

Hepatite infecciosa canina: 62 casos¹

Maria A. Inkelmann², Daniela B. Rozza², Rafael A. Fighera², Glaucia D. Kommers³,
Domingueta L. Graça³, Luiz F. Irigoyen³ e Claudio S.L. Barros^{3*}

ABSTRACT. Inkelmann M.A., Rozza D.B., Fighera R.A., Kommers G.D., Graça D.L., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2007. [**Infectious canine hepatitis: 62 cases.**] Hepatite infecciosa canina: 62 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 27(8):325-332. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil. E-mail: claudioslbarros@uol.com.br

Necropsy reports from 5,361 dogs necropsied over a 43-year period (1964-2006) were reviewed in search for cases of infectious canine hepatitis (ICH). Sixty two (1.2%) cases of the disease were found. Most of the 62 affected dogs (91.9%) were 2-year-old or less. Clinical signs were recorded in the necropsy files of 45 ICH affected dogs and included anorexia (55.6%), apathy (35.6%), diarrhea (35.6%) (often with blood [43.8%]), neurological signs (33.3%), vomiting (26.7%), petechiae and echymosis in the mucous membranes and/or skin (24.4%), hypothermia (20.0%), abdominal pain (15.6%), icterus (13.3%), enlargement and congestion of the tonsils (11.1%), fever (11.1%) and ascites (6.7%). The clinical courses lasted from few hours to 15 days. The most frequent necropsy findings included hepatic changes (87.1%), edematous, congested and hemorrhagic lymph nodes (51.6%), bloodstained fluid, clear fluid or whole blood in the abdominal cavity (35.5%), and petechial or paint-brush hemorrhages over the pleural (27.4%) and gastrointestinal (24.2%) serosal surfaces. In 12.9% of the cases there was a granularity to the intestinal serosa. Hemorrhages in the leptomeninges and in the substance of the brain were observed in 9.7% of the cases. Hepatic gross changes included moderately enlarged and more friable livers with marked lobular pattern, congestion and multifocal pale or hemorrhagic foci of necrosis. Films and strands of fibrin covered the hepatic surface in 20.4% of the cases and in 27.8% of the cases the gall bladder was thickened by edema. Zonal or randomly distributed multifocal hepatic necrosis (93.5%) associated with intranuclear inclusion bodies were the most consistent microscopic findings. Intranuclear inclusion bodies were found in the liver in every case and their detection was the criterium for confirmation of the diagnosis. The most significant microscopic extra-hepatic lesions included hemorrhages and intranuclear inclusion bodies in endothelial and reticuloendothelial cells of the renal glomeruli (50.0%) lymph nodes (47.8%), brain (27.8%), tonsils (25.0%) and spleen (10.0%).

INDEX TERMS: Liver diseases, viral diseases, infectious diseases, pathology, diseases of dogs, infectious canine hepatitis.

RESUMO. Os protocolos de necropsias realizadas em 5.361 cães durante um período de 43 anos (1964-2006) foram revisados em busca de casos de hepatite infecciosa canina (HIC) e sessenta e dois (1,2%) casos foram encontrados. A maioria dos

62 cães afetados tinha dois anos de idade ou menos (91,9%). Os sinais clínicos foram anotados nos protocolos de necropsia de 45 cães afetados por HIC e incluíam anorexia (55,6%), apatia (35,6%), diarreia (35,6%), freqüentemente com sangue (43,8% dos casos de diarreia), distúrbios neurológicos (33,3%), vômito (26,7%), petéquias e equimoses nas membranas mucosas e/ou pele (24,4%), hipotermia (20,0%), dor abdominal (15,6%), icterícia (13,3%), aumento de volume e congestão das tonsilas (11,1%), febre (11,1%) e ascite (6,7%). A duração do curso clínico variou de poucas horas a 15 dias. Os principais achados de necropsia incluíram alterações hepáticas (87,1%), linfonodos edematosos, congestos e hemorrágicos (51,6%), líquido sanguinolento, líquido claro ou sangue na cavidade abdominal

¹ Recebido em 8 de junho de 2007.

Aceito para publicação em 25 de junho de 2007.

Parte da tese de Mestrado do primeiro autor.

² Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), área de Concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), 97105-900 Santa Maria, RS, Brasil.

³ Depto Patologia, UFSM, 97105-900 Santa Maria, RS, Brasil. *Autor para correspondência: claudioslbarros@uol.com.br

(35,5%), víbices, sufusões e petéquias sobre a pleura visceral (27,4%) e superfície serosa das vísceras gastrintestinais (24,2%). Em 12,9% dos casos a serosa do intestino tinha aspecto granular. Hemorragias cerebrais nas leptomeninges e na substância do encéfalo foram observadas em 9,7% dos casos. As alterações hepáticas macroscópicas incluíam fígados moderadamente aumentados de volume, mais friáveis, com acentuação do padrão lobular, congestos e com múltiplos focos de necrose pálidos ou hemorrágicos. Películas e filamentos de fibrina cobriam a superfície hepática em 20,4% dos casos e em 27,8% dos casos a parede da vesícula biliar estava espessada por edema. Necrose hepática zonal ou aleatória (93,5% dos casos) associada a corpúsculos de inclusão intranucleares foi a lesão histológica mais regularmente encontrada. Os corpúsculos de inclusão intranucleares ocorreram no fígado em todos os casos e esse foi o critério para confirmação do diagnóstico. As lesões histológicas extra-hepáticas mais importantes incluíram hemorragias e corpúsculos de inclusão em células endoteliais do tufo glomerular renal (50,0%) dos linfonodos (47,8%), do encéfalo (27,8%), das tonsilas (25,0%) e do baço (10,0%).

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças do fígado, doenças virais, doenças infecciosas, patologia, doenças de cães, hepatite infecciosa canina.

INTRODUÇÃO

A hepatite infecciosa canina (HIC) é uma doença viral de cães e de outras espécies das famílias Canidae e Ursidae (Innes & Saunders 1962) causada por adenovírus canino 1 (CAV-1). Cães afetados apresentam febre (39,4-41,1°C), anorexia, latidos frequentes, dor abdominal, tonsilite, membranas mucosas pálidas e sinais clínicos de distúrbios neurológicos (Swango 1997, Kelly 1993, Greene 2006). A morte pode ocorrer de forma superaguda ou aguda (Pay 1950, Parry & Larin 1951, Larin 1958). Na forma aguda a evolução pode ser de apenas algumas horas e os sinais clínicos podem não ser percebidos. Formas subagudas, leves e inaparentes são também descritas (Parry & Larin 1951, Hodgman & Larin 1953). A taxa de letalidade varia entre 12% (Parry 1950) e 25% (Kelly 1993).

O diagnóstico clínico de HIC é difícil devido ao curso superagudo ou agudo da enfermidade e à pouca especificidade dos sinais clínicos. O objetivo deste trabalho é relatar a epidemiologia, os sinais clínicos, as lesões de necropsia e a histopatologia de 62 casos de HIC com a finalidade de orientar clínicos e patologistas no diagnóstico dessa doença. Este estudo faz parte de uma série que vem sendo desenvolvida em nosso laboratório com a finalidade de documentar as principais doenças que causam morte em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Os protocolos de necropsia realizadas em cães de janeiro de 1964 a dezembro de 2006, no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), foram revisados e dados referentes à idade e sexo foram anotados. Os cães foram distribuídos em três faixas etárias de acordo com esquemas de classificação de idade de cães publicados anteriormente (Hoskins 1993, Goldston &

Hoskins 1999): filhotes (até 1 ano de idade), adultos (de um a nove anos de idade) e idosos (dez anos de idade ou mais). Foram selecionados os protocolos de necropsia de todos os casos com o diagnóstico de hepatite infecciosa canina (HIC). Desses protocolos anotaram-se os seguintes dados: idade, sexo, evolução clínica, sinais clínicos, achados de necropsia e histopatologia. As preparações histológicas de fígado dos casos de HIC foram revisadas para confirmação do diagnóstico. O método definitivo para a inclusão de um caso como HIC foi a presença das inclusões intranucleares características em hepatócitos.

RESULTADOS

Epidemiologia

Nos arquivos do Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), correspondentes ao período entre janeiro de 1964 e dezembro de 2006 (43 anos), foram encontrados 5.361 protocolos de necropsia de cães. Desses, em 177 (3,3%) o sexo não foi informado. Dos 5.184 cães com sexo especificado nos protocolos, 2.928 (56,5%) eram machos e 2.256 (43,5%) eram fêmeas. Do total de 5.361 cães, 354 (6,6%) não tiveram suas idades anotadas nos protocolos. Dos 5.007 cães em que a idade foi informada, 1.893 (37,8%) foram incluídos como filhotes, 2.163 (43,2%) como adultos e 951 (19,0%) como idosos.

Dos 5.361 protocolos de necropsia de cães encontrados nesse período, 62 (1,2%) tinham o diagnóstico de hepatite infecciosa canina. Desses 62 cães, 38 (61,3%) eram machos e 24 (38,7%) eram fêmeas. Quarenta e cinco (72,6%) cães foram incluídos como filhotes e 17 (27,4%) como adultos. Dos 45 cães com HIC classificados como filhotes, 43 tinham idades que variavam entre um mês e um ano e dois tinham menos de um mês (ambos com nove dias de idade). Dos 17 cães incluídos como adultos, 12 tinham 1 ou 2 anos de idade; isso significa que 57 dos 62 (91,9%) cães que morreram em consequência de HIC tinham dois anos de idade ou menos. Dos cinco cães com mais de dois anos de idade, dois tinham quatro anos e outros três tinham seis, sete e oito anos de idade.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos não constavam dos protocolos de necropsia de 17 dos 62 cães com HIC. Os sinais clínicos descritos nos restantes 45 cães com HIC incluíam, em ordem decrescente de frequência (Fig.1), anorexia (25/45 [55,6%]), apatia (16/45 [35,6%]), diarreia (16/45 [35,6%]) (Fig.2), frequentemente com sangue (43,8% dos casos de diarreia), sinais neurológicos (15/45 [33,3%]), vômito (12/45 [26,7%]), petéquias e equimoses nas membranas mucosas e/ou pele (11/45 [24,4%]), hipotermia (9/45 [20,0%]), dor abdominal (7/45 [15,6%]), icterícia (6/45 [13,3%]), aumento de volume e congestão das tonsilas (5/45 [11,1%]), febre (5/45 [11,1%]) e ascite (3/45 [6,7%]). Em apenas um caso havia dados do painel bioquímico no protocolo de necropsia, indicando uma elevação na atividade sérica de alanina aminotransferase. Os sinais neurológicos que afetavam 15 dos 45 cães foram anotados e estão especificados no Quadro 1.

O curso clínico da doença variou de algumas horas a 15 dias, nos 45 casos em que essa informação estava disponível (Fig.3). Dos 13 cães com evolução clínica menor que um dia

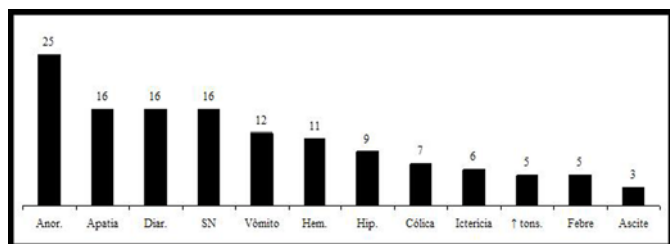


Fig.1. Sinais clínicos encontrados em 45 cães afetados por hepatite infecciosa canina. **SN**, sinais neurológicos; **Hem.**, hemorragias nas membranas mucosas e/ou pele; **Diar.**, diarreia; **Hip.**, hipotermia; **↑ tons.**; aumento de volume e hiperemia das tonsilas.

havia casos de evolução de seis horas (n=2), 12 horas (n=3) e em oito casos havia a anotação de “morte súbita”. Nesses oito casos, o proprietário não havia observado sinais clínicos e embora estivesse claro no histórico que os cães tiveram um curso clínico inferior a 24 horas, não era possível inferir a



Fig.2. Cão afetado por hepatite infecciosa canina com diarreia. Esse sinal clínico foi observado em cerca de um terço dos casos.

Quadro 1. Tipo do envolvimento do encéfalo em 25 cães com hepatite infecciosa canina

Protocolo	Sinal clínico neurológico	Alteração macroscópica no encéfalo	Alteração histológica no encéfalo
Vn-064-68	Dificuldade para caminhar, paralisia	Não observada	Encéfalo não coletado
Vn-076-68	Convulsões	Não observada	Encéfalo não coletado
Vn-067-72	Letargia, ataxia, convulsões	Não observada	Hemorragias perivasculares
Vn-089-73	Paralisia	Não observada	Hemorragias perivasculares
Vn-028-74	Convulsões	Não observada	Meningoencefalite não-purulenta
Vn-160-77	Sem sinais neurológicos	Não observada	INs ^a em células endoteliais, hemorragias perivasculares
Vn-103-78	Gritos, incoordenação, fraqueza nos membros pélvicos	Não observada	Sem alterações histológicas
Vn-180-82	Distúrbios da visão, dificuldade em beber água	Não observada	Necrose de células endoteliais, INs em células endoteliais, hemorragias perivasculares associadas a células inflamatórias
Vn-021-83	Incapacidade para andar, agressividade, reflexos podais diminuídos, miose	Não observada	Necrose de células endoteliais, INs em células endoteliais, hemorragias perivasculares
Vn-021-87	Fortes convulsões	Não observada	Marginação leucocitária em vênulas, necrose de células endoteliais
Vn-095-87	Sem sinais neurológicos	Petéquias no cerebelo	Encéfalo não coletado
Vn-209-89	Sem sinais neurológicos	Não observada	INs em células endoteliais, hemorragias perivasculares
Vn-228-92	Sem sinais neurológicos	Não observada	Necrose de células endoteliais, INs em células endoteliais, hemorragias perivasculares associadas a células inflamatórias
Vn-238-92	Convulsões	Não observada	Discretas hemorragias perivasculares, necrose de células endoteliais
Vn-101-94	Convulsões	Não observada	Sem alterações histológicas
Vn-252-96	Convulsões, sialorréia	Não observada	Encéfalo não coletado
Vn-067-97	Sem sinais neurológicos	Meninges com petéquias e sufusões. Hematoma no lobo occipital esquerdo	Encéfalo não coletado
Vn-090-97	Hiperestesia	Não observada	Encéfalo não coletado
Vn-180-97	“Sinais neurológicos”	Não observada	Sem alterações histológicas
Vn-241-02	Sem sinais neurológicos	Hemorragias no cerebelo	Meningite com fibrina, neutrófilos, macrófagos e hemorragias perivasculares no neurópilo e substância branca subcortical. INs em células endoteliais
Vn-305-05	Convulsões	Não observada	Necrose de células endoteliais, INs em célula endoteliais, hemorragias perivasculares
Vn-097-06	Sem sinais neurológicos	Não observada	Necrose de células endoteliais, INs em célula endoteliais, hemorragias perivasculares
Vn-098-06	Sem sinais neurológicos	Áreas multifocais de hemorragia	Necrose de células endoteliais, INs em célula endoteliais, hemorragias perivasculares
Vn-171-06	Sem sinais neurológicos	Áreas multifocais de hemorragia	Necrose de células endoteliais, INs em célula endoteliais, hemorragias perivasculares
Vn-173-06	Sem sinais neurológicos	Áreas multifocais de hemorragia	Hemorragias perivasculares

^aINs = inclusões intranucleares.

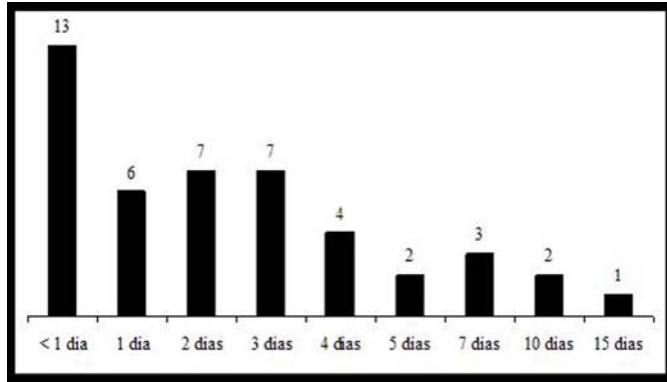


Fig.3. Distribuição da duração do curso clínico em 45 cães afetados por hepatite infecciosa canina.

evolução precisa da doença. Os 13 (28,9%) casos com evolução clínica até 24 horas foram considerados como super-agudos, os 26 (57,8%) casos com evolução de 1-5 dias foram considerados como agudos e os restantes seis (13,3%) casos com evolução de 7-15 dias foram considerados como subagudos.

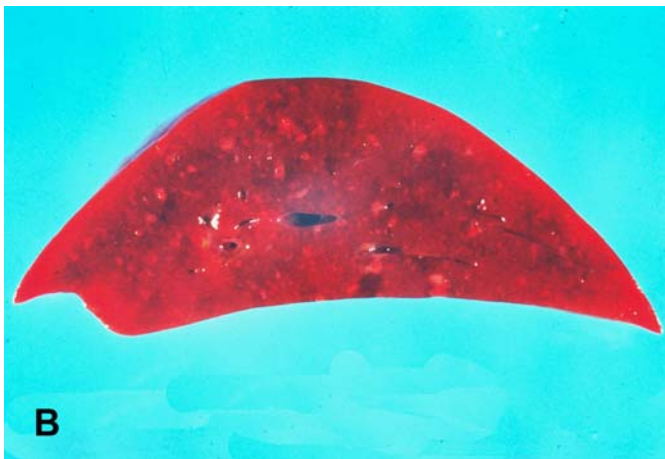
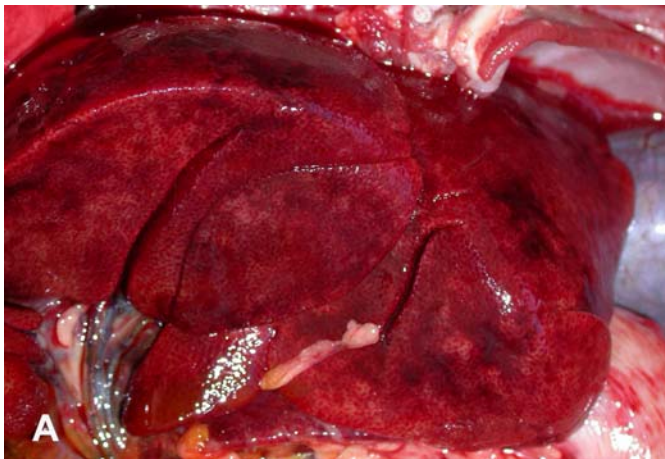


Fig.4. Aspecto macroscópico do fígado de cão afetado por hepatite infecciosa canina. **A.** O órgão está aumentado de volume e apresenta hemorragias irregulares na superfície capsular. **B.** Pontilhado claro na superfície de corte.

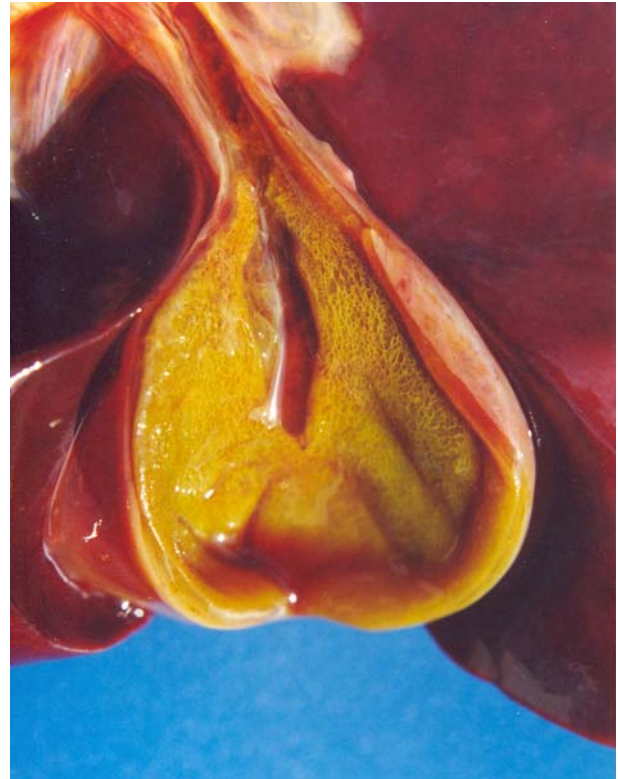


Fig.5. Edema da parede vesícula biliar como o observado aqui, ocorreu em 15 dos 62 cães afetados por hepatite infecciosa canina.

Achados de necropsia

Dos 62 protocolos de necropsia de cães com HIC, em oito casos (12,9%) não havia descrição do aspecto macroscópico do fígado. Em 39 dos 54 (72,2%) casos em que havia descrição de lesões hepáticas, o fígado foi descrito com o escuro, moderadamente aumentado de volume com áreas irregulares de hemorragia e pontilhado claro vistos na superfície natural e de corte (Fig.4). Em 13 desses 39 (33,3%) casos era mencionada acentuação do padrão lobular. Em 15 dos 54 casos (27,8%) casos o fígado foi descrito como mais claro, mais pálido ou amarelado e com pontilhado hemorrágico distribuído aleatoriamente pelo parênquima. Em cinco desses 15 (33,3%) casos havia infestação concomitante por *Ancylostoma caninum* e em seis (40,0%) havia icterícia. Na necropsia de 11 dos 54 (20,4%) cães havia uma película de fibrina depositada sobre a cápsula hepática, principalmente entre os lobos, causando aderências interlobares, mas também sobre a serosa de outras vísceras. Havia edema da parede da vesícula biliar (Fig.5) em 15 dos 54 (27,8%) casos em que foram descritas lesões hepáticas.

As lesões extra-hepáticas encontradas na necropsia dos 62 cães com HIC estão relacionadas no Quadro 2. Em 22 dos 62 (35,5%) casos, quantidades variáveis de líquido (10-700ml) foram observadas na cavidade abdominal. Em 10 desses casos o líquido era serossangüinolento e em 8 foi descrito como incolor ou amarelo-citrino. Esses 18 casos foram considerados como ascite. Em quatro casos, o líquido consistia de sangue total (hemoperitônio). Numa grande proporção dos casos (32/62 ou 51,6%) os linfonodos eram descritos como aumentados de vo-

lume e avermelhados. Ao corte eram macios e deixavam fluir abundante quantidade de líquido tingido de sangue; nesses casos, todos os linfonodos do cadáver estavam afetados, mas a lesão era mais proeminente nos linfonodos da cavidade abdo-

Quadro 2. Alterações extra-hepáticas encontradas na necropsia de 62 cães com hepatite infecciosa canina

Sistema	Alteração observada	Número de vezes observada (%)
Integumento e tecido subcutâneo	Mucosas anêmicas	13 (21,0)
	Mucosas ictéricas	6 (9,7)
	Hemorragias na pele	5 (8,1)
	Edema subcutâneo	5 (8,1)
	Petéquiias na mucosa oral	4 (6,4)
Cardiovascular	Equimoses e petéquiias subepicárdicas e subendocárdicas	12 (19,4)
Hemolinfopóético	Linfonodos aumentados de volume, congestos e edematosos	32 (51,6)
	Hemorragias/edema do timo	7 (11,3)
	Tonsilas aumentadas de volume e hiperêmicas	5 (8,1)
	Hemorragias na pleura visceral	17 (27,4)
Respiratório	Pulmões avermelhados, pesados e úmidos	7 (11,3)
	Hidrotórax	1 (1,6)
Digestivo	Intestino com mucosa avermelhada e sangue na luz	25 (40,3)
	Ascite	18 (29,0)
	Hemorragias na serosa do estômago, do intestino e de outras vísceras da cavidade abdominal	15 (24,2)
	Sangue no conteúdo gástrico	9 (14,5)
	Serosa intestinal de aspecto granular	8 (12,9)
	Avermelhamento da mucosa gástrica	4 (6,4)
	Edema intersticial de aspecto gelatinoso no pâncreas	4 (6,4)
	Hemoperitônio	4 (6,4)
	Invaginação do intestino delgado	1 (1,6)
	Urinário	Sangue na urina
Pontilhado vermelho multifocal no rim		1 (1,6)
Nervoso	Hemorragias no encéfalo	6 (9,7)



Fig. 6. Extensas áreas de hemorragia na pleura visceral de um cão afetado por hepatite infecciosa canina.

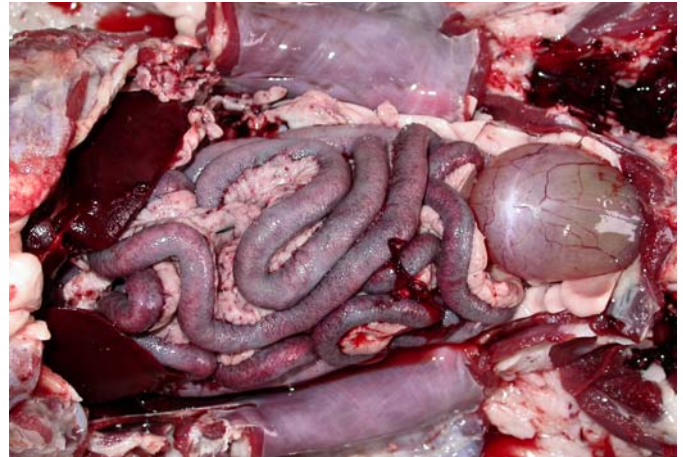


Fig. 7. A serosa tinha o aspecto granular como observado nesta figura em 8 das 62 necropsias de cães afetados por hepatite infecciosa canina.

Quadro 3. Órgãos coletados nas 62 necropsias de cães com hepatite infecciosa canina

Órgão	Número de necropsias em que foi coletado	% de vezes que foi coletado (sobre as 62 necropsias)
Fígado	62	100
Rim	46	74,2
Encéfalo	36	58,1
Pulmão	30	48,4
Intestino	23	37,1
Linfonodos	23	37,1
Coração	13	21,0
Baço	10	16,1
Estômago	9	14,5
Tonsila	8	12,9
Bexiga	7	11,3
Vesícula biliar	5	8,1
Timo	3	4,8
Pâncreas	3	4,8
Gânglio trigêmeo	2	3,2
Epidídimo	1	1,6
Próstata	1	1,6
Testículo	1	1,6

minal. Víbices, sufusões e petéquiias ocorriam na serosa de várias vísceras da cavidade torácica e abdominal, principalmente na pleura visceral (17/62 ou 27,4%) (Fig. 6) e na serosa do estômago e intestino (15/62 ou 24,2%). As hemorragias pleurais por vezes se estendem para o interior do parênquima e as hemorragias na serosa gástrica ocorriam principalmente na porção cranial da curvatura maior do estômago. A serosa do intestino tinha um aspecto caracteristicamente granular (Fig. 7) em oito (12,9%) casos e hemorragias foram observadas no encéfalo (Fig. 8) de seis cães (9,7%).

Achados histopatológicos

O número de órgãos avaliados histologicamente em cada caso variou consideravelmente, mas incluía o fígado em todos os casos (Quadro 3). A interpretação dos achados histopatológicos deve levar em conta a frequência com que determinado órgão foi avaliado. As principais alterações histológicas locali-

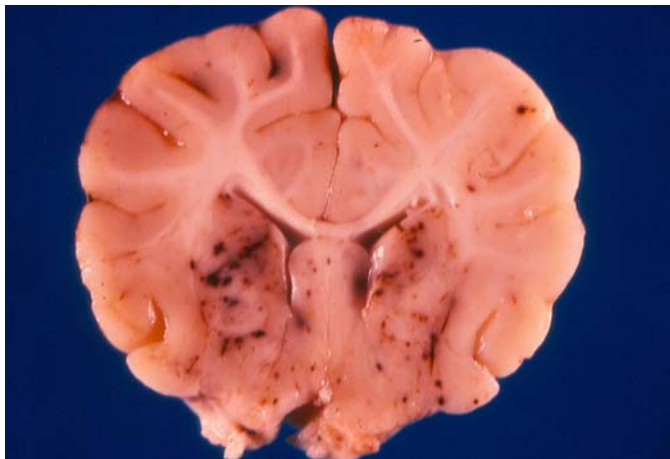


Fig. 8. Corte transversal, rostral ao quiasma óptico, no encéfalo de cão com hepatite infecciosa canina. Os núcleos caudato, septal, putame, globo pálido e a cápsula interna mostram hemorragias multifocais.

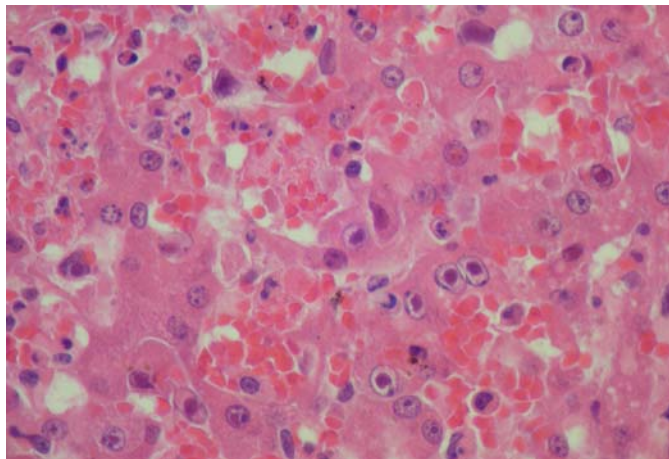


Fig. 9. Aspecto histológico do fígado de cão com hepatite infecciosa canina mostrando hepatócitos com inclusões intranucleares anfofilicas sólidas cercadas por halo claro e com marginação da cromatina nuclear contra a carioteca. As inclusões são cercadas por hepatócitos necróticos. HE, obj.40.

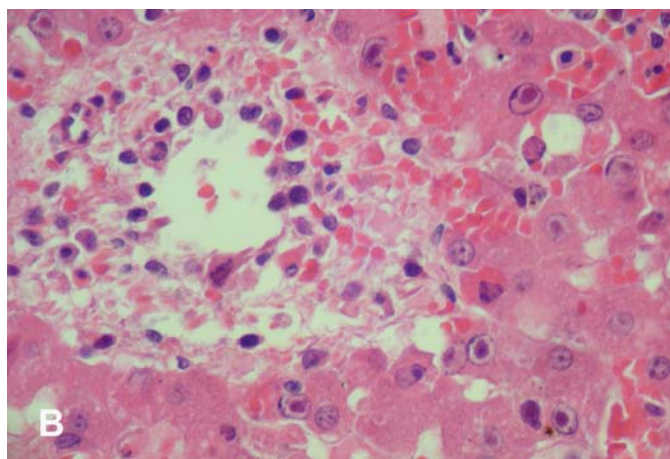
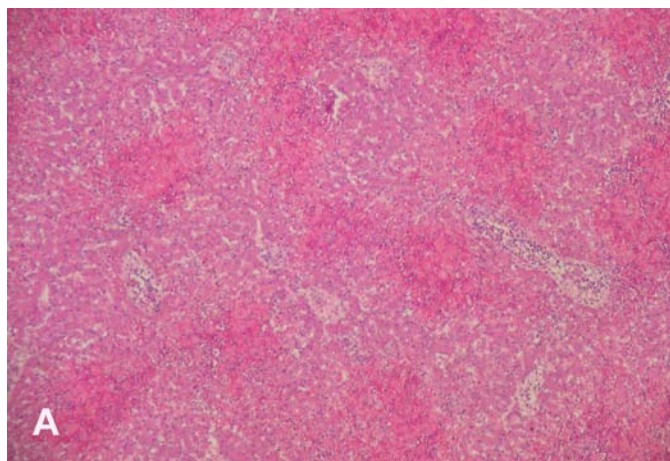


Fig. 10. Distribuição da necrose hepática zonal na hepatite infecciosa canina. **A.** Necrose centrolobular. HE, obj.20. **B.** Maior aumento da lesão em A, mostrando edema e infiltrado inflamatório ao redor da veia centrolobular. Várias inclusões intranucleares anfofilicas características da infecção por adenovírus canino 1 podem ser vistas em hepatócitos ao redor da veia centrolobular. HE, obj.40.

zavam-se no fígado. Em todos os casos havia inclusões intranucleares (INs) em hepatócitos, células de Kuppfer ou células endoteliais do revestimento dos sinusóides. Essas INs eram basofílicas ou anfofilicas; algumas delas preenchiam todo o núcleo, mas a maioria apresentava um halo claro entre a inclusão e o limite da carioteca (Fig. 9). Em 58 (93,5%) casos havia necrose hepática (Fig. 10), associada a hemorragia em 27 (46,6%) casos e a infiltrado inflamatório misto nos espaços porta em oito (13,8%) casos. A necrose tinha distribuição centrolobular em 41 (70,7%) casos e aleatória em 17 (29,3%) casos. As INs eram geralmente observadas em células da periferia dos focos de necrose. Em quatro (6,4%) casos não se observou necrose hepática; nesses, a principal alteração, além das INs, era congestão, mais acentuada no centro do lóbulo. Não foram observadas diferenças quando se compararam as alterações histológicas hepáticas de cães com evolução clínica superaguda, aguda e subaguda. As alterações histológicas encontradas no encéfalo estão relacionadas no Quadro 1 e consistiam de hemorragia (14/36 ou 38,9%), em geral perivasculares, e/ou necrose das células endoteliais (9/36 ou 25,0%) associadas a INs anfofilicas no núcleo de células endoteliais (10/36 ou 27,8%). Nos linfonodos havia dilatação dos seios subcapsulares e medulares, com hiperplasia de células reticuloendoteliais, intensa eritrofagocitose, presença de grande quantidade de eritrócitos e infiltrado inflamatório misto. Em 11 (47,8%) desses casos foram observadas INs em células endoteliais. Em dois casos havia glomerulonefrite aguda, mas INs desacompanhadas de outras alterações histológicas foram observadas no tufo glomerular de 50% dos rins examinados. No baço e nas tonsilas as inclusões ocorriam também em células endoteliais em 10,0% e 25,0% dos casos em que esses órgãos foram avaliados.

DISCUSSÃO

A forma fatal da hepatite infecciosa canina (HIC) é uma condição pouco comum, pois ocorreu em apenas 1,2% dos 5.361 cães necropsiados num período de 43 anos (1964-2006). Num

estudo que utilizou 817 amostras de soro de cães não-vacinados de Santa Maria, RS, 43% foram positivas para adenovírus canino (CAV) (Dezengrini et al. 2007). Embora o estudo não diferencie claramente entre as infecções por CAV-1 (Hepatite infecciosa canina) e CAV-2 (doença respiratória), é provável que a infecção por CAV-1, em nosso meio, seja muito mais freqüente que a doença clínica. Em geral, estima-se que apenas entre 12% (Parry 1950) e 25% (Kelly 1993) dos cães afetados morram, e que os restantes desenvolvam doença subclínica ou leve e se recuperem, mantendo níveis séricos de anticorpos.

A HIC demonstrou ser uma doença principalmente de animais jovens (até 2 anos) - o que é, em geral, reconhecido pela maioria dos autores (Larin 1953, Hodgman & Larin 1953, Swango 1997, Kelly 1993, Greene 2006) - embora em 5 dos 62 casos deste estudo, as idades fossem 3-8 anos. A doença tem um curso clínico em geral agudo ou superagudo e, menos freqüentemente, subagudo (até 15 dias), mas não foram observadas diferenças histológicas no fígado de cães que sucumbiram à HIC com evolução clínica superaguda, aguda ou subaguda. Na fase superaguda, alguns animais foram descritos como tendo "morte súbita", o que torna impossível a intervenção terapêutica e difícil o diagnóstico clínico nesses casos. Embora os sinais clínicos de HIC sejam pouco específicos e muitas vezes difíceis de serem observados devido ao curso superagudo, os achados de necropsia são suficientemente específicos para permitir um diagnóstico presuntivo razoavelmente acurado, quando associados à epidemiologia e aos sinais clínicos (Smith 1951, Swango 1997). O clínico deve suspeitar de HIC quando um cão com dois anos ou menos apresentar morte superaguda ou aguda (curso clínico com duração de algumas horas a sete dias) com sinais como dor abdominal, distúrbios neurológicos e hemorragias na pele e mucosas. Achados de necropsia como líquido sanguinolento com fibrina e coágulos de sangue na cavidade abdominal; linfonodos aumentados de volume, edematosos e hemorrágicos; edema da vesícula biliar e hemorragias disseminadas são evidências adicionais para o fortalecimento de um diagnóstico presuntivo.

Icterícia não é um achado freqüente na HIC (ocorreu em apenas 6 [13,3%] dos cães com HIC neste estudo) e era de intensidade leve. Achados semelhantes têm sido descritos (Parry 1950, Parry & Larin 1951, Hodgman & Larin 1953, Swango 1997, Kelly 1993). Assim, HIC não deve ser considerada como um diagnóstico provável em um cão com icterícia acentuada. A correlação errônea entre icterícia e hepatite infecciosa canina originou-se, provavelmente, do fato desse sinal clínico ser freqüente na hepatite infecciosa de pessoas, uma doença não relacionada à HIC.

O aspecto granular da serosa como o descrito em três cães com HIC neste estudo é geralmente interpretado como achado de necropsia característico de parvovirose. No entanto, essa alteração tem sido muitas vezes descrita associada à HIC por outros autores (Kelly 1993) e não deve ser interpretada como lesão exclusiva de parvovirose. Essa lesão tem sido explicada como resultante de reação de linfáticos superficiais da serosa (King & Lee 1983).

O critério de diagnóstico para HIC neste estudo foi a presença de inclusões intranucleares (INs) nos hepatócitos. A conclusão de que esse deve ser o critério definitivo para diagnóstico de HIC é reforçada pelo fato de que em um estudo retrospectivo com marcação imunoistoquímica no fígado de cães com diagnóstico de HIC, o único caso negativo foi o que havia sido diagnosticado na hematoxilina e eosina pela "presença de lesões típicas de HIC", mas, sem as INs características (Rakich et al. 1986). Essas inclusões têm sido descritas em um grande número de células além de hepatócitos e o tipo de célula que desenvolve a inclusão parece estar relacionado à via de inoculação (Kelly 1993). Elas ocorrem em células endoteliais e reticuloendoteliais (Kelly 1993, Cullen 2007). Neste estudo, os órgãos que apresentaram INs características da infecção por CAV-1 foram, em ordem decrescente de freqüência, fígado, rim, encéfalo, tonsilas, linfonodos e baço. É interessante lembrar que nos hepatócitos de cães ocorrem INs inespecíficas (Innes 1949) que têm sido confundidas com as inclusões de HIC (Smith 1951). As INs inespecíficas são fortemente acidofílicas, poliédricas e ocorrem em cães de meia-idade ou idosos e sem as outras alterações associadas à HIC (Innes 1949, Kelly 1993, Cullen 2007).

A ocorrência das hemorragias, inclusive no encéfalo, que é uma característica da doença, deve-se provavelmente a mais de um fator, mas tem como base patogênica o tropismo do vírus pelos endotélios, parênquima hepático (hepatócitos) e mesotélios (Kelly 1993, Greene 2006). Originalmente era aceito que a tendência disseminada à hemorragia devia-se à lesão direta ao endotélio (Kelly 1993) associada à incapacidade do fígado (lesão hepatocelular) em sintetizar os fatores da coagulação. Embora provavelmente isso tenha alguma participação, acredita-se que a coagulação intravascular disseminada (CID) seja o evento central na patogênese das lesões hemorrágicas (Cheville 2006). A maioria dos casos de CID nas doenças virais resulta da liberação de fatores procoagulantes do tecido necrótico. A perda do endotélio induzida pelo vírus expõe a matriz subendotelial ao ataque das plaquetas e as células endoteliais degeneradas são fonte de tromboplastina tecidual e de outros fatores procoagulantes. Defeitos da hemostasia que ocorrem na hepatite infecciosa canina incluem trombocitopenia, trombocitopatia, tempo de protrombina prolongado, atividade diminuída do fator VIII e aumento dos produtos de degradação de fibrina. O número reduzido de plaquetas reflete tanto o aumento no consumo (para reparar a lesão endotelial induzida pelo vírus) quanto dano direto causado pelo vírus nas plaquetas. Em consequência da lesão endotelial disseminada produzida pelo vírus, ocorre consumo excessivo de fatores da coagulação, o que favorece as hemorragias (Kelly 1993, Cheville 2006).

Embora seja geralmente aceito que os casos não-fatais de HIC apresentem recuperação total, estudos experimentais (Gocke et al. 1967, 1970) sugerem que cães recuperados podem apresentar lesão crônica de HIC. Em alguns estudos de lesões crônicas (fibrose hepática) espontâneas do fígado em cães, observou-se, por imunoistoquímica, a presença de antígenos de CAV-1 (Rakich et al. 1986). Alguns autores (Gocke et al. 1970, Rakich et al. 1986) sugerem, em razão disso, uma

participação do CAV-1 na gênese de lesões hepáticas crônicas em cães, como fibrose hepática e hepatite crônico-ativa, mas isso, em geral, não é aceito pela maioria dos pesquisadores.

O edema da córnea tem desenvolvimento tardio em casos de cães afetados por HIC e ocorre em animais convalescentes, usualmente entre 14-21 dias após a infecção. Resulta de edema inflamatório na íris, no aparelho ciliar, na própria da córnea e de abundante infiltrado inflamatório no ângulo de filtração (Carmichael 1964, 1965). Há evidências que a lesão ocular seja uma reação de hipersensibilidade tipo III (Kelly 1993). Em nenhum dos 42 cães com HIC deste estudo observou-se essa lesão, talvez pela evolução superaguda ou aguda da maioria dos casos.

REFERÊNCIAS

- Carmichael L.E. 1964. The pathogenesis of ocular lesions of infectious canine hepatitis I. Pathology and virological observations. *Pathol. Vet.* 1:73-95.
- Carmichael L.E. 1965. The pathogenesis of ocular lesions of infectious canine hepatitis II. Experimental ocular hypersensitivity produced by the virus. *Pathol. Vet.* 2:344-359.
- Cheville N.F. 2006. Introduction to Veterinary Pathology. 3rd ed. Blackwell, Ames. 370p.
- Cullen J.M. 2007. Liver, biliary system and exocrine pancreas, p.393-461. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th ed. Mosby Elsevier, St Louis. 1476p.
- Dezengrini R., Weiblen R. & Flores E.R. 2007. Soroprevalência das infecções por parvovírus, adenovírus, coronavírus canino e pelo vírus da cinomose em cães de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Ciência Rural, Santa Maria*, 37:183-189
- Gocke D.J., Morris T.Q. & Bradley S.R. 1970. Chronic hepatitis in the dog: the role of immune factors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 156:1700-1705.
- Gocke D.J., Preisig R., Morris T.Q., McKay D.G. & Bradley S.E. 1967. Experimental viral hepatitis in the dog. Production of persistent disease in partially immune animals. *J. Clin. Invest.* 46:1506-1517.
- Goldston R.T. & Hoskins J.D. 1999. Geriatria e Gerontologia em Cães e Gatos. Roca, São Paulo. 551p.
- Greene C.E. 2006. Infectious canine hepatitis and canine acidophil cell hepatitis, p.41-47. In: Idem (ed.), *Infectious Disease of the Dog and Cat*. 3rd ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 1387p.
- Hodgman S.F.J. & Larin N.M. 1953. Diagnosis of canine virus hepatitis (Rubarth's disease). *Vet. Rec.* 65:447-450.
- Hoskins J.D. 1993. *Pediatria Veterinária*. Manole, São Paulo. 605p.
- Innes J.R.M. & Saunders L.Z. 1962. *Comparative Neuropathology*. Academic Press, New York. 839p.
- Innes J.R.M. 1949. Inclusions and crytalline bodies. *Brit. Vet. J.* 105:99-107.
- Kelly W.R. 1993. The liver and biliary system, p.319-406. In: Jubb K.F.V., Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.), *Pathology of Domestic Animals*. Vol.2. 4th ed. Academic Press, San Diego. 747p.
- King J.M. & Lee R.C.T. 1983. *An Atlas of General Ppathology*. Pig Research Institute, Taiwan. 376p.
- Larin N.M. 1958. Epidemio1ogica1 studies of canine virus hepatitis (Rubarth's disease). *Vet. Rec.* 70:295-297.
- Parry H.B. & Larin N.M. 1951. The natural history of virus hepatitis of dogs (Rubarth's disease). *Vet. Rec.* 63:833-847.
- Parry H.B. 1950. Viral hepatitis of dogs (Rubarth's disease). 1. Clinical and pathological observations on a spontaneous epidemic. *Vet. Rec.* 62:559-565.
- Pay T.W.F. 1950. Infectious canine hepatitis (*Hepatitis contagiosa canis* [Rubarth]). *Vet. Rec.* 62:551-558.
- Rakich P.M., Prasse K.W., Lukert P.D. & Cornelius L.M. 1986. Immunohistochemical detection of canine adenovirus in paraffin sections of liver. *Vet. Pathol.* 23:478-484.
- Smith D.L.T. 1951. Observations on infectious canine hepatitis. *Am. J. Vet. Res.* 12:38-43.
- Swango L.J. 1997. Moléstias virais caninas, p.573-588. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (ed.), *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. Manole, São Paulo. 3020p.