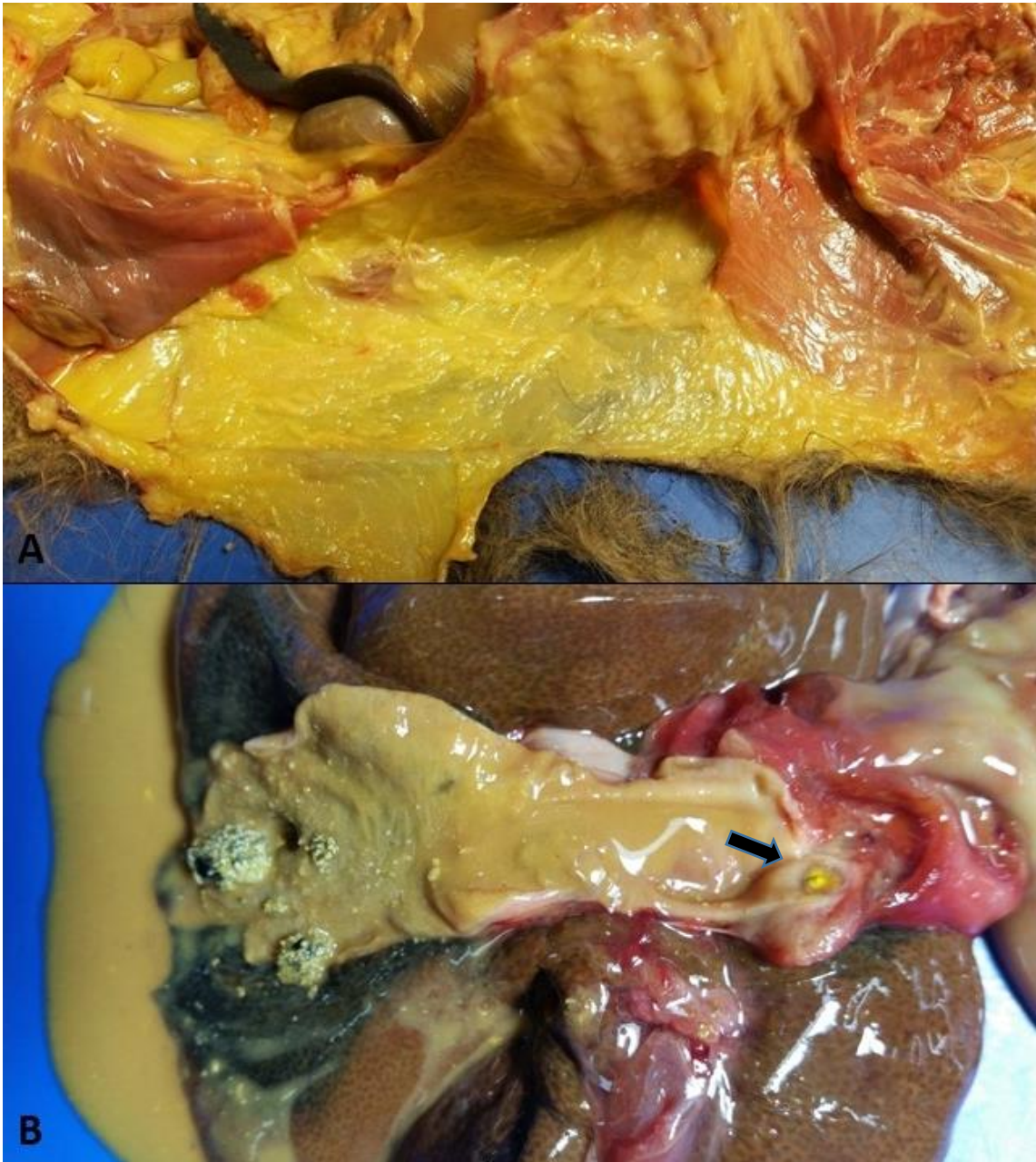


Figura 12. Obstrução biliar no cão 84, Yorkshire Terrier, macho, 5 anos. **A)** Subcutâneo, tecido adiposo e serosa abdominal com icterícia intensa. **B)** Fígado. Ducto biliar com obstrução completa por um cálculo amarelado (seta). No lúmen da vesícula biliar há alguns cálculos brancos a pretos variando de milimétricos a 0,5 cm. Conteúdo vesicular amarelado e viscoso.

Tabela 1. Dados referentes a raça, sexo, idade, intensidade da icterícia, sorologia, PCR para *Leptospira interrogans*, PCR para *Ehrlichia canis*, tempo de tratamento com doxiciclina, diagnóstico patológico e classificação da icterícia em 84 cães.

Nº	ID	Raça	Sexo	Idade	Intensidade da icterícia	Sorologia anti-leptospira	PCR <i>Leptospira interrogans</i>	PCR <i>Ehrlichia canis</i>	Tempo de tratamento com doxiciclina	Diagnóstico patológico	Tipo de icterícia
1	204/14	Dogue Alemão	M	NI adulto	Moderado	NR	Rim +, fígado -	Negativo	NR	Hemangiossarcoma	Pré-hepática e hepática
2	558/14	Dogo Argentino	M	8 anos	Leve	NR	NR	Linfonodo -, MO -	NR	Hemangiossarcoma	Pré-hepática
3	512/14	SRD	M	8 anos	Moderado	NR	NR	NR	NR	Hemangiossarcoma	Pré-hepática
4	466/17	Pastor Alemão	M	NI adulto	Leve	NR	NR	NR	NR	Hemangiossarcoma	Pré-hepática
5	757/14	SRD	M	17 anos	Intenso	NR	NR	NR	NR	Colangiocarcinoma	Hepática
6	785/15	Pequinês	M	10 anos	Leve	NR	NR	NR	NR	Colangiocarcinoma	Hepática
7	1479/15	SRD	M	12 anos	Moderado	NR	Fígado +, rim +, baço -	NR	NR	Colangiocarcinoma	Hepática
8	1496/15	Golden Retriever	M	5 anos	Leve	NR	Fígado -, baço -, rim -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Colangiocarcinoma	Hepática
9	742/16	Poodle	M	NI adulto	Intenso	NR	NR	NR	NR	Colangiocarcinoma	Hepática
10	605/14	SRD	M	17 anos	Intenso	NR	NR	NR	NR	Sugestivo de carcinoma pancreático	Hepática
11	17/15	Cocker Spaniel	M	9 anos	Intenso	NR	NR	NR	NR	Sugestivo de carcinoma pancreático	Hepática
12	162-16	Pug	M	5 anos	Leve	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -	NR	Linfoma intestinal com hemorragia e drenagem para linfonodos	Pré-hepática
13	163/16	Cocker Spaniel	F	11 anos	Leve	NR	NR	NR	NR	Linfoma com metástase para o fígado	Hepática

Continuação da tabela 1

14	449/14	SRD	M	14 anos	Moderado	NR	NR	NR	NR	Fibrose hepática terminal (cirrose)	Hepática
15	756/14	Akita	F	9 anos	Moderado	NR	NR	NR	NR	Fibrose hepática terminal (cirrose)	Hepática
16	420/15	SRD	M	NI adulto	Intenso	NR	Fígado -, rim -	NR	NR	Fibrose hepática terminal (cirrose)	Hepática
17	09/16	SRD	M	NI adulto	Intenso	NR	NR	NR	NR	Fibrose hepática terminal (cirrose)	Hepática
18	439/16	Labrador Retriever	F	NI adulta	Moderado	NR	NR	NR	NR	Fibrose hepática terminal (cirrose)	Hepática
19	748/16	Maltês	F	NI adulta	Moderado	<i>L. Grippothyphosa</i> 1:200; <i>L. Icterohaemorrhagiae</i> 1:200; <i>L. Wolffii</i> 1:100	NR	NR	NR	Fibrose hepática terminal (cirrose)	Hepática
20	500/14	Cocker Spaniel	F	NI adulta	Moderado	NR	NR	NR	NR	Degeneração gordurosa (lipidose)	Hepática
21	508/14	SRD	F	6 anos	Moderado	NR	NR	NR	NR	Degeneração gordurosa (lipidose)	Hepática
22	922/14	Doberman	M	6 anos	Intenso	<i>L. Brastilava</i> 1:100	NR	NR	NR	Degeneração gordurosa (lipidose)	Hepática
23	953/14	SRD	F	2 meses	Leve	Negativo	Fígado -, rim -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Degeneração gordurosa (lipidose)	Hepática
24	1236/14	SRD	M	NI adulto	Intenso	NR	Fígado +, rim +, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Degeneração gordurosa (lipidose)	Hepática
25	1358/14	Yorkshire Terrier	M	NI adulto	Intenso	NR	Baço -	NR	NR	Degeneração gordurosa (lipidose)	Hepática
26	157/16	Pug	M	5 anos	Leve	NR	Fígado +, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Degeneração gordurosa (lipidose)	Hepática
27	764/16	Poodle	M	13 anos	Moderado	Negativo	NR	NR	NR	Degeneração gordurosa (lipidose) e linfoma multicêntrico	Hepática

Continuação da tabela 1

28	1401/16	SRD	F	NI adulta	Intenso	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Degeneração gordurosa (lipidose)	Hepática
29	751/14	SRD	F	14 anos	Moderado	NR	Fígado +, rim +, baço -	NR	NR	Degeneração glicogênica	Hepática
30	348/16	Golden Retriever	F	9 anos	Leve	<i>L. Ballum</i> 1: 100 <i>L. Pomona</i> 1:100	Baço -	Linf -, MO -, baço -	NR	Degeneração glicogênica	Hepática
31	551/16	SRD	M	1 ano	Leve	NR	Fígado +, rim +, baço +	Baço -	NR	Degeneração glicogênica	Hepática
32	311/14	Pastor Alemão	M	NI adulto	Moderado	NR	Baço -	Linfonodo -, MO -	NR	Sepse (pericardite bacteriana)	Hepática
33	413/14	Yorkshire Terrier	F	9 anos	Leve	NR	Baço -, rim -	Linfonodo -, baço -	NR	Sepse (piometra)	Hepática
34	709/15	Staffordshire	F	NI adulta	Leve	NR	Baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Sepse (pielonefrite)	Hepática
35	196/16	Australian Cattle Dog	M	2 anos	Leve	NR	NR	NR	NR	Sepse (hepatite)	Hepática
36	1306/16	SRD	F	NI adulta	Leve	NR	Fígado -, baço - , rim -	Linfonodo -, MO 0, baço -	NR	Sepse (hepatite)	Hepática
37	327/14	SRD	F	NI adulto	Moderado	<i>L. Andamana</i> 1: 400, <i>L.</i> <i>Copenhageni</i> 1: 100 e <i>L. Tarassivi</i> 1:200	Fígado +, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -	NR	Leptospirose	Pré-hepática e hepática
38	702/14	SRD	F	14 anos	Moderado	NR	Fígado -, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Hepática
39	1037/14	Poodle	M	20 anos	Intenso	<i>L. Brastilava</i> 1:800	Fígado -, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -	7 dias	Leptospirose	Pré-hepática e hepática
40	1161/14	SRD	F	2 anos	Moderado	NR	Fígado +, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Pré-hepática e hepática

Continuação da tabela 1

41	1184/14	Poodle	M	NI adulto	Intenso	<i>L. Autumnalis</i> 1:800, <i>L. Grippothyphosa</i> 1:1600, <i>L. Canicola</i> 1:200, <i>L. Pomona</i> 1:800, <i>L. Icterohaemorrhagiae</i> 1:400	Fígado +, rim +, baço -	Linfonodo -, MO -	2 dias	Leptospirose	Hepática
42	1276/14	Pitt Bull Terrier	F	7 anos	Intenso	Negativo	Fígado +, rim +, baço -	Linfonodo -, MO -	2 dias	Leptospirose	Hepática
43	1332/14	Poodle	F	10 anos	Leve	<i>L. Canicola</i> 1: 100, <i>L. Bratislava</i> 1: 400, <i>L. Ballum</i> 1: 1600, <i>L. Pyrogenes</i> 1: 1600	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	7 dias	Leptospirose	Hepática
44	85/15	Poodle	M	7 anos	Leve	<i>L. Automanis</i> 1: 200	Fígado -, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -	2 dias	Leptospirose	Hepática
45	90/15	Pitt Bull Terrier	F	NI adulta	Moderado	<i>L. Icterohaemorrhagiae</i> 1: 800,	Fígado +, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -	16 dias	Leptospirose	Pré-hepática
46	157/15	Pincher	F	NI adulta	Moderado	NR	Fígado +, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -	6 dias	Leptospirose	Pré-hepática e hepática
47	171/15	SRD	F	14 anos	Leve	NR	Fígado +, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Hepática
48	197/15	Pincher	F	3 meses	Moderado	NR	Fígado +, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	1 dia	Leptospirose	Pré-hepática

Continuação da tabela 1

49	323/15	SRD	M	NI adulto	Intenso	NR	Fígado +, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço +++	NR	Leptospirose/Erliquiose	Hepática
50	386/15	SRD	M	NI adulto	Moderado	<i>L. Autommnalis</i> 1:200, <i>L.</i> <i>Icterohaemorrhagie</i> 1:100	Fígado ++, rim -, baço -	Linfonodo -, MO +, baço -	NR	Leptospirose/Erliquiose	Hepática
51	425/15	Fila brasileiro	F	5 anos	Leve	<i>L.</i> <i>Icterohaemorrhagiae</i> 1: 400, <i>L. Bataviae</i> 1:800, <i>L. Bratislava</i> 1:400, <i>L.</i> <i>Gripothyphosa</i> 1:400, <i>L. Canicola</i> 1:400	Fígado +, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	15 dias	Leptospirose	Pré-hepática
52	998/15	SRD	F	4 anos	Moderado	NR	Fígado -, rim -, baço -	Fígado +, rim +, baço +	3 dias	Leptospirose	Pré-hepática
53	1386/15	SRD	F	7 anos	Moderado	NR	Fígado -, rim +, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	1 dias	Leptospirose	Hepática
54	1453/15	Yorkshire Terrier	M	NI adulto	Moderado	NR	Fígado -, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	6 dias	Leptospirose	Pré-hepática
55	1184/15	Pastor Branco Suíço	M	NI adulto	Intenso	<i>L.</i> <i>Icterohaemorrhagiae</i> 1:800	Fígado -, rim +, baço -	MO -, baço -	11 dias	Leptospirose	Hepática
56	76/16	SRD	M	8 anos	Moderado	NR	Fígado +, rim +, baço -	Linfonodo -, MO -	NR	Leptospirose	Hepática
57	78/16	SRD	M	NI adulto	Leve	NR	Fígado ++, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose/Erliquiose	Pré-hepática
58	107/16	Rottweiler	M	10 anos	Leve	NR	Fígado +, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Pré-hepática
59	129/16	SRD	M	17 anos	Leve	NR	Fígado +, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Hepática

Continuação da tabela 1

60	184/16	SRD	F	NI adulta	Intenso	Negativo	Fígado +, rim +, baço -	Linfonodo -, baço -	4 dias	Leptospirose	Hepática
61	272/16	Golden Retriever	M	3 61anos	Leve	NR	Fígado +, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Hepática
62	331/16	SRD	M	NI filhote	Leve	<i>L. Icterohaemorrhagiae</i> 1:100	Fígado -, rim +, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Pré-hepática
63	357/16	Labrador Retriever	F	10 anos	Moderado	NR	Fígado -, rim +, baço +	Linfonodo -, MO -	9 dias	Leptospirose	Hepática
64	617/16	Pastor Branco Suíço	M	NI adulta	Intenso	NR	Fígado +, rim +, baço-	Linfonodo -, MO -, baço -	6 dias	Leptospirose	Hepática
65	729/16	SRD	F	NI adulta	Intenso	NR	Fígado -, rim +, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	2 dias	Leptospirose	Pré-hepática
66	780/16	SRD	F	NI adulta	Intenso	NR	Fígado -, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Pré-hepática e hepática
67	1214/16	Teckel	F	11 anos	Leve	NR	Fígado ++, rim ++, baço ++	MO -, baço ++	NR	Leptospirose/Erliquiose	Pré-hepática e hepática
68	52/17	Shih-Tzu	M	NI adulta	Intenso	NR	Fígado +, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Hepática
69	147/17	SRD	M	NI adulto	Intenso	NR	Fígado -, rim -, baço -, sangue -	Linfonodo -, MO -, baço -	4 dias	Leptospirose	Pré-hepática e hepática
70	266/17	SRD	F	NI Filhote	Leve	NR	Fígado ++, rim -, baço -	Linfonodo +, MO ++, baço -	NR	Leptospirose/Erliquiose	Pré-hepática e hepática
71	343/17	SRD	F	NI adulta	Moderado	NR	Fígado -, rim -, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	2 dias	Leptospirose/Erliquiose	Pré-hepática e hepática
72	350/17	SRD	M	7 meses	Intenso	NR	Fígado ++, rim ++, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Pré-hepática e hepática
73	389/17	Shnauzer	M	NI adulta	Leve	NR	Fígado ++, rim ++, baço -	Linfonodo -, MO -	NR	Leptospirose	Pré-hepática
74	601/17	SRD	F	NI adulta	Leve	NR	Fígado -, rim +	Linfonodo -, MO -	NR	Leptospirose	Pré-hepática

Continuação da tabela 1

75	648/17	SRD	M	NI adulta	Intenso	NR	Fígado -, rim +, baço +	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose	Pré-hepática e hepática
76	1477/17	SRD	M	NI adulta	Moderado	Negativo	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Leptospirose/Erliquiose	Pré-hepática e hepática
77	775/15	Border Collie	F	4 anos	Moderado	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Sugestiva de erliquiose	Pré-hepática
78	918/15	Pastor alemão	F	9 anos	Moderado	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Sugestiva de erliquiose	Pré-hepática
79	1037/15	Golden Retriever	F	2 anos	Leve	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Sugestiva de erliquiose	Pré-hepática
80	1108/15	Pastor Alemão	M	NI adulto	Leve	NR	Fígado ++, rim -, baço +,	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Sugestiva de erliquiose	Pré-hepática
81	1144/15	Yorkshire Terrier	F	NI adulta	Leve	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Sugestiva de erliquiose	Pré-hepática
82	1452/15	Golden Retriever	F	11 anos	Leve	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -, baço -	NR	Sugestiva de erliquiose	Pré-hepática
83	413/16	Golden Retriever	F	NI adulta	Leve	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -	NR	Sugestiva de erliquiose	Pré-hepática
84	1103/16	Yorkshire Terrier	M	5 anos	Intenso	NR	Fígado -, rim -, baço -	Linfonodo -, MO -	NR	Obstrução biliar	Pós-hepática

Legenda: N°: número. ID: identificação. M: macho. F: fêmea. NR: não realizado. NI: não informado. MO: medula óssea. SRD: sem raça definida. L: *Leptospira*.

Tabela 2. Resultados dos exames hematológicos dos cães ictericos.

Nº	ID	Aspecto plasma	Hemácias (5,5-8,5 milhões /mm ³)	Hematócrito (37-55 %)	VCM (60-77 fL)	CHCM (31-36 %)	HCM (19-24,5 Pg)	Ret. (0,1-1,5 mm ³)	Leuc. totais (6.000-17.000 mm ³)	Bast. (0-300 mm ³)	Seg. (3.000-11.500 mm ³)	Linf. (1.000-4.800 mm ³)	Mon. (150-1.350 mm ³)	Plaq. (175.000-500.000 mm ³)	Diagnóstico patológico
1	204/14	Normal	5,70	39,0	68,42	33,33	22,81	12,4	16.700	NR	83,0	8,0	8	40.000	Hemangiossarcoma
2	558/14	Mod. ict.	4,19	27,3	65,15	31,72	28,14	NR	32.920	304	29.547,2	1.290,2	1.779	166.600	Hemangiossarcoma
7	1479/15	Int. ict.	5,99	41,0	68,45	35,12	24,04	12,7	21.000	2.520	13.440,0	840,0	3.780	141.000	Colangiocarcinoma
8	1496/15	Lev. ict.	5,64	34,0	61,00	32,31	19,63	15,4	14.012	552	12.681,3	142,7	443	63.400	Colangiocarcinoma
10	605/14	Int. ict.	3,65	25,0	68,49	39,20	26,85	12,7	77.300	773	73.048,5	1.159,5	2.319	1.339.000	Sugestivo de carcinoma pancreático com metástase para o fígado
11	17/15	NR	5,57	37,0	66,43	35,41	23,52	15,3	36.400	0	30.758,0	1.638,0	4.004	118.000	Sugestivo de carcinoma pancreático com metástase para o fígado
12	162-16	Normal	6,00	42,0	70,00	35,24	24,67	13,4	26.700	267	24.564,0	534,0	1.335	285.000	Linfoma intestinal
13	163/16	Int. hemol.	1,61	13,0	80,75	29,23	23,60	14,5	14.320	286	11.169,6	1.145,6	1.146	12.000	Linfoma
15	456/14	Int. ict.	2,67	17,0	63,67	32,35	20,60	14,6	35.200	0	32.560,0	176,0	2.467	114.000	Fibrose hepática terminal (cirrose)
18	439/16	NR	5,16	38,0	73,64	35,00	25,78	NR	11.800	0	10.030,0	1.298,0	118	140.000	Fibrose hepática terminal (cirrose)

Continuação da tabela 2

19	748/16	Int. ict.	2,92	22,0	76,33	33,45	25,53	18,0	23.280	849	18.350,8	1.726,9	2.256	59.667	Fibrose hepática terminal (cirrose)
20	500/14	Lev. hemol.	2,22	17,5	80,62	30,84	24,69	14,6	10.640	710	8.477,2	172,5	837	87.000	Degeneração gordurosa (lipidose)
22	922/14	Int. ict.	2,40	17,2	71,48	29,98	21,45	21,1	54.500	1.374	56.672,3	656,7	2.086	141.167	Degeneração gordurosa (lipidose)
23	953/14	Lev. ict.	4,77	30,0	62,89	33,67	21,17		28.300	NR	24.479,5	2.405,5	1.415	331.000	Degeneração gordurosa (lipidose)
26	157/16	Lev. ict.	2,60	20,3	79,40	28,28	22,39	19,5	22.674	365	20.158,7	306,6	1.728	153.750	Degeneração gordurosa (lipidose)
27	764/16	Int. ict.	3,75	27,0	72,54	33,56	24,31	13,5	17.040	286	14.799,3	562,5	1.349	171.000	Degeneração gordurosa (lipidose)/linfoma sistêmico
29	751/14	Int. ict.	4,71	31,4	66,81	35,38	23,64	14,1	12.089	0	11.201,2	222,9	594	34.000	Degeneração glicogênica
30	348/16	Mod. ict. e hemol.	3,86	31,5	78,90	28,74	27,12	13,4	37.042	140	26.173,7	1.475,5	3.004	443.833	Degeneração glicogênica
31	551/16	Mod. ict.	3,00	21,5	73,45	30,85	22,46	13,4	22.950	193	20.460,3	909,7	1.326	155.333	Degeneração glicogênica
32	311/14	Mod ict.	2,45	17,7	75,44	29,87	21,30	12,2	17.140	428	35.725,8	625,9	274	189.667	Sepse (pericardite bacteriana)
35	196/16	Normal	3,05	22,0	72,13	30,91	22,30	13,1	555	0	0,0	0,0	0	< 10.000	Sepse (hepatite)
36	1306/16	Int. ict.	3,60	25,3	70,14	32,08	22,48	14,5	34.217	2.426	28.862,3	1.183,8	1.399	824.833	Sepse (hepatite)
37	327/14	Int. ict.	2,63	18,8	72,43	29,85	21,40	14,8	40.025	1.484	34.529,8	1.154,9	6.231	137.000	Leptospirose
38	702/14	Lev. hemol.	6,43	43,0	66,87	34,42	23,02	12,9	26.200	0	25.152,0	0,0	786	144.000	Leptospirose
39	1037/14	Int. ict.	4,49	31,0	69,93	33,89	23,66	12,1	24.932	1.194	20.271,6	586,6	2.884	75.000	Leptospirose

Continuação da tabela 2

40	1161/1 4	Int. ict.	6,04	44,0	72,85	33,64	24,50	13,4	18.600	0	17.112, 0	558,0	558	76.000	Leptospirose
41	1184/1 4	Int. ict.	4,26	32,2	72,35	35,12	25,37	13,5	28.360	322	23.263, 2	1.308 ,2	3.203	128.250	Leptospirose
42	1276/1 4	Int. ict.	6,32	41,0	64,87	37,07	24,05	13,1	12.200	0	11.712, 0	244,0	244	100.000	Leptospirose
43	1332/1 4	Int. ict.	4,01	26,0	66,12	35,02	23,06	12,0	44.000	563	36.812, 4	714,5	5.911	262.000	Leptospirose
44	85/15	Int. ict.	1,46	13,0	89,04	24,62	21,92	17,5	36.360	2.182	28.542, 6	2.181 ,6	2.727	152.000	Leptospirose
45	90/15	Int. ict.	2,01	15,7	79,99	33,77	26,93	14,0	12.234	47	10.592, 4	883,3	577	321.714	Leptospirose
50	386/15	Normal	2,97	19,0	64,02	32,26	20,65	14,7	4.730	0	4.025,5	292,7	346	172.000	Leptospirose
51	425/15	Int. ict.	2,40	22,0	92,75	28,23	26,14	13,3	42.467	1.455	37.126, 3	1.542 ,7	1.621	374.333	Leptospirose
52	998/15	Mod. ict.	6,83	45,0	65,91	34,37	22,64	13,1	8.305	83	6.297,2	848,5	531	73.000	Leptospirose
53	1386/1 5	Int. ict.	3,68	28,0	76,09	32,14	24,46	13,9	22.596	678	18.528, 7	1.129 ,8	1.356	28.000	Leptospirose
54	1453/1 5	Int. ict.	2,13	20,0	93,30	28,50	26,58	15,9	35.043	6.005	25.605, 2	1.128 ,4	1.853	135.000	Leptospirose
55	1184/1 5	Int. ict.	2,00	14,7	75,55	30,25	22,74	13,6	17.218	483	15.148, 7	723,2	863	84.333	Leptospirose
60	184/16	Int. ict. e hemol.	0,57	12,5	140,35	20,63	57,89	14,0	45.300	6.896	32.098, 5	2.020 ,5	2.438	137.000	Leptospirose
62	331/16	Int. ict.	4,41	29,0	65,76	32,41	21,32	16,1	26.500	0	19.875, 0	3.180 ,0	3.445	104.000	Leptospirose
63	357/16	Mod. ict.	3,00	20,5	68,20	33,03	22,50	14,9	33.700	0	28.193, 5	1.185 ,0	2.463	325.000	Leptospirose
64	617/16	Int. ict.	3,57	21,2	59,45	28,43	16,89	15,0	20.182	612	16.605, 1	1.239 ,0	1.684	174.400	Leptospirose
65	729/16	Normal	4,41	29,0	65,86	34,34	22,61	12,9	11.900	0	10.290, 5	776,5	833	83.500	Leptospirose

Continuação da tabela 2

69	147/17	Mod. ict.	5,24	33,5	64,10	34,80	22,30	NR	21.500	2.365	17.845,0	645,0	0	104.000	Leptospirose
78	918/15	Normal	1,25	10,0	80,00	27,00	21,60	13,9	370	0	103,6	266,4	0	12.000	Sugestivo de erliquiose
82	1452/15	Lev. ict. e hemol.	6,59	49,5	75,17	35,37	26,60	12,7	10.090	24	8.653,0	699,7	713	330.500	Sugestivo de erliquiose

Legenda: N°: número. ID: identificação. NR: não realizado. VCM: volume corpuscular médio. CHCM: concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. HCM: hemoglobina corpuscular média. Ret.: reticulócito. Leuc. totais: leucócitos totais. Bast.: bastonetes. Seg.: segmentados. Linf.: linfócitos. Mon.: monócitos. Pla.: plaquetas. Int.: intensamente. Mod.: moderadamente. Lev.: Levemente. Ict.: icterico.

Tabela 3. Resultados dos valores da bioquímica sérica dos cães ictericos.

Nº	ID	Ureia (20-56 mg/dl)	Creat. (0,5-1,5 mg/dl)	ALT (0-110 U/L)	AST (0-100 U/L)	FA (20-156 U/L)	GGT (0-25 U/L)	Amilase (500-1500 U/L)	Proteína total (5,4-7,5 g/dl)	Album. (2,3-3,1 g/dl)	Globul. (2,7-4,4 g/dl)	Diagnóstico patológico
1	204/14	187,7	15,0	42,87	94,70	22,0	2,90		7,6	1,9	5,7	Hemangiossarcoma
2	558/14	50,2	1,5	106,48	92,81	510,2	6,64	1.080,0	6,7	2,1	4,6	Hemangiossarcoma
7	1479/15	76,6	0,4	281,85	1.116,71	680,6	46,85	1.977,5	5,8	2,8	3,0	Colangiocarcinoma
8	1496/15	117,7	54,1	77,12	139,45	155,6	47,25	1.831,4	7,4	2,6	4,8	Colangiocarcinoma
10	605/14	200,1	5,8	99,29	164,20	47,0	23,67	796,0	5,2	1,4	3,8	Sugestivo de carcinoma pancreático
11	17/15	223,8	3,8	2.369,90	1.422,60	381,0	913,30	1.087,0	5,4	1,6	3,8	Sugestivo de carcinoma pancreático
12	162-16	20,3	1,0	128,17	76,21	135,4	3,68	415,4	5,0	1,5	3,5	Linfoma intestinal
13	163/16	89,7	1,0	368,19	463,15	213,3	Sem leitura	957,7	6,0	2,1	3,9	Linfoma
15	456/14	62,9	NR	68,15	190,70	633,0	8,48	3,9	NR	NR	NR	Fibrose hepática terminal (cirrose)
18	439/16	51,3	0,8	379,98	244,11	720,2	22,39	561,9	4,3	1,8	2,5	Fibrose hepática terminal (cirrose)
19	748/16	30,1	0,3	304,99	276,23	84,4	29,84	573,5	5,0	1,4	3,5	Fibrose hepática terminal (cirrose)

Continuação da tabela 3

20		60,8	1,2	62,34	74,68	256,0	8,27	2.218,0	6,5	1,4	5,1	Degeneração gordurosa (lipidose)
22	922/14	99,3	2,3	346,68	188,29	1.397,3	58,40	1.148,4	5,3	1,4	3,9	Degeneração gordurosa (lipidose)
23	953/14	282,1	2,6	1.293,60	373,22	566,6	31,73	670,8	1,8	1,2	0,6	Degeneração gordurosa (lipidose)
26	157/16	93,8	1,5	51,80	63,45	317,8	3,97	798,9	5,8	1,5	4,4	Degeneração gordurosa (lipidose)
27	764/16	128,8	3,1	189,51	212,50	1.850,1	269,41	780,3	5,0	1,8	3,1	Degeneração gordurosa (lipidose)/linfoma sistêmico
29	751/14	44,6	NR	980,55	249,34	3.789,7	128,74	1.763,0	5,6	2,0	3,6	Degeneração glicogênica
30	348/16	151,3	5,7	146,34	60,76	824,5	30,01	1.623,1	6,3	2,4	3,9	Degeneração glicogênica
31	551/16	174,0	3,9	196,25	92,43	325,0	44,55	987,4	5,7	1,8	3,9	Degeneração glicogênica
32	311/14	171,2	2,3	50,80	52,60	51,3	6,79	955,8	6,6	0,7	6,3	Sepse (pericardite bacteriana)
35	196/16	63,0	0,9	79,40	126,31	225,0	3,83	900,3	6,1	1,6	4,5	Sepse (hepatite)
36	1306/16	22,6	0,2	78,68	121,40	269,9	75,01	1.341,2	2,7	0,4	2,3	Sepse (hepatite)
37	327/14	82,3	0,5	22,17	64,58	213,6	3,83	1.506,9	9,4	1,9	6,2	Leptospirose
38	702/14	199,6	4,0	29,20	11,30	570,0	16,20	3.764,0	5,9	1,3	4,6	Leptospirose
39	1037/14	372,4	10,0	681,90	144,52	331,0	45,52	1.172,8	4,5	1,6	2,8	Leptospirose
40	1161/14	92,4	1,0	4,00	5.270,00	95,6	16,64	5.270,0	3,2	1,5	1,7	Leptospirose
41	1184/14	53,2	0,6	150,20	235,22	744,7	46,60	508,3	5,4	1,0	4,4	Leptospirose
42	1276/14	198,9	5,1	210,66	105,93	1.023,0	11,66	1.559,0	6,7	2,1	4,6	Leptospirose
43	1332/14	386,2	12,7	68,18	261,53	360,3	10,48	3.859,3	6,4	1,7	4,1	Leptospirose
44	85/15	116,0	1,6	47,96	57,81	214,4	49,93	693,0	7,7	1,8	6,1	Leptospirose
45	90/15	233,8	5,5	129,58	115,55	792,1	443,71	623,8	4,5	1,5	3,0	Leptospirose
51	425/15	105,6	2,1	65,15	34,49	NR	19,61	1.222,0	4,2	1,2	3,0	Leptospirose

Continuação da tabela 3

52	998/15	135,1	4,4	217,58	53,15	409,0	9,50	2.190,8	7,6	1,8	5,8	Leptospirose
53	1386/15	26,0	NR	360,63	135,02	291,2	15,39	292,5	4,3	1,7	2,6	Leptospirose
54	1453/15	31,7	0,3	84,85	52,40	735,6	69,35	557,3	7,5	0,4	7,1	Leptospirose
60	184/16	110,3	2,6	602,96	1.001,10	127,0	48,67	3.628,0	3,7	2,7	1,0	Leptospirose
62	331/16	251,4	6,3	35,22	30,07	321,0	6,60	2.129,0	4,7	1,9	2,7	Leptospirose
63	357/16	201,3	7,0	75,92	58,56	581,6	15,40	2.081,7	5,6	1,2	4,4	Leptospirose
64	617/16	67,3	0,4	437,09	551,62	947,7	1,53	5.057,1	4,8	2,3	2,5	Leptospirose
65	729/16	235,3	8,8	29,73	34,83	53,0	2,26	550,3	7,4	2,0	5,4	Leptospirose
78	918/15	48,5	1,1	95,82	32,66	277,8	2,15	2.010,9	4,5	1,3	3,1	Sugestivo de erliquiose
79	1037/15	53,5	1,2	62,68	59,15	360,0	26,53	577,3	4,6	1,3	3,3	Sugestivo de erliquiose
82	1452/15	114,8	2,7	110,16	129,55	288,2	4,13	794,4	5,8	2,5	3,3	Sugestivo de erliquiose

Legenda: N°: número. ID: identificação. NR: não realizado. Creat: creatinina. ALT: alanina aminotransferase. AST: aspartato aminotransferase FA: fosfatase alcalina. GGT: gamaglutamiltransferase. Album.: albumina. Globul.: globulina

6. DISCUSSÃO

A icterícia pré-hepática e hepática foram encontradas com maior frequência nos animais deste estudo, e somente um caso foi de icterícia pós-hepática.

A icterícia pré-hepática ou hemolítica, ocorre por destruição excessiva de eritrócitos no sangue ou órgãos linfoides, e ocorre mais comumente em cães com infecções por parasitas hemotrópicos, por agentes bacterianos, por anticorpos produzidos pelas transfusões de sangue ou durante a prenhez e em algumas doenças autoimunes (Spirito e Lot, 2009). No presente estudo, como as mais frequentes, destacaram-se a leptospirose e a erliquiose, seguidas por neoplasias como o hemangiossarcoma. A icterícia hepática foi relacionada a lesões causadas por: *Leptospira interrogans*, processos degenerativos (degeneração gordurosa e degeneração glicogênica), neoplasias primárias (colangiocarcinoma), metástase de carcinoma pancreático e fibrose hepática terminal com conseqüente perda de hepatócitos. A icterícia ocorre devido a lesão nos hepatócitos e diminuição ou não conjugação da bilirrubina. Toxinas, medicamentos e vírus com tropismo pelos hepatócitos (adenovírus) também podem causar icterícia hepática (Barros, 2011).

Em relação à leptospirose, o estudo realizado por Batista et al. (2005), avaliou fatores de risco em 285 cães com a doença. Nestes, os cães sem raça definida e acima de um ano de idade foram mais acometidos pelo sorovar Autumnalis, seguido do sorovar Copenhageni e Canicola. Nossos resultados foram semelhantes quanto à idade onde (40/84) 44,4% dos animais com suspeita de leptospirose tinham mais de um ano, porém diverge em relação à raça, onde apenas (48/84) 57,1% dos animais eram de raça definida. Em relação aos sorovares, os mais frequentes foram Icterohaemorrhagiae e Bratislava, seguido pelo Canicola e Autumnalis. O fato de cães adultos serem mais acometidos por *Leptospira* spp., pode estar relacionado a maior exposição e contato com ambientes externos contaminados do que filhotes que normalmente recebem mais cuidados pelos proprietários. Outro fator pode ser a falha na revacinação do animal (Batista et al., 2005).

A forma de atuação das hemolisinas na produção de hemólise na leptospirose ainda não está clara. Alguns autores relatam a produção de enzimas esfingomielinases H, produzida somente por *Leptospiras* patogênicas. Esta proteína vai atuar gerando poros na membrana celular e levando a destruição da célula (Picardeau et al., 2008; Alder e Moctezuma, 2010). No presente estudo, alterações como hemorragias e hemoglobinúria não foram achados muito frequentes, mesmo nos animais positivos para *Leptospira interrogans* pela PCR. Poucos cães apresentaram lesões histológicas de hemoglobinúria, possivelmente associada à hemólise intravascular. Na

macroscopia não foi possível avaliar a coloração da urina na maioria dos animais com suspeita de leptospirose pois a ausência de urina foi um achado constante nas necropsias.

O sorovar *Icterohaemorrhagiae* causa especialmente lesão hepática, enquanto a *Canicola* cursa principalmente com lesão renal. Outros sorovares podem acometer ambos os órgãos embora a lesão possa ser mais branda (Alder e Moctezuma, 2010). Esta constatação confirma o estudo de Freire et al. (2008), que encontraram aumento nos níveis séricos enzimáticos em relação aos parâmetros hepáticos em animais com leptospirose aguda causada pelo sorovar *Icterohaemorrhagiae*. Não foi possível fazer uma relação direta com o presente estudo pelo fato de vários cães (30/40) não possuírem sorologia para leptospirose. Além disso, as lesões hepáticas e renais eram variáveis não sendo possível correlacionar com algum sorovar específico. O aumento nos níveis séricos de enzimas AST, ALT, FA e GGT também foram variáveis e não foi possível relacionar com as sorovares. A leptospirose pode causar hiperbilirrubinemia e aumento dos níveis séricos de FA, AST, ALT e GGT (Alder e Moctezuma, 2010; Tochetto et al., 2012; Maele et al., 2018). No presente estudo, testes para detecção do aumento da bilirrubina não foram realizados.

Quanto aos achados hematológicos, em vários cães foi detectada anemia regenerativa com desvio para a esquerda (13/21), leucocitose (18/21) e trombocitopenia (17/21). A leptospirose, dependendo da sorovar, pode causar algumas alterações hematológicas como leucocitose e trombocitopenia em diferentes graus, não havendo correlação direta com a gravidade da doença. Entretanto, quando há falhas no sistema de coagulação, pode ocorrer anemia regenerativa secundária como resultado de hemorragia ou coagulopatia intravascular disseminada (Maele et al., 2018). Quanto ao perfil bioquímico dos cães avaliados neste estudo, ocorreu aumento nos níveis séricos de ureia (16/19) e creatinina (13/19). Esses resultados também são compatíveis com o estudo de outros autores, os quais identificaram que esses valores podem variar de acordo com o grau da doença (Maele et al., 2018). Contudo, foram detectadas lesões glomerulares crônicas em cães que poderiam ter contribuído com a alteração bioquímica e que poderiam ter sido causadas por infecções crônicas como a leishmaniose. Não foram encontrados amastigotas compatíveis com essa doença em todos os cães com glomerulonefropatia; no entanto, devido a frequência elevada de leishmaniose na área estudada (Lima et al., 2004; Rigo et al., 2013), a coinfeção ou infecção prévia e lesões remanescentes pós terapia devem ser considerados.

Leptospira interrogans pode ser detectada pela técnica de PCR utilizando DNA extraído de sangue, urina, amostras do rim ou do fígado (Maele et al., 2018). No presente estudo, dos 40 cães com suspeita clínica e/ou patológica de leptospirose, 37 foram positivos pela PCR convencional do fígado, rim ou baço, sugerindo ser eficaz a detecção deste agente por esse teste

molecular. Entretanto, pode haver ainda limitações pois *Leptospira* spp. são facilmente eliminadas por antibióticos. Particularmente, a doxiciclina na dosagem de 10 mg/kg por dia, elimina a bactéria dos rins em dois dias e do fígado em três dias (Trucollo et al., 2002). Outros estudos demonstraram que a administração de doxiciclina e rifampicina em um indivíduo pode diminuir a sensibilidade da PCR quando amostras de sangue ou tecido são amostradas três dias após o tratamento (Kim e Byun, 2008). Assim, cães infectados podem apresentar resultado negativo pela PCR (falso negativo). Para vários animais desse estudo com diagnóstico histopatológico compatível com a doença, especula-se se os resultados negativos foram influenciados pela antibioticoterapia. Todas as amostras foram testadas quanto a viabilidade do DNA extraído. Cães medicados foram positivos em amostras de baço, mas negativos em amostras de fígado e/ou rins. Além disso, a autólise pode ter comprometido a integridade do DNA da bactéria.

Os sinais clínicos apresentados pelos cães com leptospirose são muito variáveis, podendo ocorrer inapetência, febre, icterícia, vômitos, diarreia, coagulação intravascular disseminada, uremia, hemorragias e morte (Alder e Moctezuma, 2010). Estes achados são similares aos encontrados nos cães do presente estudo onde os principais achados clínicos foram icterícia, prostração, vômito e diarreia. Porém, diversas doenças podem cursar com icterícia ou com algum tipo de distúrbio hemorrágico em cães, como rangelirose, erliquiose, babesiose e fibrose hepática terminal (Tochetto et al., 2012). Todos os cães deste estudo apresentaram sinais clínicos semelhantes, sendo 47,6 % (40/84) relacionados à leptospirose, de acordo com a histopatologia, e os outros 52,4 % (44/84) relacionados a outras causas como erliquiose, degeneração glicogênica, degeneração gordurosa, neoplasias, fibrose hepática terminal e colelitíase. A constatação do presente estudo, similar ao indicado por ambos autores citados anteriormente, demonstra que a maioria dessas doenças podem apresentar manifestações clínicas semelhantes.

Infecção concomitante por *Ehrlichia canis* e *Leptospira* sp. foi identificada em cães por Moraes e colaboradores (2011). Nos cães do presente estudo, a frequência de coinfeção foi de 4,8% (4/84), confirmando que infecções concomitantes podem ocorrer para ambos. No leucograma destes cães, na sua maioria, foi detectada leucocitose por neutrofilia. Tal achado pode ser explicado pelo fato que a maioria dos animais sugestivos para erliquiose tiveram lesões concomitantes de leptospirose. A neutrofilia é comum na infecção por *Leptospira interrogans*, como descrito por Maele et al. (2018). A erliquiose é uma doença cujos sinais clínicos e resultados hematológicos podem ser confundidos com outras doenças (Nakaghi et al., 2010). Testes clínicos, hematológicos, sorológicos e moleculares são auxiliares no diagnóstico da erliquiose. O gene p28

é uma região do genoma com alta especificidade para amplificação do DNA de *Ehrlichia canis* (Nakaghi et al., 2010). No presente estudo, a PCR foi um método diagnóstico auxiliar importante para determinar coinfeções entre *Ehrlichia canis* e *Leptospira interrogans*, além de ser um bom teste molecular complementar associado a histopatologia para o diagnóstico definitivo da doença.

A icterícia causada por erliquiose é uma manifestação clínica incomum, possivelmente relacionada às hemorragias decorrentes da trombocitopenia, drenagem hemorrágica pelos linfonodos e eritrofagocitose com consequente produção de bilirrubina. Segundo Greene (2006), nos quadros agudos, a trombocitopenia, anemia e a leucopenia por linfopenia e neutropenia podem estar presentes. Nos quadros crônicos podem apresentar pancitopenia intensa em decorrência da aplasia de medula óssea. Neste estudo, em dois cães com icterícia associados à erliquiose cujos exames hematológicos foram realizados, foram detectadas alterações caracterizadas por anemia, leucopenia por neutropenia e trombocitopenia. Estudos sobre a patogênese da erliquiose abordam diferentes hipóteses ainda amplamente investigadas. Mecanismos imuno-mediados, especialmente relacionados à trombocitopenia, são os mais abordados (Harrus, 2001; Harrus, 2015). Anticorpos ligados a plaquetas de cães da raça Beagle inoculados com células contendo alta carga bacteriana foram detectados pela primeira vez por Waner et al. (2000). A patogenia da anemia ainda não é completamente esclarecida, mas estudos indicam como sendo possivelmente secundária a destruição eritrocitária periférica (Waner, 2008; Da Silva, 2015). Porém, em pesquisa recente, estudos sobre o metabolismo do ferro em animais na fase aguda, registraram diminuição significativa no ferro circulante, sugerindo que o organismo do hospedeiro seria induzido a carrear ferro ao tecido infectado para a multiplicação do agente (Bottari et al., 2016), contribuindo para a anemia.

Nas septicemias, a endotoxemia bacteriana leva a ativação sistêmica de mediadores inflamatórios. A endotoxemia pode levar ainda a ativação do fator de Hageman (fator de coagulação) e cascata do sistema complemento. Estes fatores podem induzir citocinas que participam nos fatores de coagulação. No baço, a quantidade de bactérias e suas endotoxinas pode exceder a capacidade de defesa esplênica em eliminá-las, levando a hiperemia ativa, seguidas de necrose e inflamação (Ackermann, 2013). As lesões endoteliais e celulares causadas pelas toxinas bacterianas na sepse pode levar a hemólise mediada pelo sistema complemento e consequentemente ocorre a fagocitose de hemácias por macrófagos e produção de bilirrubina (Goyette et al., 2004). O aumento da bilirrubina não conjugada pode determinar quadros de icterícia leve, alteração esta presente nos cães desse estudo diagnosticados com septicemia. Na septicemia grave é comum ocorrer aumento de leucócitos totais acima de 16 mil/mm³ ou, também,

pode ocorrer leucopenia com valores menores de seis mil por mm³. A leucocitose também é composta predominantemente por neutrófilos (Klostedudfen et al., 1996). Essas alterações são semelhantes aos achados hematológicos dos cães desse estudo com septicemia, nos quais foi detectada leucocitose com neutrofilia intensa. Um cão com septicemia apresentou pancitopenia com leucopenia e neutropenia acentuadas. Estas podem ser justificadas pela ocorrência de exaustão das células progenitoras (Aird, 2003).

Em quadros de sepsé a icterícia pode ocorrer também por disfunção hepática. Várias pesquisas têm associado a endotoxemia com a colestase biliar. Pode haver redução quantitativa no fluxo de bile pela liberação de citocinas pró-inflamatórias como o FNT- α e a IL-6 (Chand e Sanyal, 2006). A excreção de bile para os canalículos é dependente de ATP e na sepsé pode ocorrer falta de energia pela hipóxia ou pela ação de endotoxinas ou citocinas, interferindo com as proteínas de transporte da bile e seus componentes causando estase. Com base nesse mecanismo ocorre aumento sérico de bilirrubina não conjugada e consequente icterícia (Nessler et al., 2012).

A degeneração gordurosa foi a segunda causa mais frequente de icterícia hepática nesse estudo, seguida pela neoplasia primária hepática e as doenças de caráter crônico como fibrose hepática terminal. Em 14 cães com fibrose terminal estudados por Silva et al., (2005), haviam lesões histológicas com graus de fibrose leve a acentuada, com nódulos de regeneração, entre outras lesões como degeneração gordurosa, proliferação de ductos biliares, inflamação, bilestase, hemossiderose e necrose aleatória de hepatócitos. No presente trabalho, as lesões eram semelhantes; no entanto, as lesões de fibrose eram acentuadas na maioria dos animais.

A degeneração gordurosa ocorre em cães principalmente por ingestão excessiva de carboidratos, hipóxia, funcionamento anormal do hepatócito, diminuição da síntese de apoproteína, doenças hormonais e intoxicação medicamentosa (Cullen e Brown, 2013). Nos cães avaliados, a degeneração gordurosa foi uma causa frequente, porém não foi possível determinar a etiologia exata da degeneração gordurosa. No entanto, não foram encontradas evidências das doenças descritas acima e sugere-se que dieta excessivamente calorica pode ter sido a principal causa da lipídose.

A degeneração glicogênica é causada principalmente por esteróides endógenos ou exógenos. Os esteróides endógenos são encontrados em excesso no organismo em casos de hiperadrenocorticism (neoplasia funcional do córtex da adrenal) ou tumores funcionais da adeno-hipófise (induzindo hiperplasia do córtex das adrenais). Os esteróides exógenos podem estar elevados no organismo devido a sobredosagem ou uso prolongado de glicocorticóides

exógenos. O aporte excessivo de glicogênio no fígado pode levar a lesões difusas e intensas nos hepatócitos (Cullen e Stalke, 2015). No presente estudo, os animais diagnosticados com degeneração glicogênica apresentavam lesões difusas no fígado. Na maioria dos casos, havia no histórico clínico prescrição do uso terapêutico de corticosteróides, portanto, provavelmente, essas lesões foram causadas pela administração destes fármacos a esses animais.

A fibrose hepática pode ocorrer tanto nos casos de degeneração glicogênica quanto nos de degeneração gordurosa, nas hepatites e nas hepatopatias tóxicas. Quando há resolução da doença, dependendo da extensão, intensidade e duração da lesão causada aos hepatócitos (destruição também da membrana basal dos hepatócitos) ocorre fibrose hepática e posteriormente formação de nódulos de regeneração (Cullen e Stalke, 2015). No presente estudo, não foi possível associar as causas da fibrose hepática terminal diagnosticada nos animais devido ao curso avançado, impossibilitando estabelecer a causa primária.

Os colangiocarcinomas podem se originar dos ductos biliares hepáticos, formando proliferações que variam de pequenos a grandes nódulos. Histologicamente, são normalmente infiltrativos, expansivos e mal delimitados e possuem pleomorfismo moderado a acentuado. Determinam icterícia pela destruição de hepatócitos e compressão dos canálculos biliares (Silva, 2005). Nos cães deste estudo, as lesões eram constituídas por vários nódulos no parênquima hepático, mal delimitados e infiltrativos. Na histologia, a neoproliferação possuía características morfológicas de ductos biliares e eram infiltrativos, levando a destruição e compressão dos hepatócitos com consequente estase biliar, corroborando com os achados de Silva (2005) e justificando a icterícia. Nestes cães, também, não foram encontradas lesões que sugerissem outra causa para a icterícia.

Em cães com hemangiossarcoma são frequentes anormalidades hematológicas incluindo hemólise microangiopática (caracterizada pela presença de esquizócitos), coagulação intravascular disseminada e hemorragias (Hammer et al., 1991 e Valli et al., 2015). Estas alterações foram caracterizadas principalmente pela detecção de trombocitopenia, aumento nos produtos da degradação da fibrina e hemácias fragmentadas (Hammer et al., 1991). Incidência elevada de CID foi relatada em cães com hemangiossarcoma mas, também, em cães com outras neoplasias sólidas incluindo carcinoma da glândula mamária e adenocarcinoma pulmonar (Maruyama et al., 2004). No hemangiossarcoma ocorre a formação de trombos no interior de espaços vasculares neoformados, resultando em sequestro de hemácias, hemólise e consequente icterícia. No presente estudo, cães com hemangiossarcoma disseminado apresentaram anemia,

icterícia leve, trombocitopenia e lesões histológicas de hemoglobinúria na ausência de lesão hepática, caracterizando anemia hemolítica intravascular e icterícia pré-hepática.

A ocorrência de cálculos biliares em cães é incomum (Cipriano et al., 2016). Normalmente os cálculos estão associados a colecistite e podem determinar casos graves de obstrução completa do ducto biliar principal com icterícia intensa e consequente ruptura da vesícula biliar (Cullen e Stalke, 2015). No presente estudo essa condição foi diagnosticada em um cão. Neste, os cálculos causaram obstrução biliar completa, colecistite e icterícia pós-hepática intensa. Clinicamente o animal apresentava anorexia intensa e vômitos recorrentes, achados similares ao relato de colecistite e colelitíase descrita e um poodle macho de 14 anos por Salomão et al. (2012).

7. Conclusões

- Determinar as causas e diagnóstico definitivo em cães ictericos é desafiador, principalmente clinicamente;
- Os sinais clínicos, hematológicos e bioquímicos podem ser semelhantes entre as doenças descritas, dificultando o diagnóstico clínico;
- A ausência de hemoglobinúria e hemorragias na necropsia não exclui um possível diagnóstico de leptospirose, causada por sorovares não hemolíticas;
- As lesões macroscópicas e as lesões histológicas no fígado e rins (sempre incluindo o exame dos demais órgãos) podem ser sugestivas para o diagnóstico de leptospirose, cuja confirmação necessita de exame auxiliar, como a PCR;
- - A erliquiose pode causar icterícia leve a moderada, frequente na forma aguda, sendo incluída no diferencial clínico com as demais doenças que cursam com icterícia e hemorragia;
- As lesões histológicas de erliquiose são fortemente sugestivas para a doença considerando a avaliação de todos os órgãos e tecidos, incluindo a medula óssea, permitindo o diagnóstico histológico compatível. A confirmação pode ser realizada por PCR, particularmente de fígado e baço.
- O teste sorológico aparentou ser eficiente, porém quando a doença tem um curso agudo seguido de morte não é possível fazer o teste pareado para confirmação *ante-mortem* da infecção.
- A PCR demonstrou ser um bom teste diagnóstico, principalmente para animais necropsiados cujo grau de autólise não interferiu no teste. Foi possível ainda identificar infecções concomitantes entre *Leptospira interrogans* e *Ehrlichia canis*. Apesar da leptospirose ter sido considerada como principal diferencial clínico nos casos estudados, podemos identificar que várias outras causas

como degeneração gordurosa hepática, neoplasias primárias ou metastáticas e erliquiose foram responsáveis por causar a icterícia nos cães estudados. Para as doenças infecciosas, é recomendado associar lesões macroscópicas, histopatologia, resultados sorológicos e PCR para a definição da etiologia da icterícia.

8 REFERÊNCIAS

1. ACKERMANN, M. R. 2013. Inflamação crônica e cicatrização de feridas. In: MCGAVIN M. D. & ZACHARY J. F. *Bases da Patologia em Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2013. p.135-146.
2. ADLER, B. & MOCTEZUMA, A. P. *Leptospira spp.* and leptospirosis. *Vet. Microbiol.*, v.140, p. 287-296, 2010.
3. AIRD, W. C. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin. Proc.*, v.78, p. 869-881, 2003.
4. AGUIAR, D. M.; SAITO, T. B.; HAGIWARA, M. K.; MACHADO, R. Z.; LABRUNA, M. B. Diagnóstico sorológico de erliquiose canina com antígeno de *Ehrlichia canis*. *Cienc. Rural*, v.37, n.3, p.796-802, 2007.
5. ARGUEDAS, M. R.; HEUDEBERT, G. H.; STINNETT, A. A.; Wilcox, C. M. Biliary stents in malignant obstructive jaundice due to pancreatic carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 97, n. 4, p. 898-904, 2002.
6. BARBOSA, B. C.; TASSINI, L. E. S.; SILVA, D. H. L.; ROSA, D. B. S. K.; NOGUEIRA, F. F.; PAES, P. R. O.; LEME, F. O. P. Electrophoresis urinary of septic dogs : Review. *Pub. Vet.*, v. 11, n. 11, p.1119-1122, 2017.
7. BARROS, C. S. L. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. In: SANTOS, R. L. & ALESSI, A. C. *Patologia Veterinária*. 1. ed. São Paulo: Roca, 2011. p. 184-247.
8. BATISTA, C. S. A.; ALVES, C.J.; AZEVEDO, S. S.; VASCONSELLOS, S. A.; MORAIS, Z. M.; CLEMENTINO, I. J.; ALVES, F. A. L.; LIMA, F. S.; ARAÚJO-NETO, J. O. Soroprevalência e fatores de risco para a leptospirose em cães de Campina Grande, Paraíba. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.57, supl. 2, p.179-185, 2005.
9. BOTTARI, N. B.; CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S.; OLIVEIRA, J. R.; COELHO, S. B.; CONTIN, C. M.; TATSCH, E.; MORESCO, R.N.; SANTANA, A. E.; TONIN, A. A.; TINUCCI-COSTA, M.; DA SILVA, A. S. Iron metabolism and oxidative profile of dogs naturally infected by *Ehrlichia canis*: acute and subclinical disease. *Microbial. Pathog.*, v. 92, p. 26-29, 2016.
10. CHAND, N.; SANYAL, A. J. Sepsis-Induced Cholestasis, *Hepatology*, v.45, n.1, p.230-241, 2007.

11. CENTER, S. A.; HORNBUCALE, W. E. E.; HOSKINS, J. D. O fígado e o pâncreas. In: Hoskins J.D. (Ed.) *Pediatria Veterinária: cães e gatos até seis meses de idade*. São Paulo: Manole, 1990. p. 223-270.
12. CIPRIANO, B. D. L.; OLIVEIRA, D. R.; TERRABUIO, P. A. Aspectos imagiológicos de colelitíase e coledocolitíase em cães: Revisão. *Pub. Vet.*, v.10, n.8, p. 600-603, 2016.
13. COUTINHO, M. L.; MATSUNAGA, J.; WANG, L. C.; MOCTEZUMA, A. P.; LEWIS, M. S.; BABBITT, J. T.; ALEIXO, J. A. G.; HAAKE, D. A. Kinetics of *Leptospira interrogans* infection in hamsters after intradermal and subcutaneous challenge. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, v.8, n.11, p.1-9, 2014.
14. CULLEN, J. M. & BROWN, D. L. Sistema hepatobiliar e pâncreas exócrino. In: McGAVIN, M.D. & ZACHARY, J.F. *Bases da patologia em veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 407-454.
15. CULLEN, J. M. & STALKE, M. J. Liver and Biliary System. In: JUBB, K. V. F. and KENNEDY PALMER'S. *Pathology of Domestic Animals*. 6. ed., v. 2, Philadelphia: Elsevier, 2015, p. 308-329.
16. CULLEN, J. M. Tumors of the liver and gallbladder. In: MEUTEN, D.J. (Ed.). *Tumors in Domestic Animals*. 5. ed. Ames, IA: Wiley Blackwell, 2017. p. 602-631.
17. DA SILVA, A.; MARTINS, D.B.; MACHADO, S.R. et al. A rare case of *Ehrlichia canis* infection of dog in southern Brazil. *Comparative Clinical Pathology*, 24: 695-697. 2015.
18. DUMLER, J. S.; BARBET, A. F.; BEKKER, C. J. P.; DASCH, G. A.; PALMER, G. H.; RAY, S. C.; RIKIHISA, Y.; RURANGIRWA. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and HGE agent as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, v.51, p.2145-2165, 2001.
19. DZIEZYC, J. Canine systemic bacterial infections. *Vet. Clin. North. Ame. Small Anim. Prac.*, v.30, p.1103-1117, 2010.
20. FREIRE I. M. A.; VARGES, R.; LILENBAUM, W. Alterações na bioquímica hepática em cães com leptospirose aguda determinada por amostras do sorogrupo *Icterohaemorrhagiae*. *Cienc. Rural*, v.38, n.9, p.2630-2632, 2008.
21. FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; RODRIGUES, A.; BARROS, C. S. L. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. *Rev. Cient. Med. Vet. Anim. Estim.*, v.4, n.12, p. 139-146, 2006.
22. FIGHERA, R. A. Anemia hemolítica em cães e gatos. *Acta Sci. Vet.*, v. 35, n.2, p. 264-266, 2007.

23. FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; KOMMERS, G. G.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L. Patogênese e achados clínicos, hematológicos e anatomopatológico da infecção por *Rangelia vitalii* em 35 cães (1985-2009). *Pesq. Vet. Bras.*, v.30, p. 974-987, 2010.
24. FONSECA-ALVES, C. E.; ELIAS, F.; SANTOS JUNIOR, H. L. Protocolo terapêutico para cirrose hepática canina — uso em três animais, *Estud Biol*, v.33, p93-96, 2011.
25. FRY, M. M. & McGAVIN, M. D. Medula óssea, células sanguíneas e sistema linfático. In: McGAVIN, M. D. and ZACHARY, J. F. *Bases da patologia em veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 708-724.
26. GUEDES, R. M. C., BROWN. C. C., SEQUEIRA, J. L. Sistema Digestório. In: SANTOS, R. L. & ALESSI, A. C. (Ed) *Patologia Veterinária*. 1. ed. Roca: São Paulo, 2011. p. 90.
27. GOLDSTEIN, R. E.; LIN, R. C.; LANGSTON, C. E.; SCRIVANI, P. V.; ERB, H. N.; BARR, S. C. Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in Dogs. *J. Ve.t Intern. Med.*, v.20, p.489-494, 2006.
28. GOYETTE, R. E.; KEY, N. S.; ELY, E. W. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin. Respir. Crit. Car. Med.*, v.25, n.6, p.645-659, 2004.
29. GREENE, C. E.; MILLER, M. A.; BROWN, C. A. *Leptospirosis*. In: GREENE, C. E.; SYKES, J. E.; BROWN, C. A.; HARTMANN, K. *Infectious diseases the dog and cat*. 3. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2006. p. 402-417.
30. HARTMAN, E. G. Epidemiological aspects of canine leptospirosis in the Netherlands. *Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. A*. v. 258, n.3, p. 350-359. 1984.
31. HARRUS, S. Perspectives on the pathogenesis and treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *The Veterinary Journal*, 204: 239-240. 2015.
32. HARRUS, S.; DAY, M.J.; WANER, T. et al. Presence of immune-complexes and absence of antinuclear antibodies in sera of dogs naturally and experimentally infected with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Microbiology*, 83: 343-349. 2001.
33. IQBAL, Z.; RIKHISA, Y. Reisolation of *Ehrlichia canis* from blood and tissues of dogs after doxycycline treatment. *J. Clin. Microbiol.*, v. 32, n. 7, p. 1644-1649, 1994.
34. JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. *Patologia Veterinária*. 6. ed. São Paulo: Manole, 2000. 1414 p.
35. KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. 1997. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5 ed. New York, Academic Press, 932 p..
36. KIM, D.; BYUN, J. N. Effects of Antibiotic Treatment on the Results of Nested PCRs for Scrub Typhus, *J. Clin. Microbiol*, v.46, n.10, p.3465-3466, 2008.

37. KLOSTERHALFEN, B.; TÖNS, C.; HAUPTMANN, S. et al. Influence of Heat Shock Protein 70 and Metallothionein Induction by Zinc-bis-(DL-Hydrogenaspartate) on the Release of Inflammatory Mediators in a Porcine Model of Recurrent Endotoxemia. *Biochemical pharmacology*, v.52, n.8, p.1201–1210, 1996.
38. KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K.; MIRANDOLA, R. M. S. Alterações bioquímicas na leptospirose canina. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v.27, n.2, p.177-182, 1990.
39. LIMA, W. G.; MICHALICK, W. G.; M. S. M.; MELO, M. N.; TAFURI, W. L.; TAFURI, W. L. Canine visceral leishmaniasis: a histopathological study of lymph nodes, *Acta Tropica*, v.92, p. 43–53, 2004.
40. MAELE, I.; CLAUS, F.; HAESEBROUCK, F.; DAMINET, S. Leptospirosis in dogs: a review with emphasis on clinical aspects. *Vet. Rec.*, v. 163, n. 14, p. 409-413, 2018.
41. MAGALHÃES, D. F.; SILVA, J. A.; MOREIRA, E. C.; WILKE, V. M. L.; NUNES, A. B. V.; HADDAD, J. P. A.; MENESES, J. N. C. Perfil dos cães sororreagentes para aglutininas anti-*Leptospira interrogans* em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2001/2002. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 59, n. 5, p.1326-1329, 2007.
42. MARTINELLI, A. L. C. Icterícia. *Simpósio Semiologia: Medicina Ribeirão Preto*, n.37, p. 246-252, 2004.
43. MARUYAMA, H.; MIURA, T.; SAKAI, M.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; WATARI, T.; TAKEUCHI, A.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *J. Vet. Med. Sci*, v.66, n.5, p.573-575, 2004.
44. MAXIE, M. G. The urinary system. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY PALMER'S. *Pathology of Domestic Animals*. 6. ed, v. 2, Philadelphia: Elsevier, 2015, p. 423-439.
45. MENDONÇA, C. S.; MUNDIM, A. V.; COSTA, A. S.; MORO, T. V. Erliquiose Canina: Alterações hematológicas em cães domésticos naturalmente infectados. *Biosc. J.*, v. 21, n.1, p. 167-174, 2005.
46. MIYAHARA, S.; SAITO, M.; KANEMARU, T.; VILLANUEVA, S. Y.; GLORIANI, N. G.; YOSHIDA, S. Destruction of the hepatocyte junction by intercellular invasion of *Leptospira* causes jaundice in a hamster model of Weil's disease. *Int. J. Exp. Pathol*, v. 95, n. 4, p. 271-281, 2014.
47. MORAIS, N. C.; CASTRO, J. R.; MUNDIM, A. V.; BASTOS, J. E. D.; FERREIRA, F. A.; SOUZA, M. A.; SALABERRY, S. R. S.; LIMA-RIBEIRO, A. M. C. Aspectos clínicos e hematológicos de cães naturalmente infectados com *Ehrlichia* spp. e *Leptospira interrogans*. *Biosc. Journ*, v. 27, n. 3, p.452-459, 2011.

48. MUNDAY, J. S.; LÖHR, C. V.; KIUPEL, M. Tumors of the Alimentary Tract. In: MEUTEN, D.J. (Ed.). *Tumors in Domestic Animals*. 5. ed. Ames, IA: Wiley Blackwell, 2017. p. 499-601.
49. MURDOCH D. B. Jaundice in the dog. *J. Small Anim. Pract*, v.17, p.119-129, 1976.
50. MYERS, R. K.; MCGAVIN M. D.; ZACHARY, J. F. Adaptações, lesões e morte celular: Bases morfológicas, bioquímicas e genéticas. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. *Bases da Patologia em Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 47-49.
51. MYLONAKIS, M. E.; KOUTINAS, A. F.; LEONTIDES, L. S. Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 35, n. 3, p. 311-314, 2006.
52. MYLONAKIS, M. E.; SIARKOU, V. I.; LEONTIDES, L.; BOURTZI-HATZOPOULOU, E.; KOUTINAS, A. F. Evaluation of a serum-based PCR assay for the diagnosis of canine monocytic ehrlichiosis. *Vet. Microbiol.*, v. 138, p. 390-393, 2009.
53. NAKAGHI, A. C. H.; MACHADO, R. Z.; FERRO, J. A.; LABRUNA, M. B.; CHRYSSAFIDIS, A. L.; ANDRÉ, M. R.; BALDANI, C. D. Sensitivity evaluation of a single-step PCR assay using *Ehrlichia canis* p28 gene as a target and its application in diagnosis of canine ehrlichiosis. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, v. 19, n. 2, p.75-79, 2010.
54. NESSELER, N.; LAUNEY, Y.; ANINAT, C.; MOREL, F.; MALLÉDANT, Y.; SEGUIN, P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit. Care*, v. 16, n. 5, p. 235, 2012.
55. NEWMAN, S. J.; CONFER, A. W.; PANCIERA, R. J. Urinary system, In: MCGAVIN, M.D. ZACHARY, J. F. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007. v. 2, cap. 11, p. 613-691.
56. PICARDEAU, M.; BULACH, D. M.; BOUCHIER, C.; ZUERNER, R. L.; ZIDANE, N.; WILSON, P. J.; CRENO, S.; KUCZEK, E. S.; BOMMEZZADRI, S.; DAVIS, J. C.; MCGRATH, A.; JOHNSON, M. J.; BOURSAUX-EUDE, C.; SEEMANN, T.; ROUY, Z.; COPPEL, R. L.; ROOD, J. I.; LAJUS, A.; DAVIES, J. K.; MÉDIGUE, C.; ADLER, B. Genome Sequence of the Saprophyte *Leptospira biflexa* Provides Insights into the Evolution of *Leptospira* and the Pathogenesis of Leptospirosis. *PLoS ONE*, v.3, n.2: e1607, 2008.
57. PINTÃO, M. C. T.; FRANCO, R. F. Coagulação intravascular disseminada. *Medicina: Simpósio Hemostasia e Trombose*, v.34, n.3-4, p.282-291, 2001.
58. PRESCOTT, J. F. Leptospirosis, p.481-490, within chapter written by MAXIE, M. G. & NEWMAN, S. J. 2002. Urinary system, In: MAXIE, M. G. Jubb, Kennedy and Palmer's. *Pathology of Domestic Animals*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2007. v. 2, p. 425-522.

59. RIGO, R. S.; CARVALHO, C. M. E.; HONER, M. R.; ANDRADE, G. B.; SILVA, I. S.; RIGO, L.; FIGUEIREDO, H. R.; BARRETO, W. T. G. Renal histopathological findings in dogs with visceral leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop*, v.55, n.2, p.113-6, 2013.
60. SALOMÃO M. C.; OLIVEIRA I. N.; ARAUJO, I. N. G.; JUNIOR, A. N. Obstrução biliar, colelitíase e colangite crônica em cão (*Canis familiaris*) - relato de caso. *Vet e Zootec.*, v.19, p.104-106, 2012.
61. SCHULLER, S.; FRANCEY, T.; HARTMANN, K.; HUGONNARD, M.; KOHN, B.; NALLY, J. E.; SYKES, J. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.*, v. 56, n. 3, p. 159-179, 2015.
62. SILVA, M. A. M. L.; TEIXEIRA, L. B. C.; JÚNIOR, C. A. G.; MARTIN, P. R.; SILVA, R. D.; OSHIKOSHI, W.; DORETTO, J. S. Coagulação Intravascular Disseminada (CID): Revisão da Literatura e relato de dois casos. *Bol. Med. Vet.*, v. 3, n. 3, p. 3-16, 2007.
63. SILVA, M. *Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães*. 2005. 181 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul.
64. SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Seps neonatal. *Boletim Científico de Pediatria*, v.1, n.1, 2012.
65. SPIRITO, M. F.; LOT, R. F. E. Icterícia. *Rev. Cient. E. Med. Vet.*, v. 7, n. 12, p. 1-7, 2009.
66. SYKES, J. E.; HARTMANN, K.; LUNN, K. F.; MOORE, G. E.; STODDARD, R. A.; GOLDSTEIN, R. E. 2010 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 25, p.1-13, 2011.
67. SWANGO, L. J.; BANKEMPER, K. W. E KONG, L. I. Infecções bacterianas, rickettsiais, protozoais e outras. In: ETTINGER, S. J. *Tratado de Medicina Interna Veterinária, Doenças do Cão e do Gato*. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. v. 1, p. 277-311.
68. TOCHETTO, C.; FLORES, M. M.; KOMMERS, G. D.; BARROS, C. S. L.; FIGHERA, R. A. Aspectos anatomopatológicos da leptospirose em cães: 53 casos (1965-2011). *Pesq. Vet. Bras.*, v. 32, n. 5, p. 430-443, 2012.
69. TRUCOLO, J.; CHARAVAY, F.; MERIEN, F.; PEROLAT, P. Quantitative PCR Assay To Evaluate Ampicillin, Ofloxacin, and Doxycycline for Treatment of Experimental Leptospirosis. *Antimicrob. Agents Chemother*, v.46, n.3, p. 848-853, 2002.

70. VALLI, V. E. O. (Ted); KIUPEL, M.; BIENZLE, D. Hematopoietic System. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY PALMER'S. *Pathology of Domestic Animals* v. 3, 6. ed., Philadelphia: Elsevier, 2015, p. 111-240.
71. WANER, T. Hemopathological changes in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, vol 63, n 1. 2008.
72. WANER, T.; KEYSARY, A.; BARK, H. Canine Monocytic Ehrlichiosis – an overview. *Isr. J. Vet. Med.*, v. 54, 1999.
73. WANER, T.; HARRUS, S. Canine monocytic ehrlichiosis - From pathology to clinical manifestations. *Isr. J. Vet. Med.*, v. 68, n.1, p. 12-18, 2013.
74. ZAVARIZ, S. M. R.; LEITE, C. E.; PIRES, M. G. S.; OLIVEIRA, J. R.; NUNES, F. B. Marcadores laboratoriais do choque séptico. *Sci. Med.*, v. 16, n.1, p. 29-37, 2006.