

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
COMISSÃO DE ESTÁGIOS**

**COLANGIOCARCINOMA HEPÁTICO  
EM CÃES**

**ANDRÉA GONÇALVES VELASQUE**

**PORTO ALEGRE  
2010/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**COMISSÃO DE ESTÁGIOS**

**COLANGIOCARCINOMA HEPÁTICO**  
**EM CÃES**

Elaborado por: Andréa Gonçalves Velasque  
Orientadora: Profa. Ma. Anelise Bonilla Trindade  
Coorientadora: Med. Vet. Ma. Aline Silva Gouvêa

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

**PORTO ALEGRE**

**2010/2**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por todas as bênçãos alcançadas até aqui. Por me dar, a cada dia, a certeza de que *todas as coisas contribuem para o bem daqueles que amam a Deus*. Por me guiar ao longo de todo o curso e me mostrar o caminho a seguir.

Agradeço aos meus pais, minhas irmãs, meus cunhados, minha vó e meu namorado. A todos vocês, obrigado pela força que sempre me deram. Com certeza eu não teria chegado até aqui sem vocês.

A todos os amigos da Biblioteca da Faculdade de Veterinária. Eduardo, Paulo, Ronaldo, Denise e Ana Vera. Obrigada por todos os ensinamentos técnicos e principalmente pela amizade, que certamente irei levar por toda a vida.

A todos os veterinários e amigos do Hospital Veterinário do Rio Grande do Sul. Obrigado pela amizade e pela oportunidade de fazer parte da equipe. Também a Clínica Veterinária Mundo Animal. Obrigada pelo aprendizado e pela convivência.

Ao Prof. Dr. André Silva Caríssimi. Muito obrigada pela oportunidade de ser sua aluna de Iniciação Científica e pelas oportunidades de aprendizado e conhecimentos compartilhados.

Às minhas orientadora e coorientadora deste trabalho, Anelise Bonilla Trindade e Aline Silva Gouvêa, pela paciência e apoio ao longo de todo o curso, pelos conhecimentos compartilhados e principalmente pela amizade sincera.

## RESUMO

Os tumores hepáticos primários são incomuns em cães e gatos e, dentre os diferentes tipos de neoplasias deste tipo, os colangiocarcinomas são as malignidades hepáticas primárias mais diagnosticadas em cães. Eles possuem grande potencial metastático e geralmente sua causa não é conhecida. Devido aos inúmeros processos que envolvem o fígado, são diversas as anormalidades clínicas e laboratoriais, bem como os sinais clínicos associados com insuficiência hepática, que podem surgir em decorrência deste tipo de neoplasia, o que dificulta muito o diagnóstico que acaba sendo confirmado apenas em exames *post mortem*. O tratamento de neoplasias hepatobiliares primárias como os colangiocarcinomas passam essencialmente pela excisão cirúrgica do tumor, pois protocolos de quimioterapia não são procedimentos terapêuticos efetivos para tumores hepáticos primários de cães e gatos. Este estudo traz uma revisão atualizada sobre a ocorrência de colangiocarcinoma em cães, incluindo a fisiopatologia do sistema hepático, os métodos de diagnóstico e possibilidades de tratamento para doenças neoplásicas hepatobiliares primárias, bem como princípios de oncologia e tratamento do câncer em pequenos animais.

**Palavras-chave:** neoplasia, fígado, biopsia, oncologia

## **ABSTRACT**

*The primary liver tumors are uncommon in dogs and cats, among the different types of malignancies of this type, cholangiocarcinoma primary hepatic malignancies are more often diagnosed in dogs. They have high metastatic potential and its cause is not generally known. Due to numerous processes involving the liver, there are various clinical and laboratory abnormalities and clinical signs associated with liver failure, which may arise from this type of cancer, which makes it very difficult diagnosis that ends up being confirmed only in exams post mortem. Treatment of primary hepatobiliary malignancies such as cholangiocarcinoma are essentially by surgical excision of the tumor, chemotherapy protocols for treatment procedures are not effective for primary liver tumors in dogs and cats. This study provides an updated review on the occurrence of cholangiocarcinoma in dogs, including pathophysiology of the hepatic system, methods of diagnosis and treatment options for primary hepatobiliary cancer diseases as well as principles of oncology and cancer treatment in small animals.*

**Key-words:** *neoplasia, liver, biopsy, oncology*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Desenho esquemático da anatomia do fígado de um cão.....	10
Figura 2	–	Imagem histológica do fígado de um cão demonstrando ácinos rudimentares do epitélio biliar (setas), característico de colangiocarcinoma hepático.....	13
Figura 3	–	Canino, SRD, macho, com 4 meses de idade, apresentando icterícia na mucosa oral.....	15
Figura 4	–	Canino, SRD, fêmea, com 8 anos de idade, apresentando grande distensão abdominal decorrente de hepatomegalia e ascite.....	15
Figura 5	–	Imagem ultrassonográfica do fígado de um canino apresentando área cavitária complexa com septações internas, característico de colangiocarcinoma hepático.....	22
Figura 6	–	Imagem ultrassonográfica de lesão em aspecto “alvo” no parênquima hepático de um canino, característico de colangiocarcinoma hepático.....	22
Figura 7	–	Desenho esquemático de uma biopsia percutânea transabdominal e descrição simplificada da técnica.....	27
Figura 8	–	Biopsia hepática laparoscópica. <b>A.</b> Fragmento retirado da borda de um lóbulo do fígado, <b>B.</b> aspecto após a biopsia. <b>C.</b> Fragmento retirado da superfície do fígado, <b>D.</b> aspecto após a biopsia.....	29
Figura 9	–	Biopsia da margem hepática por meio do método de “guilhotina”. <b>A.</b> Método tradicional. <b>B.</b> Método alternativo, colocando-se várias suturas em “guilhotina” sobrepostas ao redor da margem da lesão.....	31

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>Fisiopatologia do sistema hepático.....</b>	<b>9</b>
2.1.1	Fígado.....	9
2.1.2	Doenças hepatobiliares no cão.....	9
<b>2.2</b>	<b>Neoplasias hepatobiliares primárias.....</b>	<b>11</b>
2.2.1	Colangiocarcinoma hepático.....	12
<b>2.3</b>	<b>Diagnóstico de neoplasia hepática.....</b>	<b>13</b>
2.3.1	Sinais clínicos.....	14
2.3.2	Avaliações laboratoriais.....	16
2.3.2.1	Perfil hematológico.....	17
2.3.2.2	Perfil bioquímico.....	17
2.3.2.3	Ácidos biliares séricos (ABS).....	18
2.3.2.4	Urinálise.....	19
2.3.3	Diagnóstico por imagem.....	19
2.3.3.1	Exame radiográfico.....	19
2.3.3.2	Exame ultrassonográfico.....	20
2.3.3.3	Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).....	23
2.3.4	Aspiração com agulha fina e citologia hepática.....	23
2.3.5	Biopsia hepática.....	24
2.3.5.1	Biopsia hepática percutânea.....	25
2.3.5.2	Biopsia hepática laparoscópica.....	28
2.3.5.3	Biopsia hepática cirúrgica.....	29
<b>2.4</b>	<b>Tratamento e prognóstico de neoplasias hepatobiliares primárias.....</b>	<b>31</b>
2.4.1	Cirurgia hepática.....	32
2.4.1.1	Hepatectomia parcial.....	33
<b>2.5</b>	<b>Princípios de oncologia e tratamento do câncer.....</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os colangiocarcinomas são neoplasias malignas hepáticas primárias do ducto biliar e podem ser intra-hepáticos, extra-hepáticos ou da vesícula biliar (JHONSON; SHERDING, 2008). Eles normalmente surgem a partir do epitélio dos ductos intra-hepáticos, enquanto que neoplasias do ducto extra-hepático e da vesícula biliar são raras (FOSSUM, 2005).

Esta neoplasia ocorre em todas as espécies (CARLTON, 1998), sendo descrita em gatos (JACOBS; SNYDER, 2007), ovinos, bovinos (POPP, 1990) e aves de cativeiro (CRUZ et al., 2008; GODOY et al., 2009). Esses tumores podem ocorrer em qualquer parte do fígado e comumente alastram-se ao longo do trato biliar, às vezes até a cápsula hepática (JONES, 2000). Fêmeas caninas e felinas são mais predispostas ao desenvolvimento de colangiocarcinoma, enquanto machos destas mesmas espécies são mais suscetíveis ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CARLTON, 1998).

Em animais com neoplasia hepática, os achados hematológicos e bioquímicos são inespecíficos e indicativos de doença hepática e suas complicações. Os sinais clínicos inespecíficos associados a este tipo de neoplasia, como miastenia grave (NELSON; COUTO, 2006), anorexia e epistaxe (DRUMOND et al., 2010), tornam o diagnóstico definitivo difícil e muitas vezes confirmado apenas após a necropsia do animal e exame anatomopatológico.

Sendo assim, este estudo traz uma revisão atualizada sobre a ocorrência de colangiocarcinoma em cães, incluindo a fisiopatologia do sistema hepático, os métodos de diagnóstico e possibilidades de tratamento para doenças neoplásicas hepatobiliares primárias, bem como princípios de oncologia e tratamento do câncer em pequenos animais.



## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Fisiopatologia do sistema hepático

#### 2.1.1 Fígado

O fígado desempenha papel homeostático fundamental no equilíbrio de diversos processos biológicos e estima-se que ele realize pelo menos 1500 funções bioquímicas essenciais para a sobrevivência do seu hospedeiro. Ele é essencial para a manutenção da vida e é o maior e um dos mais importantes órgãos de secreção e excreção do corpo. Devido ao seu papel chave em muitos processos metabólicos, o fígado está sujeito a vários tipos de lesões infecciosas, metabólicas e tóxicas (CENTER, 1997).

Entre as diversas atividades desenvolvidas pelo fígado, podemos destacar o metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídeos, vitaminas e minerais, além da destoxicação do sangue portal e a formação e excreção da bile. Ele é o único local que sintetiza albumina e desenvolve também um papel importante no sistema fagocitário mononuclear, pois as células de Kupffer, que revestem os sinusóides hepáticos, impedem a absorção sistêmica de bactérias e toxinas do sistema portal. O fígado ainda é responsável pela síntese da maior parte dos fatores de coagulação, e possui excelente capacidade de armazenamento, reserva funcional e possibilidade regenerativa. Embora estas sejam características favoráveis que protegem o corpo contra a perda de processos biológicos importantes, elas também complicam a identificação clínica das afecções hepáticas sérias. Consequentemente, a lesão hepática deve ser grave, ocorrer em regiões anatômicas estratégicas, ou estar associada à colestase, antes que os resultados dos exames laboratoriais revelem de forma consistente a presença ou o resultado de lesão hepatobiliar (JHONSON, 1997).

#### 2.1.2 Doenças hepatobiliares no cão

Distúrbios hepáticos adquiridos em cães são mais diversos e assim não são previsivelmente caracterizados por icterícia e hepatomegalia, como ocorre nos felinos. Por

causa dos diferentes tipos de doenças hepáticas caninas adquiridas, é necessário o apoio de testes mais abrangentes e, às vezes, testes seriados, para se alcançar um diagnóstico preciso. Os hepatócitos constituem-se em alvo de agressão mais do que o epitélio biliar, como ocorre nos felinos; mais ainda, a síndrome clínica de insuficiência hepática com efusão abdominal, desvio portossistêmico adquirido e outras complicações da hipertensão portal são frequentemente observados nos cães, mas raramente em gatos. Nos caninos, as hepatopatias crônicas são muito mais comuns do que as doenças hepáticas agudas (NELSON; COUTO, 2006). A Figura 1 mostra a anatomia hepática normal, bem como sua localização anatômica no cão.

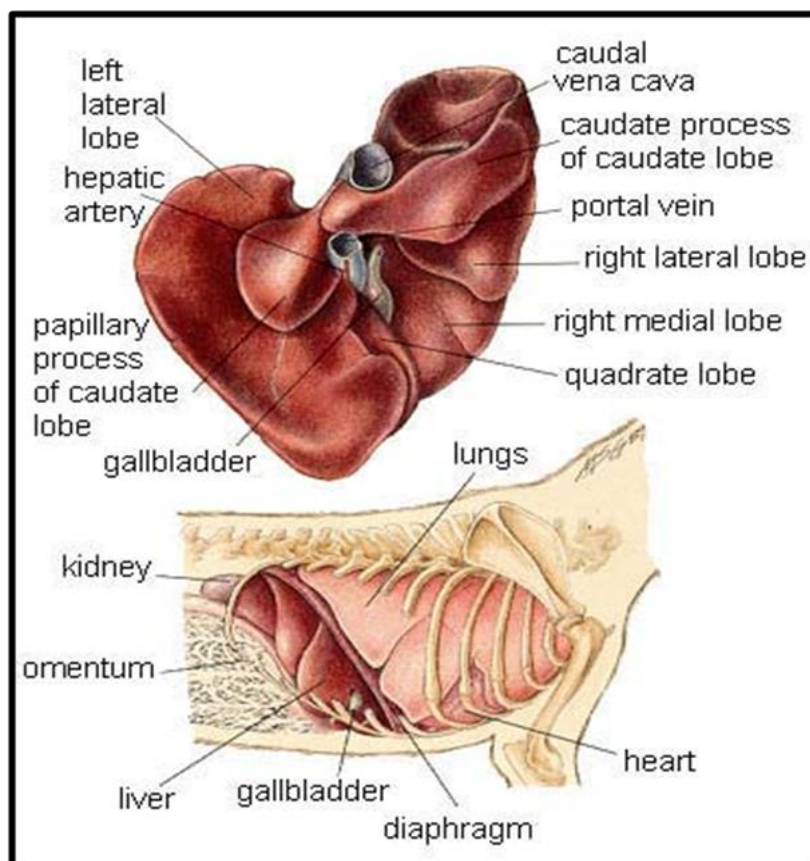


Figura 1 – Desenho esquemático da anatomia do fígado de um cão.

Fonte: <http://www.ethicon.novartis.us/surgery/Overview/biopsie/default.htm>

## 2.2 Neoplasias hepatobiliares primárias

Os tumores hepáticos primários são incomuns em cães e gatos e, baseados em estudos de necropsia, estima-se que sejam identificados em 0,6 a 2,6% dos cães submetidos a procedimentos de necropsia. As neoplasias que envolvem o fígado podem ser classificadas como tumores metastáticos, tumores hemolinfáticos ou tumores hepáticos primários (STROMBECK, 1978; PATNAIK, 1980; TRIGO, 1982).

Metástases no fígado, por via hematogena e de locais distantes, são muito mais comuns, podendo ser provenientes de adenocarcinomas mamários, gastrointestinais, pancreáticos ou ainda de hemangiossarcoma esplênico. O envolvimento hepático é também comum em cães com distúrbios hemolinfáticos, como o linfoma, distúrbios mieloproliferativos e mastocitomas. Já os tumores hepáticos primários são raros ou incomuns em cães e gatos, e podem ser de origem epitelial ou mesenquimal, benignos ou malignos, sendo que a maioria dos tipos ocorre em animais mais velhos, de qualquer raça (NELSON; COUTO, 2006). O tumor benigno dos hepatócitos é denominado adenoma hepatocelular, enquanto o maligno é denominado carcinoma hepatocelular. Já as neoplasias que envolvem os ductos biliares são denominadas cistoadenoma biliar, quando benignas, e de carcinoma colangiocelular, quando malignas, sendo estas também conhecidas como carcinoma de ducto biliar ou colangiocarcinoma (FOSSUM, 2005).

Carcinomas hepatocelulares e colangiocarcinomas são as malignidades hepáticas primárias mais diagnosticadas em cães (HAMMER; SIKKEMA, 1995; PATNAIK et al., 1992; THAMM, 2001; FOSSUM, 2005), enquanto em gatos os adenomas colangiocelulares constituem o tumor primário mais comum (FOSSUM, 2005).

A maior parte das neoplasias hepáticas primárias malignas é altamente metastática, podendo metastatizar por extensão direta para outras partes do órgão ou para outros órgãos adjacentes; ou ainda por meio de vasos linfáticos ou sanguíneos para locais distantes do foco primário do tumor. Massas hepáticas benignas frequentemente são achados acidentais em necropsia e podem ser mais comuns que tumores malignos, tanto em cães como em gatos, mas em geral não são diagnosticados, pois raramente causam sinais clínicos (FOSSUM, 2005).

Geralmente, a causa da neoplasia hepática primária espontânea em cães e gatos não é conhecida. Algumas causas potenciais já foram relatadas, baseadas em relatos de tumores hepáticos espontâneos e experimentais, incluindo aflatoxinas, nitrosaminas, parasitas

hepáticos e compostos radioativos como strontium 90 e cesium 144. Ao contrário do relatado na medicina humana, não existe associação entre a incidência de tumores hepáticos e as infecções virais em cães (JHONSON, 1997; NELSON; COUTO, 2006).

### 2.2.1 Colangiocarcinoma hepático

O colangiocarcinoma pode ser classificado como sendo de origem intra-hepática, extra-hepática ou da vesícula biliar, surgindo usualmente a partir do epitélio dos ductos intra-hepáticos, enquanto neoplasias do ducto biliar extra-hepático e da vesícula biliar são raras. Eles são formados de células epiteliais parecidas com as dos ductos biliares intra-hepáticos (FOSSUM, 2005) e consistem de ductos ou ácinos rudimentares de epitélio biliar (Figura 2), separados por um estroma fibroso responsável pela textura firme característica deste tipo de neoplasia (CARLTON, 1998). Ele pode ocorrer sob a forma de massa solitária, lesões multifocais nodulares ou infiltrações difusas em grandes porções do parênquima (JHONSON; SHERDING, 2008). Usualmente, tais estruturas são firmes, elevadas, frequentemente com uma depressão central, de cor cinza pálida ou acobreada e não capsuladas (CARLTON, 1998). Esses tumores podem ocorrer em qualquer parte do fígado, e comumente alastram-se ao longo do trato biliar, às vezes até a cápsula hepática (JONES, 2000).

Esta neoplasia ocorre em todas as espécies (CARLTON, 1998), sendo descrita em gatos (JACOBS; SNYDER, 2007), ovinos, bovinos (POPP, 1990) e aves de cativeiro (CRUZ et al., 2008; GODOY et al., 2009).

É comum a metástase para os locais extra-hepáticos, particularmente para os linfonodos, pulmões ou para a cavidade abdominal (CARLTON, 1998). Elas são mais comuns que nos casos de carcinomas hepatocelulares, ocorrendo em aproximadamente 87% dos casos em cães e em 78% dos casos em gatos (KLAUSNER; HARDY, 1998). A metástase para a cavidade peritoneal pode produzir nódulos de diversos tamanhos no mesentério e sobre a superfície serosa das vísceras abdominais (CARLTON, 1998).

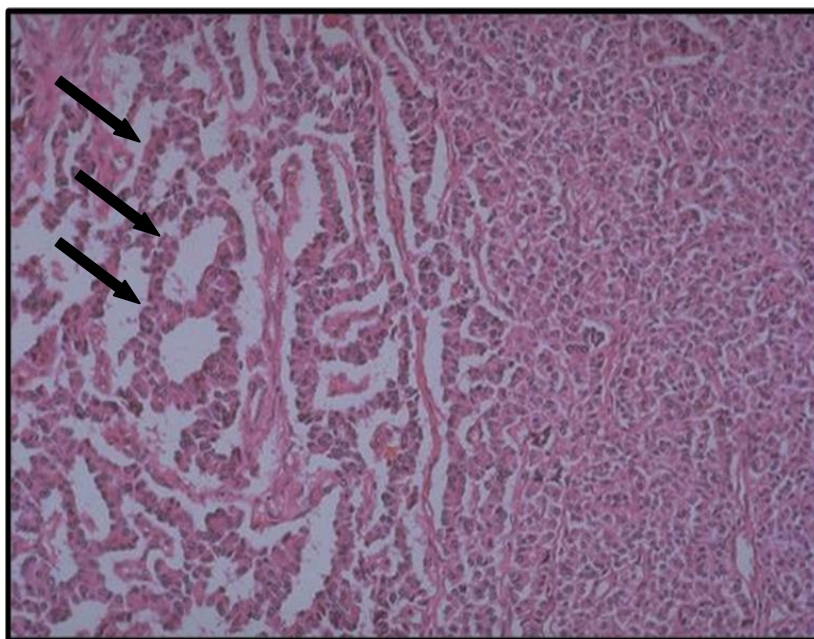


Figura 2 – Imagem histológica do fígado de um cão demonstrando ácinos rudimentares do epitélio biliar (setas), característico de colangiocarcinoma hepático.  
Fonte:<http://www.webparatodos.com.br/wp-images/bile-duct-tumor-prognosis.html>

### 2.3 Diagnóstico de neoplasia hepática

Devido aos inúmeros processos que envolvem o fígado, são diversas as anormalidades clínicas e laboratoriais associadas com insuficiência hepática que podem surgir em decorrência de neoplasias que acometem este órgão. Suspeita-se de neoplasia hepatobiliar em qualquer animal de idade avançada com evidências clínicas e bioquímicas de hepatopatia acompanhada de hepatomegalia (HAMMER; SIKKEMA, 1995). As neoplasias primárias do fígado são mais comumente observadas em animais com idade superior a 10 anos, sendo que machos caninos e felinos apresentam maior risco para o desenvolvimento de carcinomas hepatocelulares, enquanto fêmeas destas mesmas espécies são mais predispostas ao desenvolvimento de colangiocarcinomas (HAMMER; SIKKEMA, 1995; CARLTON, 1998). O diagnóstico definitivo de colangiocarcinoma é firmado pela avaliação microscópica (KLAUSNER; HARDY, 1998).

### 2.3.1 Sinais clínicos

Cães e gatos com neoplasia hepática geralmente apresentam sinais vagos de disfunção que frequentemente não se manifestam até os estágios mais avançados da doença (CENTER, 1997; CARLTON, 1998; BUNCH, 2006; BALKMAN, 2009; BRUGMANN; HIGGINBOTHAM, 2010).

Os sinais clínicos e as observações do exame físico não são específicos, exceto para hepatomegalia difusa ou nodular. Eles incluem aqueles associados com disfunção hepática como icterícia (Figura 3), encefalopatia hepática, distensão abdominal (Figura 4) e sangramento excessivo. Diversos sinais inespecíficos também podem estar presentes, sobrepondo-se às alterações de outros sistemas corporais. Vômito e anorexia é um sinal clínico frequente de doença hepática. Hematêmese indica úlcera gastroduodenal, uma complicação muito comum nas doenças hepatobiliares. Perda de peso, retardo no crescimento e ascite são sintomas inespecíficos que normalmente indicam doença hepática crônica. Icterícia em esclera, membrana mucosa bucal e pele, são sinais clássicos de doença hepática colestática, contudo, esses achados não são específicos para enfermidade hepatobiliar e podem também ser provocados por doença hemolítica. Fezes acólicas indicam colestase grave, normalmente devido a obstrução do ducto biliar comum, impedindo que a bilirrubina contida na bile alcance o trato intestinal e conceda às fezes uma coloração acastanhada normal (JHONSON; SHERDING, 2008).

É importante lembrar que a gravidade do sinal clínico não se correlaciona, necessariamente, ao prognóstico do paciente ou ao grau de comprometimento hepático, embora vários desses sinais sejam observados com frequência em caninos e felinos que já apresentam doença hepática avançada (BUNCH, 2006).

Sinais incomuns como miastenia grave (NELSON; COUTO, 2006) e epistaxe (DRUMOND et al., 2010) associados à colangiocarcinoma intra-hepático também já foram descritos na literatura, o que reforça a dificuldade em estabelecer-se o diagnóstico definitivo com base apenas nos sinais clínicos, sendo muitas vezes confirmado apenas após exame histopatológico. (TOSTES; MARIN; SANCHES, 2004). Em investigação realizada por Gonzales (2002), 11 de 18 animais da espécie canina com afecções hepatobiliares devido à síndrome abdômen agudo apresentavam massas hepáticas, o que também sugere a importância de se investigar a possibilidade de neoplasia hepática em sinais clínicos relacionados a abdômen agudo no cão.



Figura 3 – Canino, SRD, macho, com 4 meses de idade, apresentando icterícia na mucosa oral.  
Fonte: Imagem gentilmente cedida pela Med. Vet. Ma. Anelise Bonilla Trindade



Figura 4 – Canino, SRD, fêmea, com 8 anos de idade, apresentando grande distensão abdominal decorrente de hepatomegalia e ascite.  
Fonte: Imagem gentilmente cedida pela Med. Vet. Ma. Anelise Bonilla Trindade

### 2.3.2 Avaliações laboratoriais

Os resultados dos testes clinicopatológicos são inespecíficos em todas as formas de neoplasia e podem ser normais, mesmo em cães com extenso envolvimento. As anormalidades laboratoriais frequentemente não ocorrem até que a neoplasia fique grande o suficiente para dificultar sua excisão cirúrgica (FOSSUM, 2005). Como os achados clínicos geralmente são vagos, as enfermidades do fígado podem passar despercebidas até que os exames laboratoriais detectem aumento da atividade das enzimas hepáticas ou outras evidências de disfunção (JHONSON; SHERDING, 2008).

Por ser o fígado fisiológica e anatomicamente heterogêneo, nenhum teste diagnóstico isolado pode identificar adequadamente a doença neste órgão ou a causa subjacente e, por esta razão, uma bateria de testes deve ser utilizada para avaliar o sistema hepatobiliar. Em animais com neoplasia hepática, os achados hematológicos e bioquímicos são inespecíficos e indicativos de doença hepática e suas complicações (NELSON; COUTO, 2006).

Um razoável conjunto de testes de triagem, recomendado para um animal com suspeita de doença hepática, deve incluir hemograma completo, perfil bioquímico para avaliação de enzimas hepáticas, urinálise e exames de imagem como o exame radiográfico simples e a ultrassonografia. Os resultados destes testes podem sugerir a presença da doença, podendo ser confirmada por outros mais específicos como a biopsia hepática. Análises de fluido abdominal geralmente indicam um transudato puro ou modificado, ocasionalmente notam-se células neoplásicas ou efusão sanguinolenta (BUSH, 2004).

Pela combinação do histórico, das alterações clínicas observadas no exame físico e dos resultados de testes laboratoriais, o clínico deve ser capaz de descrever o distúrbio como ativo ou quiescente e caracterizar o padrão da doença hepatobiliar como primordialmente hepatocelular, biliar ou hepatobiliar mista, além de estimar o grau de disfunção. Com base nestas informações, o paciente poderá ser descrito como tendo doença hepática, caso este em que existem evidências de anormalidades hepáticas, tais como elevada atividade de enzimas hepáticas e hepatomegalia; ou como sendo portador de insuficiência hepática, na qual há um estado de perda de várias funções orgânicas do órgão (BUSH, 2004; NELSON; COUTO, 2006; CENTER, 2009).



### 2.3.2.1 Perfil hematológico

Anemia (20% a 53%) e leucocitose (26% a 90%) são frequentemente relatadas como achados hematológicos potenciais em animais com neoplasias hepatobiliares (BALKMAN, 2009). A anemia normalmente é discreta a moderada, secundária a doença hepática, em razão da perda de sangue decorrente de úlcera gastroduodenal ou coagulopatia, ou estar associada com anemia normocítica normocrômica que acompanha a doença crônica. Em geral, ela é arregenerativa, mas pode ser regenerativa quando associada com sangramento excessivo ou ruptura do tumor. Células em alvo e poiquilocitose como acantócitos e eliptócitos também podem ser constatadas em cães e gatos com diversos tipos de doenças hepáticas, em razão de alterações na membrana dos eritrócitos (JHONSON; SHERDING, 2008).

### 2.3.2.2 Perfil bioquímico

A avaliação da atividade sérica de enzimas hepáticas oferece informações específicas em relação à distribuição e atividade ou condição de uma disfunção hepatobiliar, além de uma estimativa do grau de comprometimento da função. O aumento na atividade destas enzimas não é específico para a doença hepática primária, contudo, elas podem ser utilizadas para determinar o mecanismo fisiopatológico primário. A elevação da sua atividade pode ser secundária à lesão hepatocelular e ao seu extravasamento, ou pode ser decorrente do aumento de produção estimulado por colestase, ou ainda pode ser induzida por medicamento. Várias doenças sistêmicas podem comprometer indiretamente o fígado e causar o aumento na atividade das enzimas hepáticas, porém, é preciso lembrar que tal aumento não está necessariamente associado com doença hepática clínica (JHONSON; SHERDING, 2008).

Aumentos discretos a marcantes da atividade sérica das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) são comuns em cães com tumores hepáticos primários (60 a 100% dos casos), porém menos evidentes nas neoplasias metastáticas. Um aumento da enzima ALT indica lesão de hepatócitos com consequente extravasamento da enzima do citoplasma das células. A magnitude do aumento da atividade desta enzima geralmente está associada com a quantidade de hepatócitos lesionados. A enzima aspartato aminotransferase (AST) também está associada a lesão de hepatócitos, porém ela não é

hepatoespecífica para cães e gatos, estando presente em quantidades relevantes também na musculatura esquelética. Em alguns gatos com doença hepática, a AST pode ser mais sensível que a ALT na detecção de hepatopatias. O aumento da atividade sérica de FA deve-se à produção acelerada dessa enzima estimulada por colestase ou pela indução por medicamentos. Outra enzima que pode ser mensurada é a gama glutamiltransferase (GGT). Essa enzima de membrana está presente em vários tecidos, sendo que o aumento da sua atividade sérica normalmente reflete colestase e maior produção pelos hepatócitos (JHONSON; SHERDING, 2008).

Outros achados bioquímicos são muito variáveis e podem incluir hipoalbuminemia e hiperglobulinemia. Parâmetros como teores séricos de bilirrubina, uréia, dextrose e colesterol refletem algum aspecto da função hepática, no entanto são testes de baixa sensibilidade ou especificidade para doença hepática. Hiperbilirrubinemia parece ser um achado mais frequente em cães com neoplasia metastática (59% dos casos) que naqueles com tumores hepáticos primários (25% dos casos). Segundo a literatura, um aumento da concentração sérica de  $\alpha$ -fetoproteína pode ser um indicador de carcinoma hepatocelular e de colangiocarcinoma em cães (LOWSETH, 1991; JHONSON; SHERDING, 2008).

#### 2.3.2.3 Ácidos biliares séricos (ABS)

A mensuração de ABS pode ser útil na avaliação hepática quando não se tem hiperbilirrubinemia ou icterícia presentes. A maior parte dos ABS é reabsorvida no intestino delgado e no intestino grosso e retorna via circulação portal ao fígado, onde é captada do sangue e reciclada. Uma pequena proporção dos ABS totais (primários e secundários conjugados e não conjugados) não é captada pelo fígado e alcança o sangue circulante, sendo esta porção mensurada para análise dos ABS. Em caso de função hepática prejudicada, a captação é pobre, refletindo em um aumento dos seus valores na circulação periférica. Os ABS circulantes podem ser utilizados como um indicador muito sensível da função hepática e da integridade da circulação dos ABS pelo fígado, trato biliar e intestinos. Valores elevados indicam função hepática prejudicada e/ou interferência no fluxo da bile, alterações que podem estar presente em casos de neoplasias hepáticas (BUSH, 2004).

#### 2.3.2.4 Urinálise

Na urinálise, bilirrubinúria é um indicador sensível de metabolismo anormal da bilirrubina, e esse achado precede a ocorrência de hiperbilirrubinemia e icterícia. (JHONSON; SHERDING, 2008). Aumentos na quantidade de urobilinogênio podem ser esperados quando houver perda moderada da função hepática, mas infelizmente este teste não é confiável em cães e gatos (BUSH, 2004).

#### 2.3.3 Diagnóstico por imagem

As técnicas de diagnóstico por imagem como a radiologia, a ultrassonografia, a ultrassonografia com duplex *doppler* e *doppler* colorido, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são ferramentas que auxiliam no diagnóstico de tumores abdominais (BLEVINS, 2002).

A incidência de neoplasias do sistema digestório é baixa, entretanto, os tumores hepáticos, pancreáticos e intestinais têm grande impacto nos cães, pois, na maioria das vezes, o diagnóstico somente é elucidado nos estágios avançados da doença e na presença de metástases (HAMMER; SIKKEMA, 1995; MAGNE, 2000). Estes fatores mostram a importante contribuição no diagnóstico por imagem como tentativa de elucidar o diagnóstico mais precocemente (BLEVINS, 2002).

##### 2.3.3.1 Exame radiográfico

Radiografias abdominais simples podem ser úteis para avaliar alterações no tamanho do fígado, modificações das características do tecido ou ainda a presença de efusão peritoneal. Achados em radiografias abdominais de animais com neoplasia hepática frequentemente incluem hepatomegalia e ascite simétrica ou assimétricas. Além disso, quando existe a suspeita de neoplasias hepáticas primárias, radiografias torácicas também são importantes e podem ser necessárias para verificar se há metástase pulmonar (JHONSON; SHERDING, 2008). Segundo Gonzales (1997), o exame radiográfico oferece grande contribuição

diagnóstica para a pesquisa de hepatomegalia, sendo sugerido como técnica de escolha. Porém, devido às características do exame, para a pesquisa de massas e neoplasias apresenta limitada contribuição ao diagnóstico, mas, ocasionalmente, pode auxiliar. Já para a pesquisa de doenças do parênquima, radiografias abdominais não trariam contribuição diagnóstica, sendo geralmente desnecessários.

#### 2.3.3.2 Exame ultrassonográfico

Os tumores hepáticos primários e secundários apresentam manifestações ultrassonográficas amplamente variáveis, incluindo o padrão normal. Esta variação ocorre tanto entre diferentes tipos de tumores quanto entre aqueles histologicamente iguais, podendo ainda tumores histologicamente diferentes apresentar imagens semelhantes. Apesar desta sobreposição de achados, e embora a biopsia seja imprescindível para o diagnóstico definitivo do tipo neoplásico, a ultrassonografia pode sugerir linhas gerais de orientação das lesões tumorais (NYLAND et al., 2002a). Desta forma, o diagnóstico de neoplasia hepática não pode ser obtido com base apenas em achados ultrassonográficos, no entanto, a ultrassonografia frequentemente revela alterações focais, multifocais ou difusas na ecogenicidade hepática, além de avaliar a estrutura das vias biliares e da veia porta (JHONSON; SHERDING, 2008).

Um exame ultrassonográfico sistemático para avaliação hepática deve ser realizado visando determinar o tamanho do fígado; presença de lesões focais; arquitetura e estrutura do órgão; diâmetro do lúmen e espessura da parede dos ductos biliares intra e extra hepáticos, bem como da vesícula biliar; alterações vasculares, principalmente da veia porta, e presença de fístulas arteriovenosas; além da presença de líquido livre abdominal. Associado ao doppler, o exame ultrassonográfico ainda permite a avaliação do sangue portal, estabelecendo-se a velocidade e a direção do fluxo sanguíneo (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

Whiteley et al. (1989) descreveram a aparência ultrassonográfica de quatro casos de colangiocarcinoma hepático. Dentre os animais avaliados, um apresentava nódulos multifocais hiperecóticos, um tinha nódulos multifocais hipoecóticos e dois apresentavam nódulos mistos multifocais, dos quais um apresentava, em conjunto com os nódulos, uma massa solitária em um dos lobos hepáticos. Além disso, o estudo demonstrou que colangiocarcinomas apresentam com certa frequência tendência à invasão de ramos portais, o

que contribui para a atrofia do setor hepático suprido por estes e determina retrações na superfície do fígado.

Em um estudo realizado por Froes (2004), dos 114 cães incluídos no estudo, 12 apresentaram alterações ultrassonográficas relacionadas à tumores hepáticos. Destes, 11 eram neoplasias malignas e somente um caso revelou-se como neoplasia benigna. Dentre as malignas, 50% foram classificadas como colangiocarcinomas e apresentaram como características ultrassonográficas um parênquima aumentado de tamanho com contorno irregular, nódulos cavitários complexos, com septações internas (Figura 5), associados a nódulos em “alvo” e parênquima hepático heterogêneo apresentando nódulos hiperecóticos e em “alvo” (Figura 6). Em todos os animais foram identificados ainda linfonodomegalia regional. Também foram observados líquido livre abdominal, nódulos hipoeecóticos no baço e severo espessamento da parede duodenal com perda de estratificação de camadas. Neste estudo, os casos de colangiocarcinoma foram os mais frequentes na casuística analisada.

De acordo com Bragg (1985), a ultrassonografia não só colabora no diagnóstico como auxilia no estadiamento, na monitoração e na avaliação de possíveis complicações dos pacientes com tumores abdominais em medicina. Segundo Gonzales (1997), para a pesquisa de hepatomegalia, o exame ultrassonográfico apresenta boa contribuição diagnóstica, podendo requerer associação com técnica complementar. Já para pesquisas de massas e neoplasias hepáticas, a ultrassonografia seria a técnica de escolha. Para pesquisa de doenças do parênquima, o exame ultrassonográfico também poderia ser classificado como técnica de escolha, sendo que sua contribuição diagnóstica dependeria da severidade e da fase da alteração do parênquima.

Estudos descrevendo os aspectos ultrassonográficos dos diferentes tipos neoplásicos abdominais em animais foram realizados, mas a maioria deles restringe-se a análises retrospectivas. Sabe-se ainda que não é possível caracterizar o tipo histológico da neoplasia somente pelo exame ultrassonográfico, sendo portanto a biopsia hepática imprescindível para a obtenção do diagnóstico definitivo (FROES, 2004).

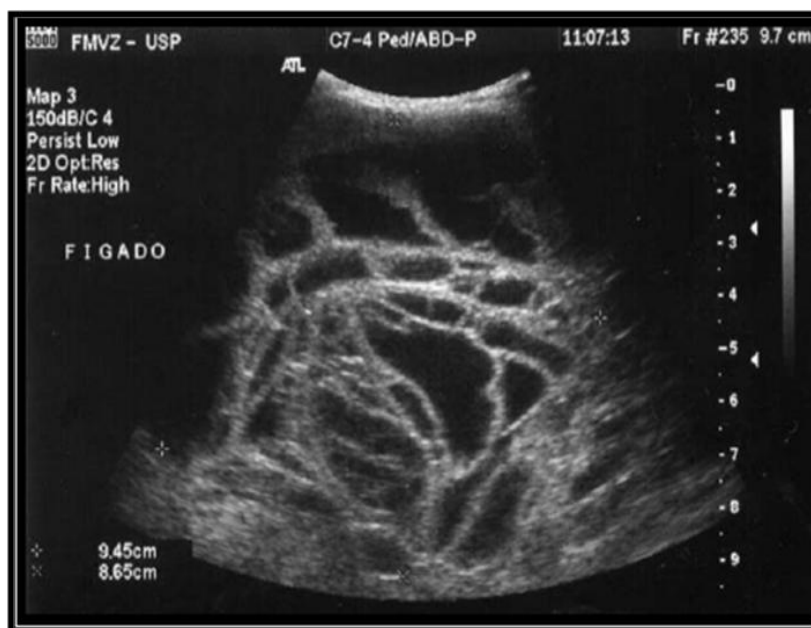


Figura 5 – Imagem ultrassonográfica do fígado de um canino apresentando área cavitária complexa com septações internas, característico de colangiocarcinoma hepático.  
 Fonte: FROES, 2004

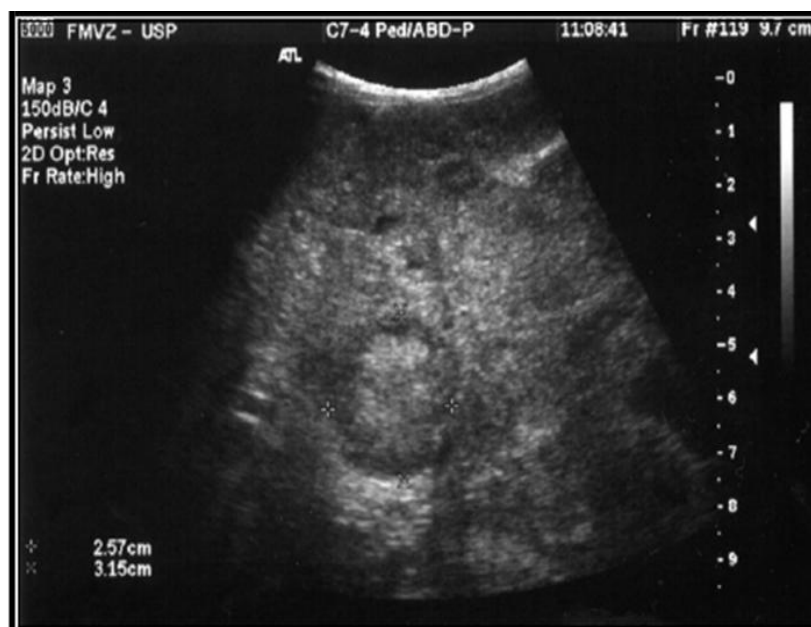


Figura 6 – Imagem ultrassonográfica de lesão em aspecto “alvo” no parênquima hepático de um canino, característico de colangiocarcinoma hepático.  
 Fonte: FROES, 2004

### 2.3.3.3 Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM)

TC e RM são métodos mais sensíveis que a radiografia ou a ultrassonografia para a identificação de lesões parenquimatosas. Contudo, o grau de diferença em sensibilidade geralmente não supera os aspectos negativos com relação aos custos, necessidade de anestesia geral e inviabilidade dessa tecnologia em algumas regiões do país. TC e RM possuem muito mais valor do que a radiografia e a ultra-sonografia para a classificação do estágio local e planejamento terapêutico de neoplasias orais, intranasais, intratorácicas, intra-abdominais e de tecidos moles (HOSKINS, 2008). Em humanos, a tomografia computadorizada quando realizada com contraste endovenoso dinâmico, isto é, com cortes sem contraste, com contraste no tempo arterial, portal e supra-hepático, consegue identificar lesões neoplásicas do fígado com exatidão de 75% a 90%. Porém, lesões menores do que 3 cm têm a sua detecção prejudicada devido à isodensidade do parênquima hepático normal. O exame através da RM não apresenta grande diferença em relação ao estudo pela TC quanto à capacidade de identificar os tumores hepáticos primários ou metastáticos, porém pode definir um pouco melhor a extensão do tumor nos pacientes com cirrose hepática, assim como demonstrar os vasos principais sem a necessidade de administração de contraste venoso e diferenciar lesões císticas. Outros exames como a colangioressonância, a colangiogramia e a colangiografia endoscópica retrógrada ou percutânea transhepática podem ser úteis no diagnóstico e no planejamento do tratamento dos tumores, principalmente das vias biliares (FROES, 2004).

### 2.3.4 Aspiração com agulha fina e citologia hepática

Aspiração com agulha fina com o exame citológico é comumente realizada em pequenos animais com doença hepática porque é barato, seguro, fácil de fazer e fornece informação preliminar imediata. Ela pode ser realizada com baixo risco para o paciente e normalmente sem a necessidade de sedação ou anestesia local. Apesar disso, a precisão diagnóstica do exame citológico em comparação com o exame histopatológico do fígado é controversa. Estudos indicam que não há relação em até 50% dos casos (JHONSON; SHERDING, 2008) e isso pode ser devido ao pequeno tamanho da amostra tecidual obtida através desta técnica e ao fato da citologia não refletir a morfologia da arquitetura

parenquimatosa do órgão (BALKMAN, 2009; ROTHUIZEN; TWEDT, 2009). Vários estudos têm comparado aspirado do fígado e sua interpretação citológica com o diagnóstico histopatológico de uma biopsia. Em um grande estudo de 97 casos de cães e gatos (WANG et al, 2004), apenas 30% dos casos caninos e 51% dos casos felino tinha um acordo global entre o diagnóstico histopatológico e o diagnóstico citológico.

Este tipo de exame é mais adequado para a doença hepática difusa e, quando existem lesões focais, o direcionamento através do exame ultrassonográfico se torna necessário. As complicações hemorrágicas da aspiração do fígado por agulha fina são incomuns e raramente existe a necessidade de realizar testes de coagulação, a menos que uma hemorragia intensa seja identificada antes do procedimento (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

No local da aspiração, a agulha é avançada e rapidamente retira-se o material a ser analisado. As células dentro da agulha são insufladas na lâmina do microscópio com o auxílio da seringa. Outros preferem aplicar pressão negativa sobre o êmbolo mas, apesar desta técnica coletar mais células, também resulta na contaminação da amostra com mais sangue, o que deve ser considerado na interpretação citológica. O material aspirado é então colocado em uma lâmina de vidro e utiliza-se corantes de rotina para avaliações citológicas (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

### 2.3.5 Biopsia hepática

A biopsia hepática consiste na extração de uma pequena amostra do fígado para seu exame ao microscópio por um especialista patologista. Ela é um passo importante na avaliação de um paciente com doença hepática, sendo frequentemente necessário para caracterizar definitivamente a natureza e a gravidade da hepatopatia, para diferenciar doença aguda da enfermidade crônica, para a formulação de um diagnóstico, para a definição da terapia, para o fornecimento de um prognóstico exato e ainda para avaliar a resposta do paciente ao tratamento. No entanto, uma biopsia do fígado avalia apenas uma pequena porcentagem do órgão, podendo não representar o fígado por inteiro. Por isso, os resultados devem sempre ser combinados com as informações clínicas do paciente, com os dados laboratoriais e com os exames de imagem, para então ser firmado um diagnóstico definitivo (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009; ABREU, 2010).



A relação risco e benefício da realização de uma biopsia do fígado deve ser analisada para cada caso. Precauções com relação ao processo de coagulação do paciente devem ser tomadas antes da realização do procedimento. Certamente a experiência do operador tem influencia significativa sobre a taxa de complicações neste tipo de exame e, com um operador experiente, a maioria das técnicas são seguras e têm baixo índice de complicações (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

A escolha da melhor técnica de biopsia hepática depende de vários fatores (JHONSON; SHERDING, 2008) e, independentemente da técnica utilizada para se realizar a biopsia do fígado, deve-se manipular a amostra suavemente para evitar alterações artefatuais (MARTIN, 1998).

#### 2.3.5.1 Biopsia hepática percutânea

As biopsias percutâneas são minimamente invasivas e ficam reservadas para as afecções generalizadas, sendo mais úteis no diagnóstico de neoplasias hepáticas difusas, como linfoma, distúrbio mieloproliferativo e tumor de mastócito (JHONSON; SHERDING, 2008). No entanto, uma orientação ultrassonográfica permite que algumas lesões focais sejam biopsiadas. Para este procedimento, pode-se fazer uso de agulhas do tipo *Tru-Cut* ou biopsiador automático como o instrumento *Bard Biopty* (FOSSUM, 2005). Existem três tipos de agulhas tipo *Tru-Cut*. São elas a manual, a semi-automática, e as utilizadas em dispositivos automáticos. Dispositivos manuais são baratos, porém são os mais difíceis de manusear e o seu uso não é recomendado se não em procedimentos cirúrgicos com controle visual direto. Agulhas semi-automáticas são mais caras, porém mais fáceis de utilizar, sendo as agulhas recomendadas para gatos. Dispositivos automáticos para biopsia requerem um maior investimento financeiro, no entanto as agulhas *Tru-Cut* utilizadas com eles são baratas. Este tipo de dispositivo é recomendado para os centros onde biopsias, não só do fígado, mas também dos rins e outras estruturas, são regularmente realizadas (HOPPE et al, 1986; ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

Este tipo de biopsia pode ser obtida com o animal sob tranquilização ou sedação profunda, usando uma abordagem transtorácica ou transabdominal. Na técnica de biopsia percutânea transabdominal (Figura 7), realiza-se uma pequena incisão na pele no lado esquerdo, entre o arco costal e o processo xifóide. Insere-se então a agulha de biopsia através

da incisão cutânea, em direção craniodorsal, angulando-a ligeiramente em direção esquerda na linha média. Avança-se então a agulha até encontrar certa resistência e penetrar no tecido hepático, extraindo então a amostra (FOSSUM, 2005).

Um fragmento ideal obtido através de biopsia percutânea deve ser de tamanho adequado e tomado de uma posição que represente a patologia de todo o órgão. Na hepatopatia difusa, a biopsia provavelmente representará o fígado inteiro, porém na doença focal ou regional, isto se torna mais problemático. Nestes casos, a biopsia percutânea pode ser associada ao procedimento de laparoscopia, propiciando controle visual do procedimento e a seleção do local da biopsia. Biopsia percutânea guiada por ultrassonografia também pode ser útil no diagnóstico de envolvimento hepático focal ou difuso, guiando o profissional na escolha do local a ser biopsiado (MARTIN, 1998; JHONSON; SHERDING, 2008; ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

Manter o paciente em jejum antes da realização do exame de biopsia garante um estômago pequeno, além de ser recomendado antes da sedação ou anestesia. O estômago cobre a superfície caudal visceral do fígado e, se dilatado, pode impedir que a agulha de biopsia atinja o fígado (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

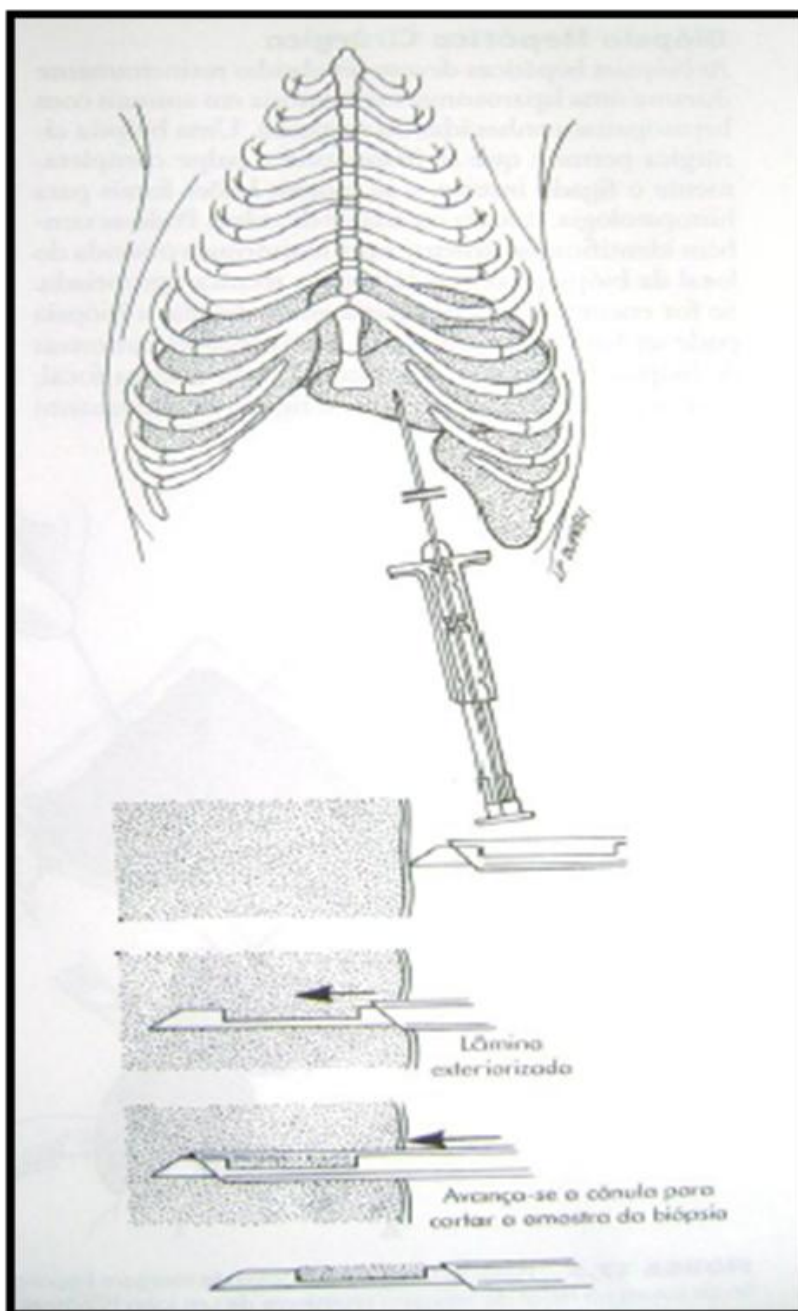


Figura 7 – Desenho esquemático de uma biópsia percutânea transabdominal. Realiza-se uma pequena incisão na pele no lado esquerdo, entre o arco costal e o processo xifóide. Inere-se a agulha através da incisão cutânea, em direção craniodorsal, angulando-a ligeiramente em direção esquerda na linha média. Avança-se a agulha até encontrar certa resistência e penetrar no tecido hepático, extraindo então a amostra.  
Fonte: FOSSUM, 2005

### 2.3.5.2 Biopsia hepática laparoscópica

A laparoscopia constitui uma nova abordagem na rotina cirúrgica veterinária, sendo inicialmente utilizada para investigações reprodutivas em mamíferos, bem como para a visualização, exploração e realização de biopsias em estruturas abdominais com finalidade diagnóstica (MALM et al., 2004; ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

A técnica envolve a distensão da cavidade com gás carbônico medicinal e primeiramente realiza-se a introdução de um trocarte através da parede abdominal. Em seguida, é realizada a confecção de outro portal, por onde, sob visualização direta, será introduzida a pinça de biopsia. Há dois possíveis sítios de entrada para a pinça de biopsia hepática. No primeiro o animal deve ser posicionado em decúbito dorsal, sendo o telescópio então colocado na linha média, na região pré-reto-umbilical. Esta posição oferece visão de toda a superfície do fígado, porém o ligamento falciforme é frequentemente um incômodo e é mais difícil a visualização do pâncreas. O segundo local de entrada exige o posicionamento do animal em decúbito lateral esquerdo, com o portal telescópio localizado então na parede abdominal direita. Nesta abordagem lateral, o ligamento falciforme não é encontrado no caminho, a parte direita do pâncreas é facilmente vista, e o sistema biliar extra-hepático pode ser facilmente seguido até o duodeno. Porém, utilizando-se esta abordagem, torna-se difícil examinar por completo o lobo lateral esquerdo do fígado. Feita a excisão do fragmento, o local da biopsia deve ser examinado quanto a ocorrência de hemorragia, que geralmente desaparece rapidamente, sendo baixa a taxa de complicações da biopsia hepática laparoscópica (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

A laparoscopia exige anestesia geral e despesa com a manutenção do equipamento, além de necessitar de um tempo maior quando comparado à técnica de biopsia percutânea. Novas tecnologias como a videocirurgia requerem considerável treinamento técnico, não somente do cirurgião, mas de toda equipe cirúrgica (RAHAL; INÁCIO, 1995). Apesar disso, o baixo grau de invasividade, a excelente visualização do fígado, o grande tamanho da amostra de biopsia e a rápida recuperação do paciente, tornam a laparoscopia uma técnica valiosa para a obtenção de tecido hepático (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

A laparoscopia é frequentemente utilizada para a obtenção de amostras do fígado, pâncreas, rim, baço, linfonodos e intestino. Ela também é capaz de revelar pequenas lesões metastáticas, metástases peritoneais ou envolvimento de outros órgãos, aspectos estes que não são facilmente observados por outras técnicas (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

Devido ao fato de que a maioria das doenças do fígado não são cirúrgicas, a laparoscopia é muitas vezes a técnica preferida, ao invés da laparotomia. As vantagens da laparoscopia em relação ao procedimento cirúrgico convencional incluem melhor recuperação do paciente, menor morbidade pós-operatória, reduzida lesão à parede abdominal, em comparação com a cirurgia convencional, além da diminuição das taxas de infecção, da dor pós-operatória e do tempo de internação, com consequente redução de custos hospitalares (FILMAR et al., 1987; LIEM et al., 1997; MALM et al., 2004; ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

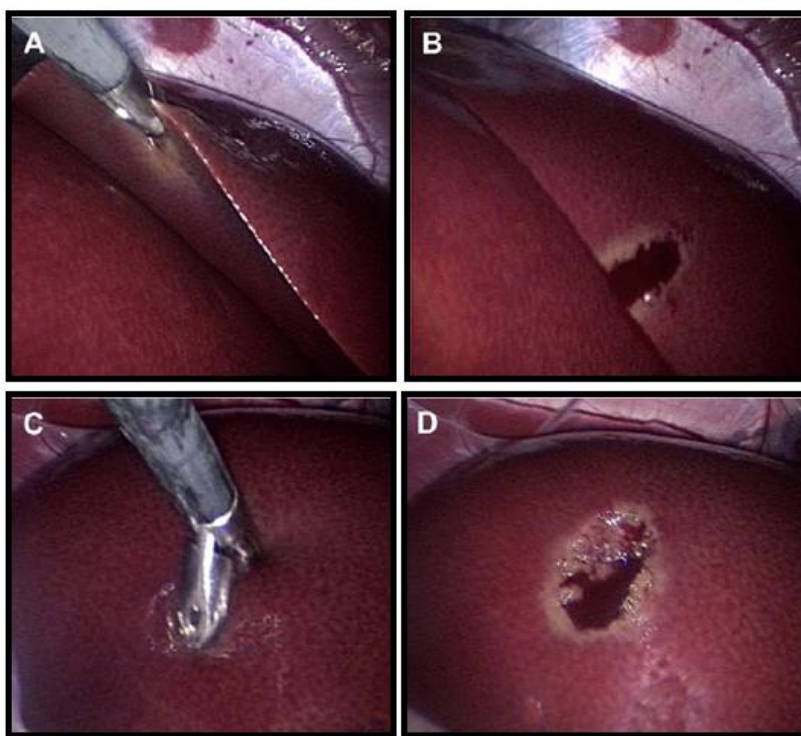


Figura 8 – Biopsia hepática laparoscópica. **A.** Fragmento retirado da borda de um lóbulo do fígado, **B.** aspecto após a biopsia. **C.** Fragmento retirado da superfície do fígado, **D.** aspecto após a biopsia.  
Fonte: ROTHUIZEN; TWEDT, 2009

#### 2.3.5.3 Biopsia hepática cirúrgica

Biopsias hepáticas cirúrgicas podem ser realizadas rotineiramente durante uma laparotomia exploratória em animais com hepatopatias conhecidas ou suspeitas. A biopsia

cirúrgica permite a inspeção e palpação completa de todo o fígado, permitindo a obtenção de amostras de lesões focais para exame histopatológico e cultura. Além disso, pode-se identificar facilmente uma hemorragia proveniente do local da biopsia e controlá-la com técnica apropriada além de que, quando há suspeita de doença que pode ser corrigida cirurgicamente, como obstrução do trato biliar extra-hepático ou tumor hepático único e grande, pode-se realizar a excisão da massa simultaneamente. Caso se encontre uma hepatopatia generalizada, a biopsia pode ser feita a partir do local mais acessível. Já em casos de lesões focais, deve-se palpar cuidadosamente todo o fígado quanto à presença de nódulos ou cavidades intraparenquimatosas e obter amostras representativas. Pode-se obter uma biopsia da margem hepática por meio do método de “guilhotina” (Figura 8). Nele, coloca-se um laço de fio de sutura ao redor da margem protruente de um lobo hepático. Puxa-se então a ligadura de maneira apertada e deixa-se que ele esmague o parênquima hepático antes de ser amarrada. Fazendo-se uso de uma lâmina afiada, corta-se o tecido hepático a aproximadamente 5 mm distalmente à ligadura. Como alternativa, pode-se colocar várias suturas em “guilhotina” sobrepostas ao redor da margem da lesão a ser excisada (FOSSUM, 2005; JHONSON; SHERDING, 2008).

A desvantagem da biopsia cirúrgica é a necessidade de anestesia geral, a grande incisão abdominal e o tempo de recuperação pós-operatória. Apesar disso, o tamanho da amostra obtida por cirurgia é a maior quando comparada a qualquer um dos métodos descritos anteriormente, fornecendo mais do que o tecido adequado para a realização da análise histopatológica e a realização de um diagnóstico seguro (ROTHUIZEN; TWEDT, 2009).

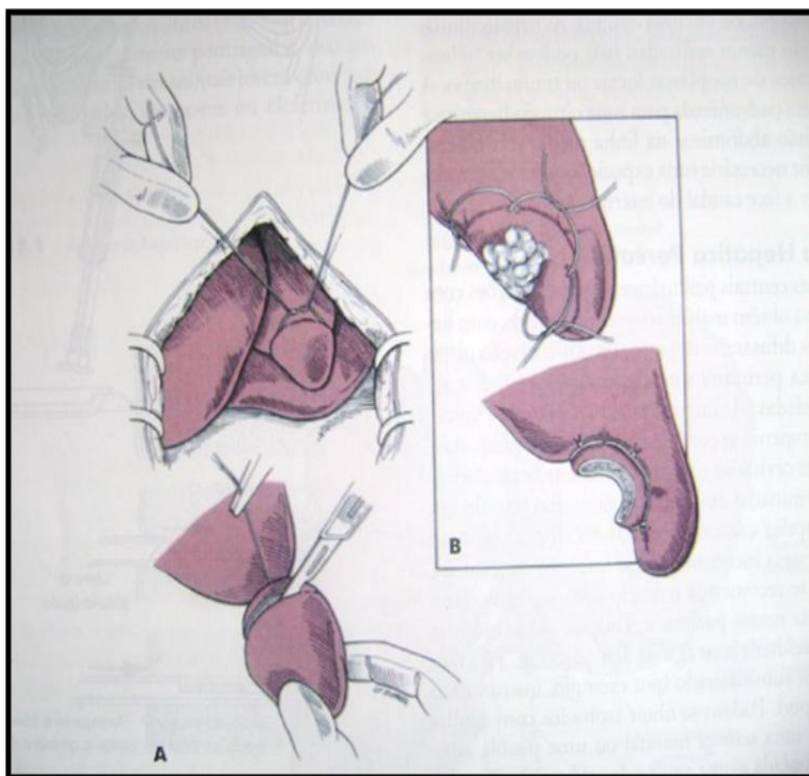


Figura 9 – Biópsia da margem hepática por meio do método de “guilhotina”. **A.** Método tradicional. **B.** Método alternativo, colocando-se várias suturas em “guilhotina” sobrepostas ao redor da margem da lesão  
Fonte: FOSSUM, 2005

#### 2.4 Tratamento e prognóstico de neoplasias hepatobiliares primárias

A excisão cirúrgica de tumores hepáticos malignos primários é o tratamento de escolha. Infelizmente, esses tumores costumam não ser diagnosticados até que estejam grandes e já tenham ocorrido metástases. O sucesso do tratamento deste tipo de tumor não foi relatado. No entanto, uma vez que possuem uma taxa muito elevada de metástases, é provável que a excisão cirúrgica seja apenas paliativa (MORRISON, 2002; FOSSUM, 2005).

Como são diagnosticados geralmente em animais idosos, são comuns problemas cardíacos, renais ou outros problemas metabólicos intercorrentes. A terapia médica deve objetivar corrigir desequilíbrios hídricos, eletrolíticos e proporcionar nutrição para melhorar as chances de sobrevivência à cirurgia, além de priorizar o conforto do animal e fazer uso de medicamentos analgésicos quando necessário (FOSSUM, 2005). O tratamento geral deve incluir fluidoterapia, prevenção de hipocalcemia, manutenção do equilíbrio ácido-base,

prevenção ou controle de hipoglicemia, suporte nutricional adequado, controle de hemorragias, de desequilíbrios metabólicos, de infecções, de convulsões, de complicações como ascite e edema, além de cuidados de enfermagem e analgesia (NELSON; COUTO, 2006). Quando há a suspeita de neoplasias hepáticas, deve-se avaliar com cuidado os linfonodos drenantes e os órgãos circundantes quanto a metástases (FOSSUM, 2005). Protocolos de quimioterapia não são procedimentos terapêuticos efetivos para tumores hepáticos primários de cães e gatos (JHONSON; SHERDING, 2008; BALKMAN, 2009). Em casos de malignidades hepatobiliares primárias, frequentemente o prognóstico é desfavorável; no entanto, alguns cães podem viver por um ano ou mais.

Com frequência, os colangiocarcinomas são do tipo maciço, envolvendo principalmente o lobo lateral esquerdo; no entanto, o grau de invasão tornam a ressecção cirúrgica improvável de ser curativa na maior parte dos pacientes com este tipo de neoplasia (KLAUSNER; HARDY, 1998; FOSSUM, 2005). A detecção precoce do tumor, antes que ocorra metástase a outros lobos do fígado, propicia um maior sucesso do tratamento cirúrgico. Apesar disso, mesmo com tratamento cirúrgico, o prognóstico vai de reservado a ruim, pois a recidiva local e as taxas de metástase são geralmente elevadas e os tempos de sobrevivência são normalmente curtos (ARGYLE; SABA, 2008; JHONSON; SHERDING, 2008). O papel da quimioterapia e da radioterapia no tratamento de colangiocarcinomas hepáticos é desconhecida e não existem relatos na literatura veterinária que avaliem a sobrevivência de cães com este tipo de tumor (ARGYLE; SABA, 2008; CULLEN; POPP, 2002; BRUGMANN; HIGGINBOTHAM, 2010).

#### 2.4.1 Cirurgia hepática

Cirurgias hepáticas são complicadas porque o tecido hepático é friável. Por causa da dispersão das proteínas fibrosas no fígado, uma dissecação precisa é difícil e resulta em retração dos vasos sanguíneos e dos ductos biliares para dentro do estroma friável, o que torna a ligadura destas estruturas extremamente difícil, após as mesmas serem cortadas. Uma proteção do fígado com tampões suficientemente firmes para obter hemostasia pode fazer com que células comprimidas fiquem isquêmicas e necrosem. Além disso, a manutenção de um suprimento sanguíneo hepático é muito importante, pois o fígado normalmente abriga



anaeróbios patogênicos. Por tudo isso, uma cirurgia do fígado requer técnicas diferentes das usadas na cirurgia da maioria dos órgãos abdominais (FOSSUM, 2005).

#### 2.4.1.1 Hepatectomia parcial

Pode-se indicar a hepatectomia parcial em casos em que a doença apresente lesões focais que envolvam um ou mais lobos hepáticos (FOSSUM, 2005). Pode-se remover até 80% do fígado, contanto que o restante se mantenha funcionalmente normal. A regeneração tem início dentro de 24 horas após a hepatectomia parcial em cães e atinge o pico dentro de três dias. Ela ocorre pelo fenômeno da hipertrofia compensatória e hiperplasia dos hepatócitos remanescentes, restaurando a massa hepática por volta da sexta semana após a hepatectomia de 70%. O estado geral do paciente e a saúde relativa desta porção remanescente exercem efeito mais profundo sobre a sobrevivência, do que a quantidade removida de fígado (MARTIN, 1998).

Nos cães e nos gatos, o fígado se divide em seis lobos distintos. São eles o medial esquerdo e direito, lateral esquerdo e direito, quadrado e caudado (BJORLING, 1996). Os lobos lateral e medial esquerdos têm sua separação mais perto do hilo do que os outros lobos; portanto, frequentemente pode-se removê-los em cães pequenos e gatos por meio da aplicação de uma ligadura envolvente única ao redor de sua base. No caso dos lobos lateral direito e caudado, geralmente é necessária uma dissecação cuidadosa ao redor da veia cava caudal hepática. Antes de realizar a dissecação, deve-se aplicar um esparadrapo umbilical ao redor da veia porta, da artéria celíaca, das artérias mesentéricas e da veia cava caudal, em frente e atrás do fígado. O esparadrapo deve ser aplicado através de uma tubulação de borracha, que pode ser usada para ocluir o suprimento sanguíneo hepático, se ocorrer hemorragia descontrolada. No caso de lobos esquerdos em cães pequenos e gatos, deve-se esmagar o parênquima próximo ao hilo com os dedos ou com pinças. Coloca-se então uma ligadura envolvente ao redor da área esmagada e ela é então amarrada (FOSSUM, 2005). No caso do cão, a hepatectomia parcial com a técnica de “fratura digital” em um estudo resultou em menos complicações e em uma melhor cicatrização do restante hepático do que quando se realizou uma hepatectomia parcial utilizando suturas de arrimo ou uma pinça hepática especialmente projetada (BJORLING, 1996). No caso de lobos esquerdos em cães maiores e lobos direitos e caudados, se necessário, deve-se dissecar com cuidado o lobo a partir da veia cava caudal,

isolar os vasos sanguíneos e os ductos biliares proximamente ao hilo e ligá-los. Pode-se ligar duplamente ou sobressuturar as extremidades dos grandes vasos. Por fim, deve-se resseccionar o tecido parenquimatoso, deixando um coto de tecido distalmente às ligaduras para evitar retração do tecido hepático a partir das ligaduras e subsequente hemorragia. Biopsias em guilhotina são realizadas frequentemente com fios de sutura grandes (0 ou 2-0) de catagute cromado ou poliglactina 910. Uma sutura com boa segurança de nó pode facilitar a hepatectomia parcial. Também podem ser usados fios de sutura de polidioxanona ou poligliconato para ligaduras vasculares em lobectomias completas e parciais (FOSSUM, 2005).

A complicação mais comum e séria da cirurgia hepática é a hemorragia, podendo esta ser resultado de um deslizamento de ligaduras a partir de um tecido hepático friável. Deve-se ter cuidado para assegurar que um coto tecidual permaneça distal à ligadura quando se usam suturas envolventes para biopsia ou hepatectomia parcial. Em casos de traumatismo hepático, bactérias anaeróbias podem proliferar em porções hipóxicas do fígado e causar septicemia. Portanto, deve-se fazer uso de antibióticos de largo espectro em pacientes com traumatismo hepático grave e que sofrem cirurgia hepática (FOSSUM, 2005). Tem-se utilizado com sucesso a combinação de penicilina com um aminoglicosídeo, mas estes são excretados em pequenas quantidades na bile. As cefalosporinas e o cloranfenicol atingem o fígado em altas concentrações e possuem espectros de atividade satisfatórios para o uso em conjunto na cirurgia hepática (BJORLING, 1996). As complicações após ressecções hepáticas maiores podem incluir hipertensão portal, ascite, febre, hemorragia ou drenagem biliar persistente (FOSSUM, 2005). A hipoglicemia ocorre comumente após uma hepatectomia parcial nos cães e se torna mais severo à medida que se removem quantidades progressivas do fígado. A hipoproteinemia raramente se torna um problema, caso se preencham as exigências nutricionais do animal (BJORLING, 1996).

## **2.5 Princípios de oncologia e tratamento do câncer**

O envelhecimento representa o único fator de risco bem conhecido para o desenvolvimento do câncer. A idade avançada está associada com o aumento da incidência de cânceres benignos e malignos e taxas aumentadas de mortes associadas à neoplasias, sendo

que a prevalência das mesmas aumenta gradativamente como resultado da maior longevidade dos animais (HOSKINS, 2008).

O tratamento do paciente oncológico evoluiu de forma considerável nas últimas três décadas em razão de importantes fatores. Os clientes estão mais atentos ao uso de terapias agressivas, e tem-se obtido melhora significativa no sucesso dos tratamentos. A abordagem clínica inicial deve levar em conta os dados da resenha do animal, pois várias neoplasias acometem com mais frequência animais de determinadas raças, idade ou sexo, e esse conhecimento normalmente auxilia no diagnóstico. Além disso, o histórico médico pregresso e recente são fatores importantes. O início e a duração de uma neoplasia, a taxa de crescimento tumoral, presença de outras tumefações, sinais de síndrome paraneoplásica e informações sobre tratamentos anteriores auxiliam a definir o diagnóstico e as opções de tratamento, bem como estabelecer as características comportamentais de uma neoplasia (FEITOSA, 2008; HOSKINS, 2008).

O exame físico completo do animal é útil para definir a gravidade da neoplasia e identificar doenças concomitantes que possam limitar o tratamento ou interferir na sobrevida. Características como tamanho, localização, capacidade de infiltração, presença ou ausência de ulcerações e necroses e avaliação de linfonodos são características importantes que devem ser avaliadas (HOSKINS, 2008).

As recomendações ao cliente são extremamente importantes e o aconselhamento apropriado deve incluir fatores como ouvir o cliente; estabelecer metas possíveis de tratamento; explicar os procedimentos; discutir riscos, benefícios e custos além de opinar de forma realista e imparcial quanto às opções de tratamento e prognóstico mais adequado. Deve-se ter muito cuidado para que não se recomende eutanásia prematuramente, encaminhando o animal ao especialista, quando necessário (GILSON, PAGE; GAMBLIN, 2008).

Até duas ou três décadas atrás, a cirurgia ainda era a principal forma de tratamento utilizada nos animais de estimação com neoplasia. Atualmente, os tumores irressecáveis ou aqueles metastáticos podem ser tratados com variado grau de sucesso, utilizando outras modalidades de terapias. Ao avaliar este tipo de paciente, o médico veterinário deve ter em mente que na maioria dos casos os proprietários optam por tratar seus animais, quando esta opção lhes é oferecida. Embora a eutanásia ainda permaneça uma escolha razoável em alguns casos de animais com neoplasias, deve-se sempre tentar investigar outras opções de tratamento. Dependendo do tipo de tumor, do seu comportamento biológico e do estadiamento clínico, o profissional deve recomendar uma ou mais opções de tratamento.

Além dos fatores relacionados ao tumor, muitos outros fatores influenciam na escolha do tratamento ideal e neles estão incluídos os fatores relacionados ao paciente, ao proprietário e ao tratamento (HOSKINS, 2008).

O fator mais importante relacionado ao paciente que deve ser considerado é o estado de saúde geral e a atividade ou desempenho do animal. Os fatores relacionados ao paciente devem ser abordados antes de se instituir o tratamento específico do câncer. Os fatores relacionados ao proprietário exercem um importante papel na determinação do tratamento que será utilizado nos pequenos animais com câncer. Deve-se permitir que o proprietário participe do tratamento de seus animais de estimação, quando são dadas tarefas para serem realizadas em casa, eles normalmente assumem a responsabilidade e tornam-se bastante cooperativos. É também importante que o clínico esteja disponível para esclarecer qualquer dúvida do proprietário e que exponha todas as opções de tratamento, enfatizando os prós e contras de cada uma delas, como os efeitos benéficos e o potencial para efeitos adversos de cada tratamento. Outro fator muito importante relacionado ao proprietário é o financeiro. Normalmente, o tratamento de um canino ou felino com neoplasia disseminada ou metastática tem alto valor financeiro, porém, muitas vezes este não é empecilho para alguns proprietários. Em outras palavras, todas as opções de tratamentos devem ser mencionadas ao cliente, independente do custo (HOSKINS, 2008).

O tratamento do paciente oncológico pode ser paliativo ou curativo. Baseando-se na escassez de informação em relação a alguns tipos de tumor e tratamentos, é possível que esses efeitos se sobreponham algumas vezes. Todo esforço deve ser feito para erradicar toda célula cancerígena do organismo logo após o diagnóstico. Processos malignos não regredem espontaneamente, com raríssimas exceções. A cirurgia, a radioterapia e a hipertermia são tratamentos potencialmente curativos, enquanto a quimioterapia e a imunoterapia são geralmente paliativos. Quando não é possível obter-se a cura, os dois principais objetivos do tratamento devem ser induzir a remissão (regressão do tamanho do tumor) e manter uma boa qualidade de vida. O tratamento paliativo é normalmente bem aceito tanto pelos pequenos animais com câncer quanto por seus proprietários. A cirurgia paliativa também não deve ser esquecida. Por exemplo, em caninos com carcinomas mamários ulcerados e pequenas metástases pulmonares, antigamente recomendava-se eutanásia. Entretanto, hoje já se sabe que a realização de uma mastectomia ou nodulectomia (mesmo quando os proprietários recusam a quimioterapia) resulta normalmente em vários meses de sobrevida com qualidade até que uma lesão metastática finalmente cause comprometimento respiratório (COUTO, 2006).

### 3 CONCLUSÃO

Colangiocarcinomas são neoplasias hepáticas primárias com grande potencial metastático, sendo incomum em cães. Desta maneira, o diagnóstico precoce é difícil e, quando diagnosticado, normalmente os animais se encontram em estágios avançados da doença, o que torna o tratamento restrito na maioria das vezes e improvável de ser curativo. O uso de exames complementares de imagem, bioquímica sanguínea e biópsia hepática são de extrema importância, tanto para o diagnóstico quanto para o estadiamento desta neoplasia, direcionando as hipóteses terapêuticas, cirúrgicas, e o prognóstico do animal. A alta frequência de metástase e o grau de invasão dos colangiocarcinomas tornam a ressecção cirúrgica improvável de ser curativa na maior parte dos cães com este tipo de neoplasia. Sendo assim, os cuidados com um paciente oncológico portador de neoplasia hepática devem ser enfatizados ao proprietário e constantemente deve-se avaliar a condição clínica do animal. Além disso, o papel do Médico Veterinário diante de um paciente com neoplasia hepática não se restringe apenas em impedir o crescimento tumoral, mas proporcionar qualidade de vida ao animal e preparar o proprietário na tomada de decisões difíceis, como é o caso da eutanásia.

Ao estudar um pouco mais sobre este tipo de neoplasia, esperou-se obter um conhecimento maior sobre a forma de apresentação dos colangiocarcinomas, visando diagnosticá-lo em tempo de fazer uso da intervenção cirúrgica precoce, ampliando desta forma a sobrevida do paciente.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, I. W. **Cirurgia do aparelho digestivo**. São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://drisaacwalker.site.med.br/index.asp?PageName=Bi-F3psia-20Hep-E1tica>>. Acesso em: 11 nov. 2010.
- ARGYLE, D. J.; SABA, C. Gastrointestinal tumors. In: ARGYLE, D. J.; BRAARLEY, M. J.; TUREK, M. M. **Decision making in small animal oncology**. Ames: Blackwell, 2008. cap. 12, p. 217-238.
- BALKMAN, C. Hepatobiliary neoplasia in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 39, n. 3, p. 617-625, 2009.
- BJORLING, D. E. Fígado, sistema biliar e pâncreas: hepatectomia parcial e biopsia hepática. In: BOJRAB, M. J. **Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 1996. cap. 16, p. 276-280.
- BLEVINS, W. E. Ultrasonography for cancer diagnosis and monitoring. In: MORRISON, W. B. **Cancer in dogs and cats: medical and surgical management**. 2. ed. Baltimore: Teton New Media, 2002. cap. 15, p. 159-176.
- BRAGG, D. G. Imaging strategies for oncologic diagnosis and staging. In: BRAGG, D. G.; RUBIN, P.; YOUKER, J. E. **Oncologic Imaging**. Oxford: Pergamon Press, 1985. cap. 1, p. 13-21.
- BRUGMANN, B.; HIGGINBOTHAM, M. L. Liver, gall bladder, and non-endocrine pancreatic tumors. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer management in small animal practice**, Maryland Heights: Elsevier, 2010. cap. 22c, p. 259-264.
- BUNCH, S. E. Manifestações clínicas da doença hepatobiliar. In: NELSON, W. R.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 35, p. 455-465.
- BUSH, B. M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.
- CARLTON, W. W. **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. 672 p.
- CENTER, S. A. Fisiopatologia, diagnóstico laboratorial e afecções hepatobiliares. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. cap. 106 A, p. 1745-1816.
- CENTER, S. A. Diseases of the gallbladder and biliary tree. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 39, n. 3, p. 543-598, 2009.
- COUTO, C. G. Princípios do tratamento do câncer. In: **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 78, p. 1065-1067.

CRUZ, R. A. S. et al. Colangiocarcinoma em *Rhea americana alba* em cativeiro. In: ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO. Campo Grande, 2008. **Anais eletrônicos**. Campo Grande: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2008. Disponível em: <[http://www.ufmt.br/patologiavet/endivet2008/colangiocarcinoma\\_ema.pdf](http://www.ufmt.br/patologiavet/endivet2008/colangiocarcinoma_ema.pdf)>. Acesso em: 5 nov. 2010.

CULLEN, J. M.; POPP, J. A. Tumors of the liver and gall bladder. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Ames: Iowa State Press, 2002. cap. 9, p. 483-508.

DRUMOND, K. O. et al. Colangiocarcinoma em canino com metástase no baço: relato de caso. **PUBVET**, Londrina, v. 4, n. 15, ed. 120, art. 811, 2010.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária a arte do diagnóstico**: cães, gatos, equinos, ruminantes e silvestres. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. 735 p.

FILMAR, S.; GOMEL, V.; MCCOMB P. F. Operative laparoscopy versus open abdominal surgery: a comparative study on postoperative adhesion formation in the rat model. **Fertility and Sterility**, Birmingham, v. 48, n. 3, p. 486-489, 1987.

FOSSUM, T. W. Cirurgia hepática. In: **Cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. cap. 22, p. 451-475.

FROES, T. R. **Utilização da ultrassonografia em cães com suspeitas de neoplasias do sistema digestório**. 2004. 155 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

GILSON, S. D.; PAGE, R. L.; GAMBLIN, R. M. Princípios de oncologia. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 26, p. 288-296.

GODOY, S. N. et al. Principais processos neoplásicos encontrados em psitacídeos mantidos em cativeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 6, p. 445-451, jun. 2009.

GONZALES, J. R. M. Contribuição da ultra-sonografia e radiologia na avaliação diagnóstica da cavidade abdominal em pequenos animais. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 2, n. 10, p. 36-37, set./out. 1997.

GONZALES, J. R. M. **Emprego da ultrassonografia ambulatorial na abordagem diagnóstica de cães com abdome agudo. Estudo de casos**. 2002. 197 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

HAMMER, A. S.; SIKKEMA, D. A. Hepatic neoplasia in the dog and cat. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 419-435, 1995.

HOPPE, F.E. et al. A comparison of manual and automatic ultrasound-guided biopsy techniques. **Veterinary Radiology**, Philadelphia, v. 27, n. 4, p. 99-101, 1986.

HOSKINS, J. D. Câncer e suas terapias. In: **Geriatrics e gerontologia do cão e gato**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 6, p. 67-79.

JACOBS, T. O. M.; SNYDER, P. W. Mucinous cholangiocarcinoma in a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 43, n. 3, p. 168-172, 2007.

JHONSON, S. E.; SHERDING, R. G. Doenças do fígado e trato biliar. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 71, p. 765-829.

JHONSON, S. E. Afecções do fígado. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. cap. 106 B, p. 1817-1879.

JONES, T. M. Sistema digestivo. In: **Patologia veterinária**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2000. cap. 23, p. 1063-1130.

KLAUSNER, J. S.; HARDY, R. M. Trato digestivo, fígado e pâncreas. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998. cap. 154, p. 2463-2483.

LIEM, M. S. L.; GRAAF, Y. V. D.; STEENSEL, C. J. V. Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal-hernia repair. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 336, n. 22, p. 1541-1547, May 1997.

LOWSETH, L.A. et al. Detection of serum alpha-fetoprotein in dogs with hepatic tumors. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 199, n. 6, p. 735-741, 1991.

MAGNE, L. M. Gastrointestinal neoplasia. In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. **Kirk current veterinary small animal practice**. 13. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. p. 675-676.

MALM, C.; SAVASSI-ROCHA, P. R.; GHELLER, V. A. Ovário-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. Intra-operatório-I. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 56, n. 4, p. 457-466, 2004.

MARTIN, R. A. Fígado e sistema biliar: afecções e procedimentos cirúrgicos. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998. cap. 47, p. 781-798.

MORRISON, W. B. Primary cancers and cancer-like lesions of the liver, biliary epithelium, and exocrine pancreas. In: MORRISON, W. B. **Cancer in dogs and cats: medical and surgical management**. 2. ed. Baltimore: Teton New Media, 2002. cap. 37, p. 535-544.

NELSON, W. R.; COUTO, C. G. Testes diagnósticos para o sistema hepatobiliar. In: **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 36, p. 467-488.



NELSON, W. R.; COUTO, C. G. Doenças hepatobiliares no cão. In: **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 38, p. 507-525.

NYLAND, T. G. et al. Ultrasonography of the liver. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Small animal diagnostic ultrasound**. 2. ed. Philadelphia, 2002. cap. 6, p. 93-127.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. C.; LIEBERMAN, P. H. Canine hepatic neoplasm: a clinicopathologic study. **Veterinary Pathology**, Philadelphia, v. 17, n. 5, p. 553-564, 1980.

PATNAIK, A.K. et al. A morphological and immunocytochemical study of hepatic neoplasms in cats. **Veterinary Pathology**, Philadelphia, v. 29, n. 5, p. 405-415, 1992.

POPP, J. A. Tumors of the liver, gall bladder, and pancreas. In: MOULTON, J. E. **Tumours in domestic animals**. London: University of California Press, 1990. cap. 7, p. 436-457.

RAHAL, F.; INACIO, V. Treinamento em videocirurgia. In: COELHO, J. C. U.; MARCHESINI, J. B.; MALAFAIA, O. **Complicações da videocirurgia: da profilaxia ao tratamento**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1995. p. 11-16.

ROTHUIZEN, J.; TWEDT, D. C. Liver biopsy techniques. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 39, n. 3, p. 469-480, 2009.

THAMM, D. Hepatobiliary tumors. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. 3. ed. Philadelphia, 2001. cap. 18F, p. 327-334.

STROMBECK, D.R. Clinicopathologic features of primary and metastatic neoplastic disease of the liver in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 173, n. 3, p. 267-269, 1978.

TOSTES, R. A.; MARIN, B. L.; SANCHES, O. C. Neoplasias hepatobiliares em cães: estudo retrospectivo (1998-2003). **MEDVEP Revista Científica de Medicina Veterinária de Pequenos Animais**, Curitiba, v. 2, n. 7, p. 178-184, 2004.

TRIGO, F.J. et al. The pathology of liver tumors in the dog. **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 92, n. 1, p. 21-39, 1982.

WANG, K.Y. et al. Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990-2000). **Journal American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 224, n. 1, p. 75-78, 2004.

WHITELEY, M. B.; FENNEY, D. A.; WHITELEY, L. O. Ultrasonographic appearance of primary and metastatic canine hepatic tumors: a review of 48 cases. **Journal of the Ultrasound Medicine**, Philadelphia, v. 8, n. 11, p. 621-630, 1989.