



Universidade Federal do
Recôncavo da Bahia

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS**

ANA PAULA ABREU MENDONÇA

**ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR (CHC) EM VACA: RELATO DE CASO**

CRUZ DAS ALMAS – BA

Janeiro, 2017

ANA PAULA ABREU MENDONÇA

**ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR (CHC) EM VACA: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientador: Prof. Dr. Joselito Nunes Costa

CRUZ DAS ALMAS – BA

Janeiro/ 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ANA PAULA ABREU MENDONÇA


ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DO CARCINOMA HEPATOCELULAR
(CHC) EM VACA: RELATO DE CASO



Prof. DSc. Joselito Nunes Costa
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



DSc. Carmo Emanuel Almeida Biscarde
Universidade Federal da Bahia



MSc. Suélen Dias Silva dos Reis
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, 27 de janeiro de 2017.

AGRADECIMENTOS

Á Deus por sua infinita misericórdia, por ter me dado força e sabedoria. Obrigada por permitir eu chegar até aqui.

Aos meus pais José Paulo e Sueli, pelo amor gratuito e descabido, por serem meus exemplos de pessoas, por terem me ensinado que com fé, força de vontade e perseverança tudo é possível, enfim, por tudo na vida.

Aos meus irmãos Paulo Roberto e Luiz Alberto, pelo carinho, colaboração e paciência. Obrigada Paulinho por sua fé em mim, mesmo quando eu não tinha.

As minhas tias Carminha e Margarida, e á minha avó Vandete pelo carinho, amor e apoio incondicional.

Ao meu avô Sinfrônio por ter me presenteado com meu primeiro estetoscópio, pela crença e confiança sem fim (*in memória*).

Ao meu querido mestre Carmo que foi meu pai na graduação, e hoje é o meu exemplo de profissional.

As curicas Stefany e Thalita pela amizade e companheirismo incalculável.

Ao meu querido orientador Joselito, pela oportunidade que me foi dada e por sempre estar ao meu lado.

Ao meu querido “desorientador” Alexandre pelos conselhos sinceros, pelos “helps” incontáveis, e por além de ser um excelente professor, se mostrar um bom amigo.

Ao meu professor de consideração João, pelas oportunidades e orientações.

Á Lorena e a Cintia, pela amizade inesperada e por terem sido meu apoio nessa reta final. Obrigada por aturarem meus dramas, que não foram poucos.

Á professora Veridiana pelas conversas e conselhos.

Ao pessoal do Hospital Universitário Veterinário e da Fazenda Experimental da UFRB pelo carinho, apoio, amizade e ensinamentos sem fim. Sou grata pela família que fiz na Clínica de Grandes.

Á todos profissionais que cederam seu tempo para compartilhar um pouco de seu conhecimento e experiência.

Aos mestres que dedicaram sua carreira ao ensino.

A todos que acreditaram e torceram por mim, e que ao decorrer desse percurso me mostraram o melhor caminho a seguir. Meu muito OBRIGADA!!!

Resumo

O fígado é o maior órgão interno do corpo com diversas funções, e por ser considerado o guardião da homeostase, está vulnerável a variadas desordens, e comumente envolvido em metástases de outros órgãos. Embora as doenças hepáticas secundárias sejam as mais comuns, o Carcinoma Hepatocelular (CHC), é o quinto tumor mais comum nos homens e o terceiro nas mulheres de todo o mundo. Essa neoplasia maligna é de rara ocorrência nos animais de produção, com relatos em equinos, caprinos, ovinos e bovinos, sendo os ruminantes as espécies mais acometidas. O objetivo deste trabalho consiste em relatar um caso clínico de Carcinoma Hepatocelular em bovino atendido no Hospital Universitário de Medicina Veterinária (HUMV) da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia – Cruz das Almas, Ba, com histórico de emagrecimento progressivo e edema de barbela. O animal foi submetido a exame clínico completo e exames complementares, os quais indicaram um provável envolvimento hepático ou renal. O tratamento terapêutico instituído não obteve sucesso, e o animal morreu ao término de uma laparotomia exploratória onde se confirmou uma disfunção hepática. Na necropsia foi observado uma massa focalmente extensa e múltiplos nódulos de vários tamanhos no fígado, linfonodos e pulmão. Na microscopia, esses nódulos observados evidenciaram massas tumorais formadas por células semelhantes à hepatócitos, dispostas em forma de cordões ou em aglomerados. Assim, a necropsia e a histopatologia permitiram confirmar o diagnóstico de CHC. Não foi possível determinar a etiologia da neoplasia nesse caso, contudo, não se deve descartar a possibilidade de aflatoxicose como indutores do CHC. O provável envolvimento de aflatoxinas deve-se ao fato do milho fazer parte da dieta fornecida para o bovino, e esse tipo grão permitir o crescimento de fungos e suas toxinas.

Palavras chave: Neoplasia hepática, bovino, hepatopatia.

Abstract

The liver is the largest internal organ of the body with various functions, and for being considered the guardian of homeostasis, is vulnerable to varied disorders, and commonly involved in metastases of other organs. Although secondary liver diseases are common, hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common tumor in men and the third most common tumor in women worldwide. This malignant neoplasm is rare occurrence in production animals, with reports in horses, goats, sheep and cattle, and ruminants are the most affected species. The objective of this work is report a clinic case of Hepatocellular Carcinoma in cow attended at the University Hospital of Veterinary Medicine (HUMV) of the Federal University of Recôncavo da Bahia - Cruz das Almas, Ba, with a historic of progressive weight loss and dewlap edema. The animal underwent a complete clinical examination and complementary tests, which indicated a probable hepatic or renal involvement. The therapeutic treatment was not successful, and the animal died at the end of an exploratory laparotomy where hepatic dysfunction was confirmed. Necropsy revealed a focally extensive mass and multiple nodules of various sizes in the liver, lymph nodes and lung. In microscopy, these observed nodules showed tumor masses formed by cells similar to hepatocytes, arranged in the form of strands or in agglomerates. Thus, necropsy and histopathology confirmed the diagnosis of CHC. It was not possible to determine the etiology of the neoplasia in this case, however, the effect of aflatoxicose as inducers of HCC should not be ruled out. The probable involvement of aflatoxins is due to the fact that maize is part of the diet provided to the bovine, and this grain type allows the growth of fungi and their toxins

Key words: Hepatic neoplasm, bovine, hepatopathy.

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1 - Desenho esquemático que ilustra os lóbulos hepáticos do fígado	17
Fig. 2 - Fotomicrografia do fígado	18
Fig. 3 - Desenho esquemático que ilustra as zonas do ácino	19
Fig. 4 - Adenoma hepatocelular em cão	24
Fig. 5 - Hiperplasia nodular no fígado de um cão	25
Fig. 6 - Esquema que exemplifica o mecanismo de ação das aflatoxinas.....	32
Fig. 7 - Aspectos macroscópicos do fígado humano com CHC.....	36
Fig. 8 - Aparência histológica dos tipos de CHC	37
Fig. 9 - Carcinoma hepatocelular trabecular de um cão.....	37
Fig. 10 - Vaca apresentando emagrecimento progressivo	42
Fig. 11 - Sinais evidenciados no exame clínico	43
Fig. 12 - Área de aderência entre a borda do fígado e a parede abdominal.....	45
Fig. 13 - Aparência macroscópica do fígado com Carcinoma hepatocelular	46
Fig. 14 - Aspecto macroscópico do fígado de bovino com Carcinoma hepatocelular após o corte	46
Fig. 15 - Microscopia do pulmão de bovino	47
Fig. 16 - Aspecto microscópico do fígado de bovino com CHC	48
Fig. 17 - Microscopia do fígado de bovino com CHC.....	48

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Nomenclatura das neoplasias	20
Tabela 2 - Comparação entre os tumores benignos e malignos	21
Tabela 3 – Neoplasias hepáticas	22
Tabela 4 – Espécies com CHC relatado	27

LISTA DE ABREVIATURAS

AFB – Aflatoxina

AFB1 – Aflatoxina B1

AFP - Alfa-feto proteína

CCD - Cromatografia de camada delgada

CHC - Carcinoma Hepatocelular

TNF - α – Fator de necrose tumoral

HE: Hematoxilina & Eosina

HUMV – Hospital Universitário de Medicina Veterinária

IL – Interleucina

GGT – Gama glutamiltransferase

GLDH - Glutamato desidrogenase

MEC – Matrix extracelular

UFRB – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

SDH - Sorbitol desidrogenase

TC – Tomografia computadorizada

USG – Ultrassonografia

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO GERAL	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 Aspectos gerais do fígado	15
3.2 Neoplasias	19
3.2.1 Conceito.....	19
3.2.2 Nomenclatura.....	20
3.2.3 Características	20
3.2.4 Tumores hepáticos primários em animais de produção.....	21
3.3 Carcinoma Hepatocelular	26
3.3.1 Etiologia.....	28
3.3.1.1 Fatores de Risco.....	29
3.3.1.2 Aflatoxinas	30
3.3.2 Aspectos clínicos	33
3.3.3 Anatomia patológica.....	34
3.3.4 Diagnóstico	38
3.3.5 Tratamento.....	39
4 MATERIAL E MÉTODOS	40
4.1 Local de Estudo	40
4.2 Exame clínico	41
4.3 Exames laboratoriais	41
4.4 Procedimento cirúrgico	41
4.3 Anatomia Patológica	41
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
ANEXO.....	60

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna mais frequente do fígado, sendo o quinto mais comum em homens e o sexto em mulheres em todo mundo. Apresenta uma elevada incidência que varia de acordo com a área geográfica, acometendo os homens três vezes mais que as mulheres (FERRELL; KAKAR, 2007).

Em animais pecuários, é rara a ocorrência de doenças primárias do fígado, com exceção daqueles casos resultantes de envenenamentos, ocorrendo com maior frequência as doenças hepáticas secundárias, seja como resultado de um processo mórbido generalizado, seja proveniente de outro órgão (RADOSTITS et al., 2007).

Os tumores hepatobiliares verdadeiros, ou seja, primários, são designados de acordo com a sua origem em tumor hepatocelular ou colangiocelular. Enquanto os hepatocelulares predominam em bovinos e ovinos, os colangiocelulares prevalecem nos pequenos animais, ambos de ocorrência rara nas demais espécies (KELLY, 1985).

Tanto os hepatocelulares, quanto os colangiocelulares são neoplasias epiteliais que diferem na célula alvo do tumor. No primeiro tipo de tumor, a célula atingida é o hepatócito, a unidade funcional básica do fígado, responsável por diversas funções vitais para a homeostase orgânica do animal e constitui a maior parte do fígado. Ao passo que no segundo tipo de tumor, a célula atingida chama-se colangiócito, a célula epitelial que reveste o canal biliar, regulando a secreção e excreção da bile (COELHO, 2002).

O CHC já foi relatado em diversas espécies domésticas, incluindo cães, gatos, porcos, galinhas e cavalos. Embora sua ocorrência seja incomum, essa neoplasia ocorre com maior frequência nos ruminantes, em particular nos ovinos (NOURANI; KARIMI, 2007). Na espécie bovina, os relatos são escassos, sendo a maioria oriunda de frigoríficos, não permitindo assim, muitos dados do CHC nessa espécie (BUNDZA; GREIG; DUKES, 1984; BETTINI; MARCATO, 1992).

Similar às demais doenças do fígado, o CHC cursa com uma sintomatologia inespecífica de emagrecimento progressivo, anorexia, e casos mais avançados hepatomegalia e ascite. Em algumas situações, pode-se não evidenciar nenhum sinal aparente de qualquer disfunção hepatobiliar no animal, o que dificulta mais a

realização de um diagnóstico com o animal ainda vivo, ou em estágio inicial (RADOSTITS et al., 2002; BRAUN et al., 2005; FERRELL; KAKAR, 2007; OHFUJI, 2015).

Como a neoplasia não cursa com sinais característicos, e muitas vezes, quando o animal começa a manifestar qualquer alteração orgânica, o tumor já se encontra em estado mais avançado, o possível sucesso do tratamento em pequenos animais e humanos, torna-se ameaçado. Além de algumas vezes apenas a excisão cirúrgica não ser mais indicada, os nódulos metastáticos presentes nos pulmões podem sofrer ruptura espontânea, e assim levar a morte do animal (CULLEN; STALKER, 2016).

Na maioria dos casos, essa neoplasia apresenta-se de forma solitária envolvendo todo o lobo hepático, tendo um maior relato de incidência no lobo hepático esquerdo. As massas são tipicamente friáveis, de coloração branco-amarelada, dividida em lobos por uma fina camada fibrosa (SERAKIDES; GUEDES, 2004). É frequente a ocorrência de metástases para linfonodos regionais e pulmões, tendo relato de metástase no baço em bovino (JEONG et al., 2005).

Atualmente existem diversos exames que auxiliam no diagnóstico precoce do CHC em humanos, tendo em vista que essa neoplasia é apontada como uma das principais causas de óbito por câncer na espécie humana (GOMES et al., 2013). Em animais domésticos, já existem descrição de alguns métodos eficientes que sugerem e confirmam uma disfunção hepática. Nos pequenos animais, é comum relatos de diagnóstico com o animal vivo, enquanto que a maioria dos casos em animais de produção, o diagnóstico só é realizado após a morte do animal, o que prejudica a eficiência da cadeia produtiva, em vista da presença de um animal magro com redução na produção leiteira no rebanho (PATNAIK et al., 1981; VALENTINE, 2004; SOUZA et al., 2013).

Os exames que auxiliam no diagnóstico do CHC são um hemograma, um bioquímico com dosagem sérica das enzimas hepáticas e bilirrubina, dosagem da alfa-fetoproteína, e os exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Entretanto, deve-se salientar que o diagnóstico final de CHC é obtido pelos aspectos anatomopatológicos, visto que outras disfunções hepáticas além do CHC podem ocasionar alterações nesses

exames (KITHIER et al., 1974; COAKLEY; SCHWARTZ, 2001; FERRELL; KAKAR, 2007; TESHIMA et al., 2013).

De acordo com o aspecto macroscópico que o carcinoma hepatocelular apresenta, este pode ser classificado como nodular, maciço ou difuso. É possível observar várias características que atribuem à malignidade do tumor, como ausência de pediculação, delimitação evidente do parênquima normal do alterado com áreas de hemorragia e necrose, invasão e disseminação vascular com frequentes metástases nos pulmões, onde uma ruptura espontânea pode levar o animal a óbito (CULLEN; STALKER, 2016).

Em relação à aparência microscópica, isto é, histológica, o carcinoma hepatocelular possui uma variação de formas de apresentação, que podem ser trabecular, sólido ou adenoide. Esse tipo de neoplasia apresenta células bem diferenciadas (CULLEN; POPP, 2002). Ao se tratar de neoplasias, o termo diferenciação refere-se à semelhança morfológica e funcional que as células neoplásicas apresentam com as células normais, ou seja, o grau de similaridade que a célula neoplásica preservou de seu antepassado no processo do desenvolvimento da neoplasia. Logo, quanto mais semelhante à célula neoplásica for da normal, mais diferenciada é a neoplasia. Algumas características como grau de diferenciação, taxa de crescimento, invasão local e capacidade de metástase, permitem classificar o tumor em benigno ou maligno. Com base nisso, o CHC é classificado com um tumor maligno primário do fígado. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

2 OBJETIVO GERAL

Relatar os aspectos clínicos, cirúrgicos e anatomopatológicos de um caso de Carcinoma Hepatocelular em bovino da raça Girolando atendido no Hospital Universitário de Medicina Veterinária (HUMV) da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia – Cruz das Almas, Ba.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Aspectos gerais do fígado

O fígado é considerado o maior órgão interno do corpo, pesando cerca de 1,5kg (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). Em todas as espécies, o fígado dos recém-nascidos apresenta uma maior relação peso do fígado e peso corpóreo, que tende a diminuir com o avanço da maturidade, correspondendo nos herbívoros adultos a cerca de 1% do peso corporal. O fígado apresenta uma superfície lisa capsular e um parênquima, composto por tecido friável de coloração castanho avermelhado dividido por fissuras em lobos (GETTY, 1986; CULLEN; STALKER, 2016) que variam em números a depender da espécie: nos ruminantes são quatro lobos, nos suínos e caninos são seis e nos equinos são cinco lobos (COELHO, 2002).

A cápsula de Glisson é a cápsula de tecido conjuntivo que recobre o fígado, e que proporciona meios para que os ramos da veia porta, artéria hepática, canais biliares e vasos linfáticos consigam percorrer todo o órgão (COELHO, 2002).

Em todas as espécies o fígado localiza-se entre o trato digestório e o restante do corpo, uma posição ideal para exercer seu crítico trabalho como guardião da homeostase. Em ruminantes, o fígado é deslocado mais para o lado direito da cavidade abdominal em virtude do rúmen, sendo mantido em sua topografia normal pela pressão de outras vísceras e por meio de ligamentos, em especial, os ligamentos coronário e falciforme, que fixam respectivamente o fígado ao diafragma e a parede abdominal (CULLEN; BROWN, 2013).

A consistência de um fígado saudável em todas as espécies domésticas é firme elástica, apresentando flexibilidade e capacidade de se adaptar *in situ* a seus arredores (GETTY, 1986).

O fígado apresenta uma rica vascularização, recebendo aproximadamente 25% do débito cardíaco. Esse suprimento sanguíneo é fornecido por uma dupla circulação eferente: a artéria hepática e a veia porta, a qual entra no espaço porta. A veia porta é responsável por drenar todo o trato digestivo, bem como o baço e o pâncreas, fornecendo cerca de 70-80% do sangue total que chega ao fígado. O adequado desempenho do sistema porta hepático é essencial para um bom desempenho do organismo, tendo em vista que é devido ao fluxo sanguíneo da veia

porta que ocorre uma rápida depuração de nutrientes, xenobióticos e microorganismos potencialmente imunogênicos que chegam ao trato gastrointestinal. A circulação aferente é composta pelas veias hepáticas, que desembocam na veia cava caudal (CULLEN; STALKER, 2016).

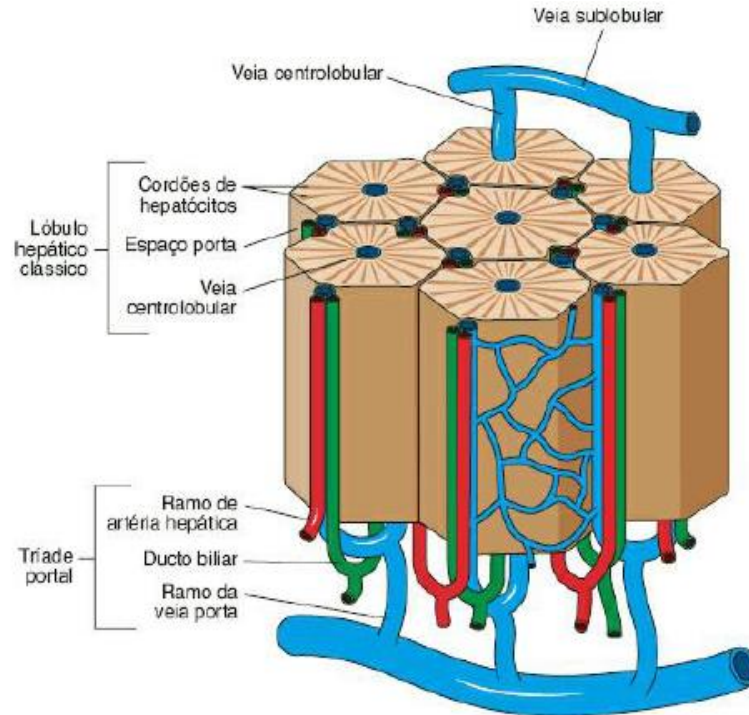
A célula hepática ou hepatócito é a unidade funcional do fígado, constituindo aproximadamente 80% da massa hepática. Essas células estão organizadas na forma de monocamada em placas dispostas radialmente, apresentando entre si os sinusóides (células endoteliais). Em conjunto, esse arranjo forma uma estrutura hexagonal de 1- 2mm denominado de lóbulo hepático, o componente estrutural básico do fígado. A separação dos sinusóides e do hepatócito é feita por uma lâmina basal descontínua e pelo Espaço de Disse, que nada mais é do que um espaço subendotelial que contém uma matriz extracelular (MEC), fibras de colágeno, nervos e células de Ito. Os sinusóides apresentam células de Kupffer (macrófagos no fígado) fixados em suas paredes e fenestrações em sua morfologia, com poros de diâmetro de 100 nm que permite um controle de fluido, soluto e intercâmbio de partículas entre o sangue e o Espaço de Disse. Em decorrência de uma lesão hepática, a matriz se torna mais densa, menos permeável e os sinusóides perdem suas fenestrações, dificultado assim a troca (absorção e secreção) de substâncias importantes (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

O hepatócito é uma célula que contém diversas organelas, e que são responsáveis por efetuarem todas as funções químicas do fígado, sendo dependentes da relação hepatócito-sistema vascular-sistema de drenagem da bile. Essas variedades de funções incluem a síntese e secreção de proteínas plasmáticas (ex.: albumina), fatores de coagulação (ex.: protrombina), proteínas de fase aguda (ex.: fibrinogênio) e excreção da bilirrubina. Além disso, os hepatócitos armazenam nutrientes em forma de energia, modulam o metabolismo de lipídios, sintetizam ácidos biliares, secretam e absorvem a bile, e por fim, desintoxicam a grande maioria de xenobióticos (SERAKIDES; GUEDES, 2004).

O lóbulo hepático é representado como um hexágono (Fig. 1), onde no centro encontra-se uma veia central, denominada de vênula hepática terminal, que drena sangue dos sinusóides e desemboca na veia cava caudal; e nos ângulos, os chamados tratos portais (também chamado de tríade portal), regiões de tecido conjuntivo que contêm ductos biliares, vasos linfáticos, nervos e ramos da veia porta

e artéria hepática. O sangue arterial e o venoso se misturam nos sinusóides que percorrem no sentido da periferia a veia central. Logo, tem-se diferença de aporte sanguíneo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013;).

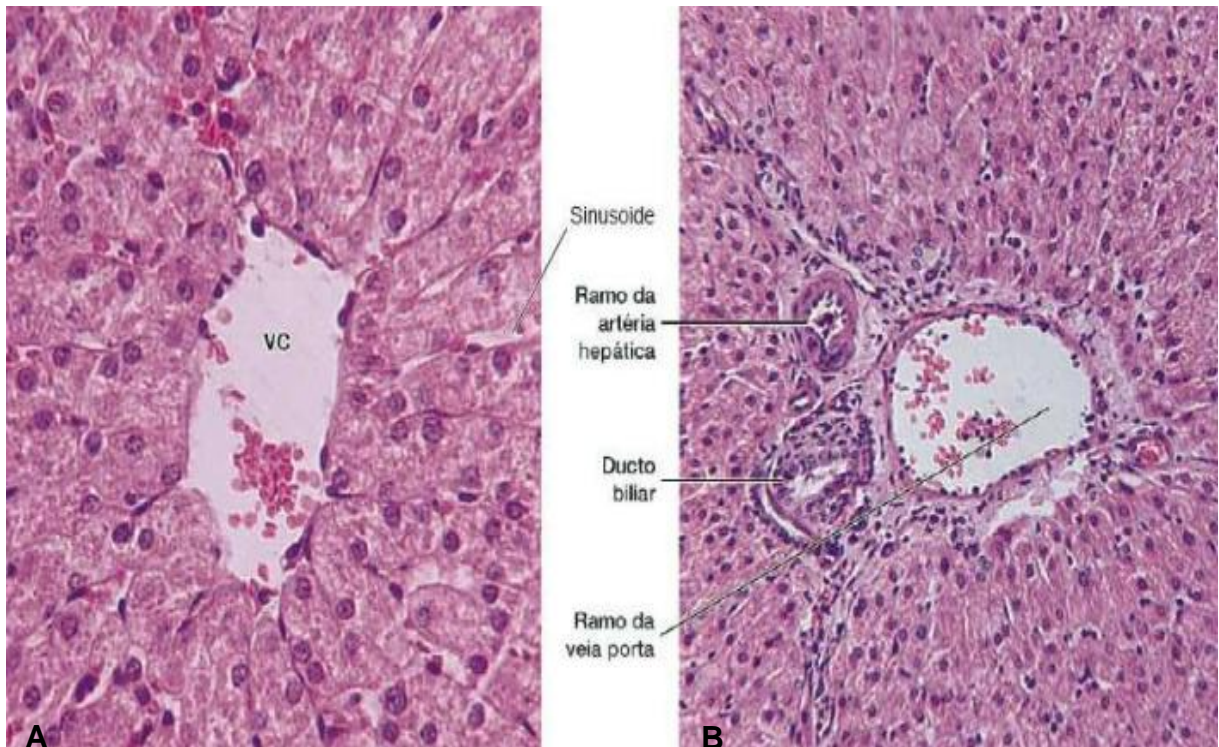
Fig.1 – Desenho esquemático que ilustra os lóbulos hepáticos do fígado



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO (2013) Adaptada de Bourne G: An Introduction to Functional Histology, Churchill, 1953.

A disposição normal dos componentes do fígado o atribui uma característica histológica própria, a qual permite diferenciá-las de alterações patológicas. O lóbulo hepático é composto por uma veia centro-lobular, responsável por drenar os canais sinusoidais; placas interconectantes de hepatócitos e a triade portal, esta composta por ramos da artéria hepática e da veia porta, e ducto biliar (Fig. 2), sendo que cada triade é circundada por uma pequena camada de tecido conjuntivo. É possível identificar algumas zonas nos hepatócitos: centro-lobular, periportal e média. A zona centro-lobular é a zona mais distante do suprimento sanguíneo arterial, composta por hepatócitos que circundam a veia centro-lobular. Enquanto que a zona periportal situa-se na periferia do lóbulo, estando estreitamente relacionada com a triade portal, a zona média, como predispõe o nome, é a zona de hepatócitos entre as zonas centro-lobulares e periportais (SERAKIDES; GUEDES, 2004).

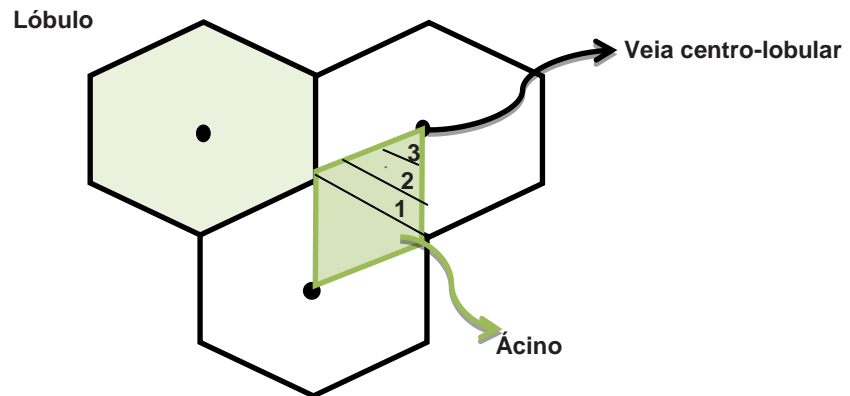
Fig. 2 – Fotomicrografia do fígado.



A. Veia central (VC). Observe as placas de hepatócitos limitando os espaços ocupados pelos capilares sinusoides. (Coloração: hematoxilina-eosina. Médio aumento.) (Imagem de M.F. Santos.)
B. Um espaço porta contendo ramo da artéria hepática, ramo da veia porta e ducto biliar, circundados por tecido conjuntivo. (Coloração: hematoxilina-eosina. Pequeno aumento.) (Imagem de M.F. Santos.)
 Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO (2013).

Outra interpretação da arquitetura do fígado é o conceito de ácino hepático. Esta descrição baseia-se no suprimento sanguíneo, e constitui-se por setores adjacentes de campos hexagonais vizinhos. A zona 1 é irrigada pelo sangue mais oxigenado e rico em nutrientes, reduzindo na zona 2 e alcançando o mínimo na zona 3 (COELHO, 2002). Observe na Figura 3, que no ácino a veia centro-lobular localiza-se na margem, diferindo do lóbulo.

Fig. 3 – Desenho esquemático que ilustra as zonas do ácino.



Observe três lóbulos hepáticos e a projeção esquemática de um ácino, com as três zonas (1. periportal, 2.zona média, 3. centro-lobular).

Fonte: SERAKIDES; GUEDES (2004).

O fígado por captar, transformar e acumular metabólitos, neutralizar e eliminar substâncias tóxicas, é suscetível a um leque de insultos, seja de origem metabólica, tóxica, microbiana ou circulatória (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Qualquer distúrbio que ocasione uma anemia pode culminar numa degeneração e necrose de alguma região do lóbulo hepático (CULLEN; BROWN, 2013).

3.2 Neoplasias

3.2.1 Conceito

O câncer, tumor ou neoplasia são sinônimos utilizados para descrever diversas desordens que desregulam o crescimento celular. Por definição, neoplasia é uma desordem genética ocasionada por mutações do DNA que pode ser de origem espontânea ou induzida por injúrias ambientais. Existem vários fatores com o poder de desenvolver uma neoplasia, dentre eles a exposição à luz ultravioleta solar e os vírus, como os da Hepatite A e B. Essas alterações genéticas são hereditárias, isto é, são repassadas para as células filhas durante sua multiplicação celular e que por meio da seleção darwiniana, conseguem em um dado período de tempo, dominar a população (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

“Os cânceres surgem da proliferação e disseminação descontroladas de clones de células transformadas” (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

3.2.2 Nomenclatura

Todas as neoplasias vão apresentar estroma e parênquima. Enquanto o parênquima contém as células neoplásicas, e assim dita o comportamento da neoplasia, o estroma constituído por tecido conjuntivo vascularizado, é responsável pela sustentação e o fornecimento sanguíneo para o crescimento dessas células. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). As neoplasias são classificadas de acordo com a origem (epitelial, mesenquimal ou embrionária) e comportamento (benigno ou maligno). Os tumores epiteliais e mesenquimais benignos são nomeados acrescentando o sufixo – “oma” ao tipo celular que origina o tumor, com exceção do melanoma que é tumor maligno. Aquelas neoplasias malignas que surgem em tecidos mesenquimais “sólidos” recebem o sufixo “sarcoma”, enquanto que as de origem epitelial recebem o sufixo “carcinoma” (Tabela 1). Em casos em que as células sanguíneas dão origem ao tumor, eles são chamados de leucemias ou linfomas, enquanto que de origem embrionária, recebem o nome de “teratoma” quando envolve mais de uma camada germinativa, “blastoma” quando provém de um tecido diferenciado e “mixatoma” de tecido indiferenciado (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; KUSEWIT, 2013).

Tabela 1 – Nomenclatura das neoplasias

Tecido de origem	Benigno	Maligno
Composição de célula parenquimatosa		
Tecido fibroso	Fibroma	Fibrossarcoma
Tecido cartilaginoso	Condroma	Condrossarcoma
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiossarcoma
Músculo liso	Leiomioma	Leiomiossarcoma
Músculo estriado	Rhabdomioma	Rhabdomiossarcoma
Epitélio renal	Adenoma de células renais	Carcinoma de células renais
Células hepáticas	Adenoma de células hepáticas	Carcinoma hepatocelular

Fonte: Adaptação de KUMAR; ABBAS; ASTER (2013).

3.2.3 Características

Algumas características indicam o comportamento do tumor, permitindo sua classificação em benigno e maligno, e assim, um provável prognóstico ao paciente com o câncer. Em geral, os tumores malignos apresentam grande capacidade de proliferação das células transformadas, isto é, as tumorais, e destas invadirem tecidos e órgãos vizinhos, e até metastatizarem para locais distantes (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). A tabela 2 resume as características que determinam o comportamento do câncer.

Tabela 2 – Comparação entre os tumores benignos e malignos

Característica	Benigno	Maligno
Diferenciação	Aparência bem diferenciada; Estrutura semelhante ao tecido de origem; Pouca ou nenhuma anaplasia;	Normalmente falta um pouco de diferenciação; Estrutura muitas vezes atípica; Grau variável de anaplasia;
Taxa de crescimento	Expansão lenta e progressiva; Raras figuras de mitose; Figuras de mitose aparentemente normais;	Crescimento lento á rápido; Taxa de crescimento errática; Figuras de mitose frequentemente numerosas; Figuras de mitose algumas vezes anormais;
Invasão local	Nenhuma invasão; Crescimento coeso e expansivo; Cápsula geralmente presente;	Invasão local; Crescimento infiltrativo; Normalmente sem cápsula;
Metástase	Sem metástase;	Metástases frequentes (critério definitivo para malignidade)

Fonte: KUSEWITT (2013).

3.2.4 Tumores hepáticos primários em animais de produção

Os tumores hepáticos podem ser primários ou secundários, sendo os primários aqueles em que as células hepáticas são as células transformadas, isto é, neoplásicas, enquanto que os secundários são originados por invasão de outras células. Como o fígado é vulnerável a diversas desordens por ser o guardião da

homeostase, ele está comumente envolvido em metástases de diversos órgãos, superando a prevalência de neoplasias primárias (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; CULLEN; BROWN, 2013).

Semelhante a qualquer outro órgão, as neoplasias do fígado podem ser epiteliais ou mesenquimais (tabela 3), com a maioria dos casos cursando sem nenhum sinal de disfunção hepática, o que dificulta o diagnóstico, sendo na maioria das vezes um achado no momento da inspeção *post mortem* ou necropsia (RADOSTITS et al.,2002).

Tabela 3 – Neoplasias hepáticas

Epitelial	Mesenquimal
Hiperplasia nodular	Hemangiossarcoma
Adenoma hepatocelular	Mielolipoma
Carcinoma hepatocelular	Outros sarcomas
Hepatoblastoma	
Colangioma	
Colangiocarcinoma	
Adenoma de vesícula biliar	
Carcinoma de vesícula biliar	
Carcinóide	

Fonte: CULLEN; POPP modificado (2002).

Embora as neoplasias hepáticas sejam mais comuns em bovinos, de forma geral, nos animais pecuários, o sistema tegumentar é o local mais frequente de tumores, tendo uma baixa frequência no fígado. Percorrendo as estatísticas de vários estudos, vamos verificar uma baixa prevalência de neoplasias hepáticas. CARVALHO et al. (2014) informaram que em 177 amostras de neoplasias, apenas 2 foram de fígado, isto é, 1,13%; TESSELE; BARROS (2016), 4,61% (3/65); LUCENA et al. (2011), 1,88% (11/586), sendo que apenas 7 das 11 neoplasias hepatobiliares apresentavam origem hepatocelular (1,19%), confirmando a baixa frequência do CHC em bovinos no Brasil.

WETTIMUNY (1969) evidenciou durante a inspeção de rotina, 22 tumores primários hepáticos de 24.169 bovinos abatidos, isto é, uma incidência de 0,9 por 1000, embasando aquilo que RADOSTITS et al. (2002) afirmaram acerca destes tumores não serem tão comuns, sendo mais frequentes os secundários, principalmente aqueles que envolvem lesões metastáticas de Linfossarcoma em bovinos. A pesquisa realizada por ANDERSON; SANDISON (1968) inicialmente com o objetivo de conhecer a incidência de linfossarcoma em bovinos, ovinos e suínos abatidos, evidenciou que os tumores hepáticos primários podem ser facilmente confundidos com lesões metastáticas, onde de 518 neoplasias, 74 eram de fígado (1,42%), um número considerável.

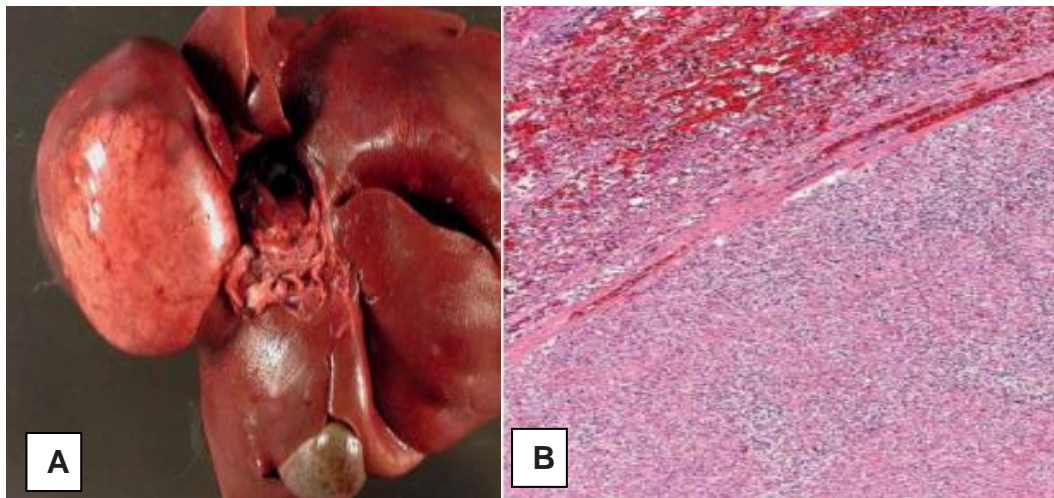
Um estudo recente por BARBOSA et al. (2013) com o objetivo de verificar a prevalência de tumores hepatobiliares em bovinos abatidos no Estado do Mato Grosso evidenciou um número elevado de neoplasias hepáticas (17,46%), isto é, 11 neoplasias hepatobiliares de 63 neoplasias diagnosticadas no período de um ano. A prevalência estimada nesse estudo foi de 0,00006% (60 neoplasias para cada 1.000.000 de bovinos abatidos), que significa que dos 186.405 bovinos abatidos, 63 tinham algum tumor hepatobiliar, uma prevalência considerada elevada, cerca de duas vezes superior a de dados europeus, como os de ANDERSON; SANDISON (1968) e outros dados brasileiros, como os de Lucena et al. (2011), que encontraram apenas 11 neoplasias hepatobiliares de 586 tumores estudados (1, 88%).

Os tumores epiteliais primários do fígado podem ser de origem hepatocelular ou colangiocelular, não sendo frequentes na maioria das espécies, constituindo menos que 1% de todas as neoplasias em pequenos animais, tendo uma maior prevalência em cães (CULLEN; STALKER, 2016). COELHO (2002) descreve quatro neoplasias primárias de fígado em animais domésticos: adenoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma e adenoma colangiocelular, sendo os três primeiros os tumores mais frequentes. Dentre os tumores hepatobiliares, o CHC é o que apresenta uma maior prevalência das neoplasias diagnosticadas em bovinos, fato comprovado por BARBOSA et al. (2013) onde de 11 neoplasias, 9 eram CHC (81,82%), 1 era adenoma e outro colangiocarcinoma.

O adenoma hepatocelular ou adenoma de Rokitansk é uma neoplasia benigna dos hepatócitos que embora possa acometer todas as espécies domésticas, em especial os caninos e bovinos, sua ocorrência não é tão comum (ANTUNES;

MARTINS, 1946). Frequentemente são solitários, nodulares, de aparência marrom-amarelados ou vermelho-escuros, alguns são pigmentados por bile com o resto do fígado não pigmentado, com diâmetro que varia de 2-8cm, mas que pode ultrapassar 15cm em alguns casos. São tipicamente esféricos, não encapsulados e bem definidos, com a demarcação evidenciada às vezes por uma cápsula de tecido conjuntivo (Fig.4). Os menores são projetados como nódulos suaves, enquanto alguns maiores apresentam-se lobados ou até mesmo pedunculados. Raramente apresentam necrose ou hemorragia, e nunca apresentam consistência mais firme que o parênquima normal, podendo apresentar depressões. Apresenta células bem diferenciadas, ou seja, não diferem claramente dos hepatócitos normais, as quais são dispostas em placas uniformes, e às vezes podem conter pequena quantidade de gordura. Em casos de adenomas em bovinos e ovinos, focos hematopoiéticos podem ser observados (ANTUNES; MARTINS, 1946; KELLY, 1985; CULLEN; BROWN, 2013; TESSELE; BARROS, 2016).

Fig. 4 – Adenoma hepatocelular em cão



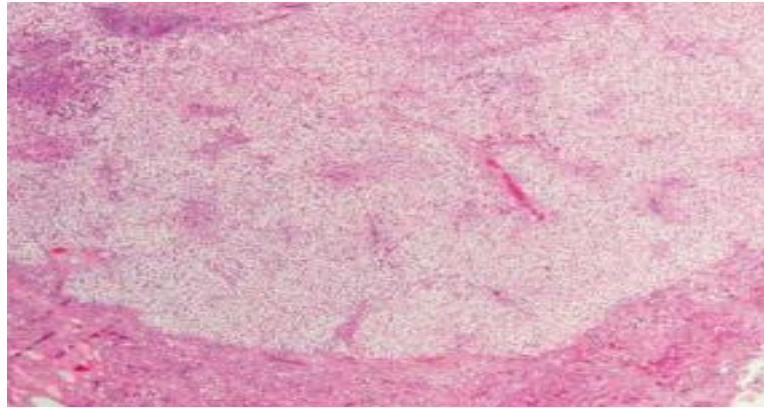
A. Aparência macroscópica: observar a massa solitária bem demarcada do parênquima adjacente, a superfície capsular bem como sua coloração. **B.** Aparência histológica: observar compressão do parênquima adjacente aparente e uma cápsula evidente neste local.

Fonte: CULLEN; STALKER (2016).

É necessário realizar o diagnóstico diferencial de adenoma hepatocelular de hiperplasias nodulares (Fig.5), o qual é realizado de forma subjetiva, considerando o fato de que enquanto os nódulos regenerativos desenvolvem-se em fígado lesado e que a arquitetura lobular hepática é preservada, no adenoma, o fígado não sofreu

injúria e histologicamente, é caracterizada pela ausência ou escassez da veia centrolobular e do trato portal (CULLEN; STALKER, 2016).

Fig. 5 – Hiperplasia nodular no fígado de um cão



Estes nódulos têm uma borda discreta com parênquima adjacente e frequentemente são vacuolizados.

Fonte: CULLEN; STALKER (2016).

O Carcinoma hepatocelular é um tumor maligno dos hepatócitos que tem pouca ocorrência nos animais domésticos, sendo os ovinos os animais frequentemente mais acometidos. Os nódulos evidenciados neste tipo de neoplasia comumente se apresentam de forma solitária, de coloração branca – amarelada e envolvem todo o lobo hepático, com frequente metástase para linfonodos e tecidos adjacentes (SERAKIDES; GUEDES, 2004). Embora esse tumor seja maligno, não existe uma clara diferenciação entre este e o adenoma. Existem algumas características de malignidade do CHC como ausência de demarcação ou pedunculção ou demarcação clara, coloração variada na superfície de corte produzida por áreas de hemorragia, necrose, gordura e pigmento biliar. Em bovinos, o CHC pode apresentar uma variação chamada de “schirrhous”, que tem uma aparência dura e branca. Ocasionalmente, o carcinoma penetra na cápsula e consegue implantar-se no peritônio, sendo que as metástases hematógenas ocorrem inicialmente nos pulmões (KELLY, 1985).

O diagnóstico diferencial entre as hiperplasias nodulares que acontecem em resposta a algum tipo de injúria e adenomas verdadeiros, bem como esses e o carcinoma é bastante delicado já que em certas situações, as características morfológicas não são bem delineadas. Logo, é necessário observar alguns critérios, como a presença ou ausência de invasão vascular, fato observado nos carcinomas

por estes serem bastante invasivos e ausentes nos adenomas (ANTUNES; MARTINS, 1946).

O colangiocarcinoma é a neoplasia maligna dos ductos biliares, e segundo COELHO (2002), correspondem 2/3 das neoplasias hepáticas em cães. Embora a prevalência da ocorrência seja maior nessa espécie, a frequência desse tumor em comparação a outros tipos de tumores, é baixa, fato comprovado por um estudo realizado na Bahia (SOUZA; PARAGUASSU; MOREIRA, 2001). Metástases são frequentes, sendo os pulmões, linfonodos abdominais e peritônio os sítios mais comuns. No estudo de TESSELE; BARROS (2016), metástases do colangiocarcinoma foram observadas nos pulmões.

Pode-se distinguir os tumores colangiocelulares dos hepatocelulares com base em algumas características, como multiplicidade, firmeza e cor esbranquiçada devido uma maior ou menor quantidade de estroma abundante. Usualmente, o colangiocarcinoma é diferenciado microscopicamente do adenocarcinoma por ser um produtor de ácinos, apresentar-se algumas vezes com formações papilosas, com células colunares ou cuboides, com citoplasma granular, núcleo pequeno e nucléolo não proeminente (KELLY, 1985).

3.3 Carcinoma Hepatocelular

O Carcinoma Hepatocelular é uma neoplasia maligna dos hepatócitos e que pode ocorrer em humanos e em todas as espécies (CULLEN; STALKER, 2016). A tabela 4 evidencia as espécies que possuem relatos de CHC.

Tabela 4 – Espécies com CHC relatado

Espécie/ Referência	
Primatas não humanos: ROMÃO et al., 2013.	Caninos: PATNAIK et al.,1981; BATISTA; DOMINGOS, 2008; FURIAN;MENEGETTI; MONTANHA, 2011; SOUZA, et al., 2013.
Equinos: PEREIRA et al., 2014.	Suínos: ANDERSON; SANDISON, 1968; BUNDZA; GREIG; DUKES, 1984.
Búfalos: SELVAM; SWAMY; VERMA, 2008.	Ovinos: ANDERSON; SANDISON, 1968; BUNDZA; GREIG; DUKES, 1984; GHOLAMI; HABLLOVARID; EZZI, 2006.
Aves: MENDONÇA, et al., 2006; KEMPER et al., 2013.	Bovinos: ANDERSON; SANDISON, 1968; WETTIMUNY, 1969; BUNDZA; GREIG; DUKES, 1984; MOTTA et al., 2004; JEONG et al., 2005; BRAUN et al., 2005; JOHNSON et al., 2008; DOUSTAR; JAVADI; NAZERI, 2011; BARBOSA et al., 2013; OHFUJI, 2015; TESELLE; BARROS, 2016.
Jaguatirica: MIRANDA et al., 2015.	Caprinos: LAIRMORE; KNIGHTS; DEMARTINI, 1987.

Fonte: Elaboração do autor.

Esta neoplasia conhecida de forma errônea como hepatoma, é bastante comum em humanos, representando cerca de 5,4% dos cânceres (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Em relação aos cânceres hepáticos primários, isto é, aqueles que têm origem no sistema hepatobiliar, o CHC representa cerca de 70-85%, constituindo o tumor hepático maligno mais comum no mundo. O restante é constituído pelo colangiocarcinoma (10-15%), um tumor também de origem epitelial, porém que acomete os colangiócitos, células dos canais biliares, e por tumores raros (5%) como angiossarcoma primário hepático, hemangioendotelioma epitelioide hepático, o hemangiopericitoma, ou o linfoma hepático primário (GOMES et al., 2013).

CULLEN; STALKER (2016) relatam que o CHC tem ocorrência rara em animais, e pode se apresentar de forma maciça, nodular ou difusa. A forma maciça é

mais comum em cães, e nessa espécie é relatada uma maior predisposição dos machos para o desenvolvimento da neoplasia, diferente das demais espécies que não apresentam predisposição de sexo, nem de raça. Embora o CHC possa ser observado em qualquer lobo hepático, o lobo lateral esquerdo é relatado como o mais comumente afetado, não estando ainda totalmente claro o porquê deste lobo ser o mais acometido (CULLEN; POPP, 2002)

3.3.1 Etiologia

O CHC, como já citado, nada mais é do que um tumor epitelial primário do fígado, isto é, um tumor cuja origem se encontra em células epiteliais, os hepatócitos. Sua gênese é comum a dos demais tumores e desenvolve-se quando ocorre uma mutação nos genes da célula e assim, esta se multiplica de forma desordenada. Existem diversas causas capazes de promover esse tipo de mutação, como os agentes virais da hepatite. Tendo em vista que os hepatócitos apresentam um alto poder de regeneração, uma hepatite crônica que apresenta um excesso de regeneração, é um fator predisponente para que ocorram erros na duplicação dos genes e assim desenvolva a neoplasia hepatobiliar (GOMES et al., 2013).

A etiologia do CHC em animais ainda não está totalmente elucidada (CULLEN; STALKER, 2016). Em humanos já é comprovado à associação de tumores hepatocelulares com alguns vírus como os da Hepatite B (VHB) e Hepatite C (VHC), algumas micotoxinas e drogas como anticoncepcionais e acetaminofeno, consumo de álcool e algumas desordens metabólicas como a hemocromatose (FERRELL; KAKAR, 2007; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Com exceção da associação ocasional de tumores hepáticos com certos vermes e o adenoma observado em bovinos com intoxicação crônica por pirrolizidina, os fatores que antecedem as doenças hepatobiliares em animais domésticos ainda não são totalmente reconhecidos (CULLEN; STALKER, 2016).

O CHC pode tanto ocorrer em animais mais velhos, quanto em bovinos com menos de 3 anos de idade, ovinos com menos de 1 ano e suínos com menos de 6 meses. E embora ainda não esteja totalmente elucidado, o CHC tem sido associado com carcinógenos, como aflatoxina e nitrosaminas, especialmente nos casos relatados em suínos (VALENTINE, 2004).

3.3.1.1 Fatores de risco

O maior fator de risco em humanos para o desenvolvimento do CHC, sem dúvida é a cirrose hepática, estando presente em aproximadamente 80% dos pacientes com CHC. Algumas infecções virais como as hepatites B e C são importantes fatores predisponentes para o aparecimento do carcinoma, sendo o VHB a principal causa de CHC no mundo, principalmente em regiões onde a incidência do carcinoma é elevada enquanto que o VHC é a principal na Europa e na América do Norte (FERRELL; KAKAR, 2007).

A infecção pelo VHB corresponde cerca de 2/3 dos casos de CHC, associado ou não a um processo cirrótico. A hepatite B comumente ocasiona uma cirrose compensatória que progride para um CHC. A hepatite C acarreta numa inflamação crônica que resulta em fibrose, e esta por sua vez, a depender do hospedeiro, do vírus e da pressão ambiental, podem progredir para uma cirrose hepática. O mecanismo carcinogênico do VHC ainda se encontra em estudo, embora seja reconhecido que ele consegue induzir mutações cromossômicas que transformam a proliferação dos hepatócitos (SCHÜTTE; BORNSCHEIN; MALFERTHEINER, 2009).

Outro fator envolvido na etiologia do CHC em humanos é o consumo crônico de álcool, tendo em vista que uma elevada ingestão diária resulta numa degeneração gordurosa de hepatócitos que pode progredir para uma fibrose, esta para uma cirrose e por fim desenvolver o carcinoma. Além dos fatores citados acima, outras desordens são correlacionadas com o CHC, como a ingestão de aflatoxinas, hemocromatose, esteatose hepática não alcoólica, diabetes mellitus, obesidade e deficiência de antitripsina-1 (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Segundo SERAKIDES; GUEDES (2004), a cirrose é definida como uma doença crônica que acomete o fígado caracterizado por fibrose e regeneração com distorção da arquitetura normal do órgão. A principal etiologia da cirrose em humanos, como citada anteriormente, é a ingestão crônica de álcool. Tendo em vista que os cães são os animais comumente afetados por esta patologia e que os mesmo não ingerem esse tipo de substância, é aceito que a dieta seja capaz de induzir a cirrose nos animais domésticos (COELHO, 2002). Conseguir determinar a etiologia da cirrose nos cães é uma tarefa árdua, que na maioria das vezes é falha. Diversas hepatopatias crônicas em cães podem desencadear a cirrose, como a

aflatoxicose crônica, terapia medicamentosa (anticonvulsivantes e outras drogas), lesão imunológica e hipóxia. Embora as causas possam ser distintas, o resultado final é igual: morte dos hepatócitos. E por sua vez, essa morte ocasiona processos de inflamação e regeneração que podem progredir para uma cirrose, que pode se complicar e desenvolver um carcinoma hepatocelular (SILVA, 2005).

3.3.1.2 Aflatoxinas

Já é bem relatado que sob condições favoráveis, algumas espécies de fungos são capazes de produzir toxinas, as quais podem ocasionar distúrbios graves tanto em humanos quanto em animais. (OLIVEIRA; GERMANO, 1997; FERREIRA, H. et al., 2006; LIU; WU, 2010; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Quando isso ocorre, é chamado de micotoxicose, e RADOSTITS et al. (2002) levanta a associação entre tumores hepáticos e micotoxina em animais de produção, em especial, a aflatoxicose.

A aflatoxicose nada mais é do que uma intoxicação resultante da ingestão de alimentos e rações contaminadas por aflatoxinas, substâncias produzidas por certas cepas de fungos quando estas encontram condições favoráveis. O *Aspergillus flavus* e *A. parasiticus* são os principais fungos envolvidos nos casos de micotoxicoses, sendo que são os seus metabólitos secundários, as aflatoxinas, as responsáveis por desencadearem o quadro clínico (SÃO PAULO, 2003), e este por sua vez, dependem do grau de contaminação do alimento, da quantidade de toxina ingerida e do estado nutricional do animal. Embora todos os animais sejam susceptíveis, os surtos ocorrem com maior frequência em suínos, ovinos e bovinos (RADOSTITS et al., 2002). A aflatoxicose é relatada em humanos, gatos, cães, roedores, aves, bovinos e búfalos, na qual existem diversos graus de susceptibilidade, e os bovinos e suínos apresentam média sensibilidade, necessitando de uma dose dez vezes maior que cães e gatos ($LD50 \leq 1\text{mg/kg}$) que são mais sensíveis, e os ovinos são considerados animais pouco sensíveis (PIEREZAN et al., 2010).

O estudo sobre as aflatoxinas ganhou força após um surto de mortalidade em perus jovens na Inglaterra resultante da ingestão de torta de amendoim procedente do Brasil e da África. Após a confirmação do metabólito como responsável pelo surto, criou-se o termo aflatoxina a partir do nome do principal agente produtor da micotoxina (***Aspergillus flavus* toxina**). Embora existam vários tipos de aflatoxinas,

quatro merecem destaque: B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1) e G2 (AFG2). Elas são classificadas segundo a fluorescência sob a luz ultravioleta (B= Blue/azul, G=Green/verde) e na sua mobilidade durante a realização de cromatografia de camada delgada (CCD). Existem ainda duas micotoxinas, M1 (AFM1) e M2 (AFM2), resultados da biotransformação hepática de AFB1 e AFB2 respectivamente (FREIRE et al., 2007).

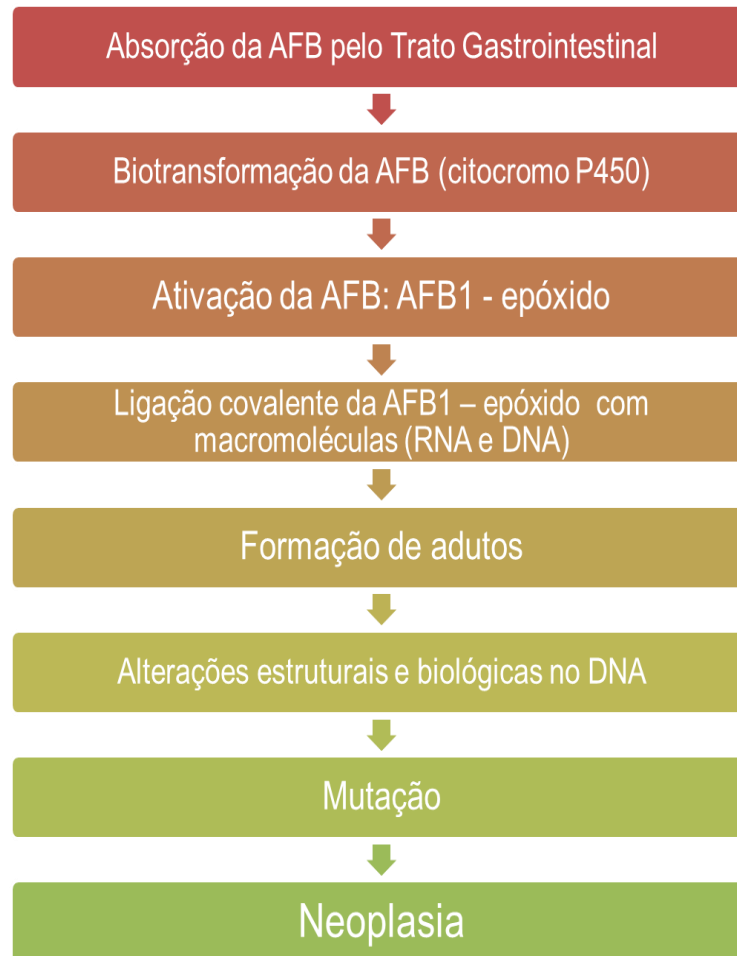
Os efeitos das aflatoxinas são agrupados em: agudos, mutagênicos, teratogênicos e neoplásicos. As aflatoxinas são detectadas comumente em diversos alimentos dos animais de produção, em especial as sementes oleaginosas como o milho e sementes de algodão, sendo a AFB1, o metabólito mais importante por apresentar maior poder toxigênico, seguido de AFG1, AFB2 e AFG2 (OLIVEIRA; GERMANO, 1997).

Os sinais de aflatoxicose variam a depender da quantidade e do tipo de aflatoxina presente no alimento contaminado e o tempo de ingestão. São altamente hepatotóxicos, com a maioria dos animais uma vez expostos a essas substâncias, demonstrando sinais que variam de agudo a subagudo. Pode ser desenvolvida uma doença aguda na qual os sinais aparecem em pouco tempo após uma elevada ingestão do alimento contaminado, e pode culminar em morte do animal. Ou a depender da baixa concentração da toxina presente, uma doença subaguda é instalada com o desenvolvimento de distúrbios nos órgãos, principalmente o fígado (CRUZ, 2010).

Dentre os sinais agudos que podem ser observados cerca de 6 horas após a ingestão, estão depressão severa, inapetência, tremores musculares, incoordenação motora, hipertermia, enquanto que nos cursos subagudos, são evidenciadas alterações pouco perceptíveis como hiporexia, letargia, emagrecimento progressivo, mucosas pálidas, pelos opacos, falhas vacinais e redução da fertilidade (DILKIN; MALLMANN, 2004).

O mecanismo pelo qual as aflatoxinas são absorvidas no organismo e desenvolvem a neoplasia encontra-se resumido na figura 6, com base nos estudos de OLIVEIRA; GERMANO (1997); FERREIRA, H. et al. (2006) e CRUZ (2010).

Fig.6 – Esquema que exemplifica o mecanismo de ação das aflatoxinas



Fonte: Elaboração do autor.

A formação de adutos ocorre através da ligação das AFB1 com guaninas da molécula de DNA, na posição N7, ao nível do códon 249, do gene supressor de tumores p53, semelhante às alterações que ocorrem em carcinomas humanos, em especial, os hepáticos (OLIVEIRA; GERMANO, 1997).

Os padrões de biotransformação diferem consideravelmente entre as espécies, e entre os indivíduos da mesma espécie, justificando a diferença de susceptibilidade a AFB1. As aflatoxinas são capazes de induzir efeitos imunotóxicos já que a AFB1 é capaz de inibir a produção de fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e IL-6 (FERREIRA, H. et al., 2006), e por conseguirem induzir o carcinoma hepatocelular (CHC), mesmo quando ingeridas em pouca quantidade são considerados como o principal hepatocarcinógeno natural (OLIVEIRA; GERMANO, 1997).

O processo de neoplasia consiste em duas etapas: iniciação e promoção da necrose celular. A fase de iniciação é resultante de alterações mutagênicas nas células, enquanto a fase de promoção é a expressão fenotípica das alterações ocorridas. A neoplasia hepática é o principal efeito da aflatoxicose crônica, mesmo quando ingeridas em pequenas quantidades. Embora o fígado seja o alvo das aflatoxinas, elas são capazes de desencadear neoplasias em outros órgãos como pâncreas e intestinos (FERREIRA, H. et al., 2006). Contudo, considera-se em humanos que a etiologia da neoplasia hepática seja multifatorial, ou seja, consequência de uma interação sinérgica entre vários fatores, entre eles, as aflatoxinas (MAZZANTI; GRAMANTIERI; BOLONDI, 2008).

LIU; WU (2010) ao avaliarem os riscos que a exposição às aflatoxinas possui, comprovaram que estas apresentam um fator de risco significativo para o desenvolvimento do CHC em humanos, e este por sua vez, aumenta consideravelmente quando associado à infecção pelo HBV. Logo, é crucial para a saúde pública a adoção de intervenções primárias (agrícolas), dietéticas e clínicas para controlar a carga de aflatoxinas nos alimentos, tendo em vista que sua completa eliminação seja impossível, e assim reduzir significativamente o risco de CHC.

3.3.2 Aspectos clínicos

O CHC é o tumor hepático maligno mais comum em humanos, cursando na maioria das vezes de forma assintomática. São observados sinais clínicos apenas em menos de 10% dos pacientes com o carcinoma, e dentre esses sinais observados estão dor abdominal, icterícia, perda de peso, fraqueza, ascite e febre (FERRELL; KAKAR, 2007).

Os carcinomas hepatocelulares podem ser evidenciados em animais com diferentes idades dependendo da espécie. É mais comum em cães idosos, ente 10 e 11 anos de idade, podendo também acometer os mais jovens, tendo relatos em animais com 4 anos. Já nos gatos, a idade varia entre 2 a 18 anos, e os suínos e ovinos podem desenvolver o CHC mais jovens, existindo relatos em ovinos com menos de 1 ano e suínos com menos de 6 meses de idade. Bovinos podem desenvolver o tumor enquanto jovens, entretanto, não existem dados sobre a real incidência dessa neoplasia nos animais de produção em virtude de que a maior

parte dos diagnósticos é realizada apenas no momento do abate (CULLEN; POPP, 2002).

As neoplasias hepáticas são raras nos animais pecuários, e comumente cursa com sintomatologia inespecífica até o estágio final da doença, quando podem ser observados alguns sinais de distúrbio hepático, como icterícia (RADOSTITS et al., 2002). São descritos na literatura alguns sinais adicionais em casos mais avançados, como anorexia, emagrecimento progressivo, ascite, hepatomegalia que pode ser evidenciado por percussão abdominal do lado direito e ocasionalmente por palpação com sensibilidade dolorosa, devido o alongamento da cápsula (BRAUN et al., 2005; OHFUJI, 2015).

VALENTINE (2004) corrobora com o pensamento que os animais de produção com tumores hepáticos cursam sem ou com poucos sinais clínicos. Além dos já citados, quando há envolvimento biliar, o distúrbio pode resultar em fotodermatites. Outros achados consistentes relatados são os aumentos séricos de enzimas hepáticas [glutamato desidrogenase (GLDH), sorbitol desidrogenase (SDH) e gama glutamiltransferase (GGT)] e da bilirrubina.

De forma geral, os tumores hepáticos em bovinos comumente são achados incidentais encontrados no exame *post mortem* nos frigoríficos ou necropsia, sendo raros os relatos de diagnóstico *in vivo* (BRAUN et al., 2005; JEONG et al., 2005; GHOLAMI; HABLLOLVARID; EZZI, 2006).

Existem mais informações dos aspectos clínicos do CHC em pequenos animais, embora estes ainda sejam inespecíficos. Alguns cães raramente podem desenvolver uma hepatoencefalopatia em consequência de uma metástase para o cérebro ou hipoglicemia, sendo sugerido que o nível de glicose sanguíneo (glicemia) é alterado por um aumento de uma substância semelhante à insulina. O aumento sérico das enzimas hepáticas é um achado habitual, entretanto, ele apenas indica a presença de um distúrbio hepático, mas não diferencia de uma doença primária ou secundária. (CULLEN; POPP, 2002).

3.3.3 Anatomia patológica

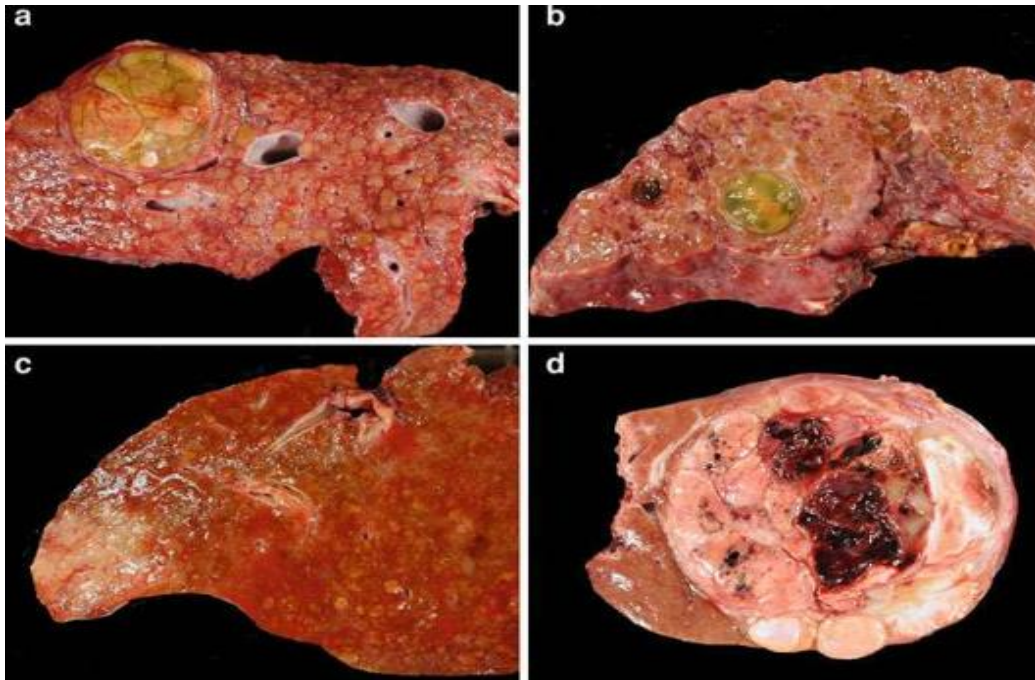
Conforme elucidado anteriormente, as neoplasias hepáticas primárias podem ter origem em qualquer componente do fígado. E embora o CHC, que tem origem nos hepatócitos e o colangiocarcinoma, nos colangiócitos sejam os tumores mais

frequentemente observados, existem outros componentes que podem originar um tumor, porém com frequência incomum. Entre esses tumores, existe o hemangiossarcoma hepático primário em cães, cujo endotélio é o ponto de origem da neoplasia. Logo, é fundamental que se realize uma diferenciação das neoplasias hepáticas primárias que podem ser tanto epiteliais, como mesenquimais ou endoteliais de lesões metastáticas (CULLEN; BROWN, 2013).

Com base nos aspectos macroscópicos do fígado, o CHC em animais domésticos pode ser classificado em maciço, nodular ou difuso (Fig. 7), adotando-se os mesmos critérios utilizados em humanos. Recebe a classificação de maciço quando se observa uma pequena massa solitária no fígado, nodular quando se têm múltiplos nódulos discretos, e CHC difuso quando são observados múltiplos pequenos nódulos indistinguíveis. Devido o caráter altamente invasivo do CHC, é possível de se encontrar com certa frequência invasão vascular, necrose e hemorragia (FERRELL; KAKAR, 2007).

O carcinoma hepatocelular apresenta uma grande variação histológica, podendo em alguns casos, mais de um padrão estar presente numa única neoplasia. De acordo com a aparência histológica (Fig.8), quatro padrões de CHC são relatados: o trabecular, pseudoglandular chamado de adenóide, o sólido e uma variante scirrhous relatada em bovinos e caninos. O CHC trabecular (Fig.9) é o perfil histológico mais comumente observado, e este é caracterizado por apresentar células neoplásicas semelhantes às normais, que crescem em placas irregulares e grossas ou em trabéculas com espessura variável. Esta categoria pode apresentar necrose e dilatação dos sinusóides, havendo grandes espaços preenchidos por sangue, as chamadas *blood islands* (ilhas de sangue), achado relativamente comum. O padrão adenoide por sua vez apresenta um arranjo lobular, no qual os hepatócitos neoplásicos vão estar dispostos num escasso estroma, com lúmen de tamanho variado que pode conter material proteináceo, enquanto que os carcinomas sólidos apresentam no seu aspecto histológico células pleomórficas pouco diferenciadas, que estão dispostas em folhas contínuas (CULLEN; STALKER, 2016).

Figura 7 – Aspectos macroscópicos do fígado humano com CHC



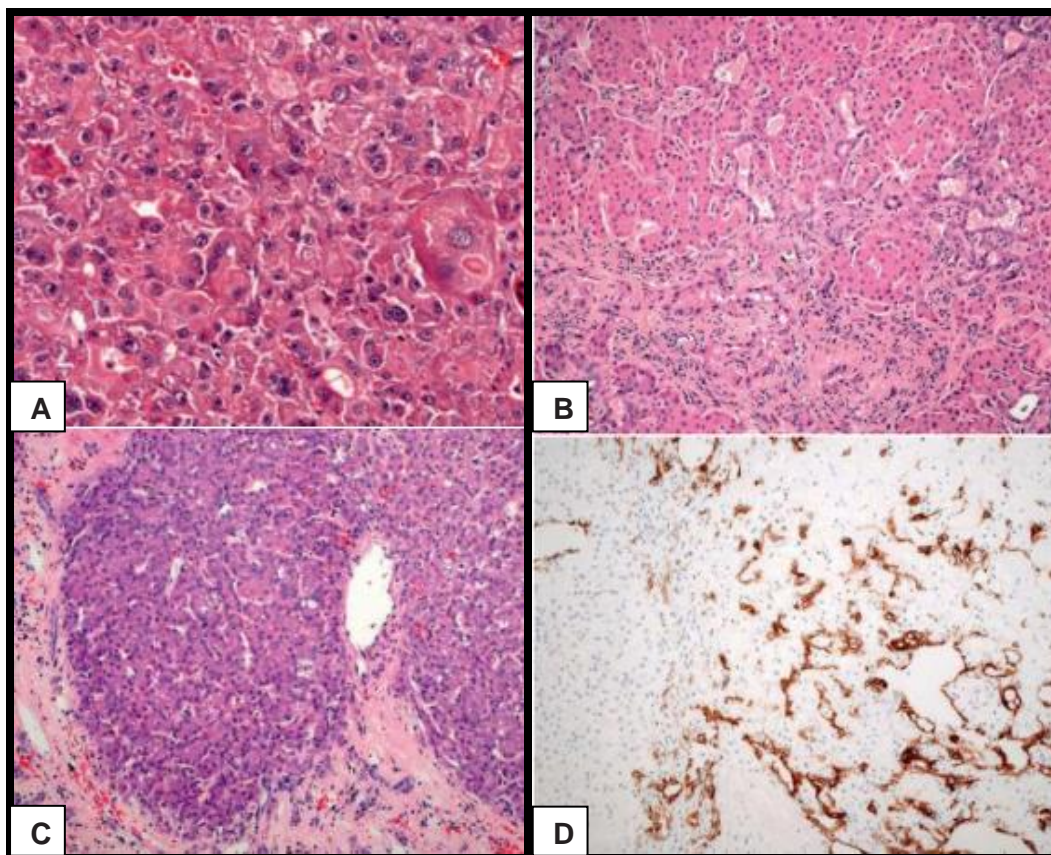
- a.** CHC padrão nodular desenvolvido em fígado cirrótico. **b.** CHC padrão maciço desenvolvido em fígado cirrótico. **c.** CHC precoce, progressão de uma cirrose hepática. **d.** CHC padrão nodular desenvolvido em fígado não cirrótico.

Fonte: PARATIS (2013).

Alguns carcinomas em bovinos podem apresentar um aspecto histológico chamado de schirrhous. Esse termo serve para descrever um carcinoma com aparência dura e branca (KELLY, 1985). Essa variante tem sido bem descrita nos cães, na qual se pode observar múltiplos focos de citoqueratina-19 e estruturas ductulares incorporadas num abundante estroma fibroso, apresentando um crescimento mais agressivo com maior incidência de metástases (CULLEN; STALKER, 2016).

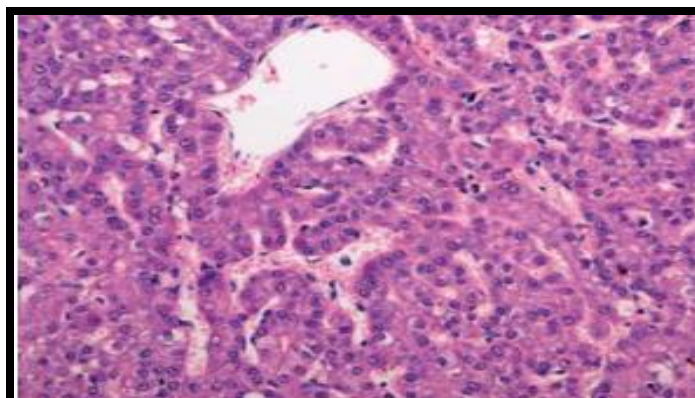
Grandes espaços preenchidos por sangue associados com focos necróticos podem ocorrer em todos os tipos de carcinoma, e poucos CHC, apresentam uma fina camada de tecido conjuntivo separando os agrupamentos de hepatócitos neoplásicos. (CULLEN; POPP, 2002).

Fig.8 – Aparência histológica dos tipos de CHC



A. Carcinoma hepatocelular sólido pouco diferenciado de um cão. **B.** A variante scirrhous do carcinoma hepatocelular. Observar a presença de áreas de proliferação ductular e abundante tecido conjuntivo separando os agrupamentos de hepatócitos neoplásicos. **C.** Estruturas ductulares com citoqueratina 19. Fonte: CULLEN; STALKER (2016).

Fig.9 – Carcinoma hepatocelular trabecular de um cão



Fonte: CULLEN; STALKER (2016).

3.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico do CHC pode ser realizado por meio de exames de imagem, marcadores tumorais e anatomopatológicos, podendo o tecido tissular ser obtido por biópsia guiada por ultrassom ou por retirada em cunha na cirurgia, seja numa hepatectomia parcial ou num transplante hepático. COLINA et al. (2007) descreveram duas formas da obtenção de amostras para a citologia hepática em humanos: aspiração com agulha fina (PAAF) ou uma agulha de biópsia tipo Menghini com calibre variável. Entretanto, em algumas situações a biópsia não é indicada devido a problemas correlacionados a insuficiência hepática ou pelo acesso a depender da localização da massa tumoral. Alguns exames auxiliam bastante no diagnóstico ao indicarem que o animal está sofrendo algum distúrbio hepatobiliar. Na rotina, eles consistem principalmente da ultrassonografia abdominal, sendo esta superior na detecção de tumores hepáticos em relação à radiografia, por permitir determinar a extensão e potencial da lesão (FORNER et al., 2009; FORNER; LLOVET; BRUIX, 2012; GOMES et al, 2013). A palpação é uma ferramenta comum na rotina de pequenos animais, sendo na maioria das vezes comum a detecção de uma massa no abdômen cranial direito com sensibilidade. Outros exames complementares que podem ser úteis são: abdominocentese, sendo bastante relatado ascite em animais com CHC; urinálise; testes de coagulação; testes bioquímicos e hemograma, tendo como achados comuns a hipoproteinemia e policitemia (FURIAN; MENEGHETTI; MONTANHA, 2011).

O CHC é comum em pacientes com cirrose, não sendo totalmente elucidado se a cirrose predispõe o carcinoma, ou se acontecem de forma conjunta (ANTUNES; MARTINS, 1946). Tendo em vista o grande risco de pacientes cirróticos desenvolverem CHC, é recomendado um acompanhamento intensivo com mensuração da Alfa-feto proteína (AFP) e ultrassonografias abdominais a cada 4-6 meses no intuito de diagnosticar os tumores em fases iniciais, onde é possível a realização de tratamentos radicais, isto é, potencialmente curativos, como uma hepatectomia total com transplante hepático, hepatectomia parcial e ablação por radiofrequência em tumores muito pequenos (SALA; SUÁREZ; BRUIX, 2000; BREDT et al., 2015). A rotina de acompanhamento dos pacientes com cirrose é realizada por técnicas de imagem e dosagem da AFP que se encontra elevado (>1000 ng/ml) em casos de grandes massas, isto é, com diâmetro maior que 3 cm.

Elevação dos teores séricos da AFP até 500ng/ml podem ser observados em alguns casos de disfunção hepática, enquanto que concentrações entre 500 – 1000ng/ml sugerem a presença de um carcinoma hepatocelular (FERRELL; KAKAR, 2007).

As técnicas de imagem auxiliam bastante no diagnóstico, como a ultrassonografia (USG), radiografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e angiografia. Na USG, é possível observar áreas hipocóicas nos casos de tumores pequenos e solitários, e áreas hiperecóicas em tumores grandes e multifocais. O aumento da ecogenicidade pode ocorrer em presença de infiltração vascular, necrose, hemorragia e dilatação sinusoidal, e em casos que exista uma pseudo-cápsula, a qual é observada como um halo hipocóico (COAKLEY; SCHWARTZ, 2001).

3.3.5 Tratamento

Em humanos, a depender do grau que o CHC esteja, existem algumas possibilidades de tratamento que aumentam o tempo de sobrevivência. Com base nos sinais clínicos, dosagens de bilirrubina, AFP e exames de imagem, é possível estimar o grau de comprometimento, e classificar o CHC em estágios (A, B, C e D), os quais, para cada estágio é recomendado um tipo de tratamento (radical, paliativo e sintomático). O tratamento radical é indicado para pacientes com CHC em estágio A, no qual pode ser realizado uma ressecção cirúrgica da massa, transplante hepático e tratamentos percutâneos, podendo estes ser realizados de forma isolada ou em conjuntos. O paliativo, indicado para casos que se encontram em estágios B e C, ou seja, aqueles pacientes que apresentam tumores multinodulares assintomáticos sem invasão vascular ou extra-hepática, enquanto que o tratamento sintomático é recomendado para aqueles que estejam no estágio D, fase terminal (SALA, SUÁREZ; BRUIX, 2000; WÖRNS et al., 2009).

Em pequenos animais, a depender do grau de evolução do tumor, a conduta indicada é a ressecção cirúrgica das massas neoplásicas. Tendo em vista que o CHC comumente se apresenta de forma solitária, uma lobectomia parcial ou completa é possível na maioria das vezes, o que aumenta o tempo de sobrevivência do animal. Entretanto, vale ressaltar que o prognóstico depende da presença ou não de metástase, e de como o CHC se apresenta (PATNAIK et al., 1981; SOUZA et al., 2013).

Embora a excisão cirúrgica possa ser curativa em alguns casos de disfunções hepáticas como o adenoma biliar, hiperplasia nodular, hamartoma vascular e leiomioma, o procedimento cirúrgico raramente é praticado. Não existe tratamento recomendado na literatura para o CHC em animais pecuários, tendo em vista que além da ressecção cirúrgica ser frequentemente impraticável no sistema de produção, o tumor na maioria dos casos, só é diagnosticado no momento da necropsia ou no abatedouro (VALENTINE, 2004).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local de Estudo

O presente estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade do Recôncavo da Bahia (UFRB) localizado na Rua Rui Barbosa nº 710, centro, Cruz das Almas – Ba. Para o relato do caso, foi realizado primeiramente o levantamento da ficha clínica do animal (RGHUMV 1173). A ficha foi resgatada no Hospital Universitário de Medicina Veterinária (HUMV) onde o animal ficou internado até seu óbito.

Em seguida, iniciou-se uma pesquisa bibliográfica nacional e internacional abrangendo livros, relatos de caso, artigos de revisão, artigos originais publicados nos últimos 70 anos (de 1946 a 2016).

A pesquisa foi realizada utilizando os descritores: “*hepatocellular carcinoma*”, “*Tumors in cows*”, “*Hepatocellular carcinoma in cows*”, “*Hepatocellular carcinoma etiology*”, “*Case Report*”, “Carcinoma hepatocelular”, “Carcinoma Hepatocelular em bovinos”, “Carcinoma Hepatocelular em ruminantes”, “Carcinoma hepatocelular em ovelhas”, “Etiologia do carcinoma hepatocelular”, “Relato de caso”.

Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de relevância, publicações em periódicos, sendo descartados após leitura aqueles que não abordavam o tema de interesse. Em vista da pouca literatura publicada recentemente sobre o tema, o critério de atualidade não foi selecionado.

Foi consultado a cerca da necessidade de liberação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFRB para a elaboração do estudo em questão, e a instituição referiu que não era necessário.

Este trabalho foi desenvolvido de acordo com as normas contidas no Manual de Formatação de Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina Veterinária da UFRB do ano de 2013.

4.2 Exame clínico

O exame clínico foi realizado preenchendo a Ficha de Exame Clínico de Ruminantes do HUMV - UFRB segundo DIRKSEN; GRÜNDER; STÖBER (1993).

4.3 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais realizados foram hemograma, urinálise e bioquímico. O hemograma foi realizado de acordo com as recomendações de JAIN (1986), o bioquímico de KANEKO; HARVEY; BRUSS (1997) e a urinálise de THRALL (2007) respectivamente.

4.4 Procedimento cirúrgico

A laparotomia exploratória direita foi realizada seguindo as recomendações de TURNER; McILWRAITH (1985).

4.5 Anatomia patológica

Após o óbito do animal, o mesmo foi encaminhado ao Setor de Patologia Veterinária do HUMV- UFRB, onde foi procedida a necropsia segundo BARROS (1988), e colhido amostras para a realização das técnicas histológicas segundo CAPUTO; GITIRANA; MANSO (2010).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um bovino fêmea da raça Girolando com idade aproximada de 5 anos e identificado como Carioca, deu entrada no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (HUMV – UFRB) no dia 09 de outubro de 2015. O animal em questão fazia parte do plantel da Fazenda Experimental do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas- CCAAB, da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, situada no município de Cruz das Almas-BA.

A queixa relatada era que o animal apresentava emagrecimento progressivo há mais de 1 mês, e no dia 04 de outubro, 5 dias antes de sua entrada no HUMV, o animal fora encontrado caído na estrada e a partir do dia 06 começara apresentar edema de barbela.

Na anamnese constatou-se que o animal em questão era de exploração leiteira criado em sistema semi-intensivo, dieta á base de milho, com histórico de último parto há 5 meses, vacinação (Aftosa, Raiva e Brucelose) em dia com nenhum tratamento realizado antes do animal ser encaminhado para o HUMV.

Um exame clínico completo segundo DIRKSEN; GRÜNDER; STÖBER (1993) foi realizado, onde foram observadas algumas alterações além do emagrecimento (Fig.10) e do edema de barbela, como ingurgitamento dos vasos da face, veias jugulares e mamárias e edema da conjuntiva ocular (Fig.11). O animal estava ativo, com mucosas rósea e temperatura retal dentro da faixa de normalidade (TR: 38,3°C/ Faixa de normalidade: 38 – 39°C).

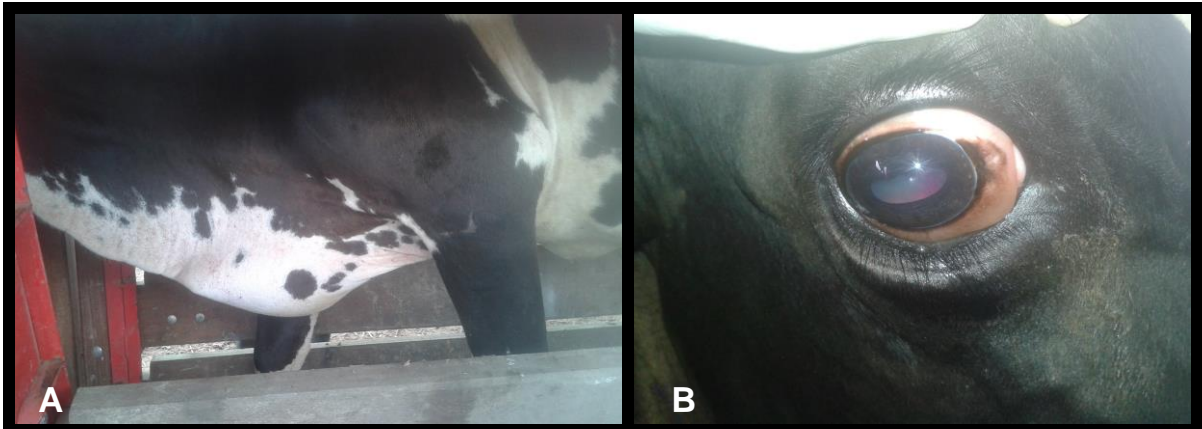
Ao exame do sistema digestório não houve nada digno de nota, com exceção do abdômen estar um pouco tenso e as fezes amolecidas. O exame do retículo foi realizado de forma minuciosa com percussão sem alteração e as provas de bastão/martelo/beliscamento negativas. O animal apresentava alterações no sistema cardiorrespiratório com prova de estase e pulso de jugular positivo bilateralmente e uma leve taquicardia de 85 bpm (60 - 80bpm). Foi evidenciada ainda uma secreção nasal muco purulenta com presença de estria de sangue com frequência respiratória de 23 mpm. Não foi constatada nenhuma alteração nos demais sistemas (nervoso, genito urinário, umbigo, úbere e locomotor). Embora as três provas do reticulo tenham sido negativas no exame, a suspeita diagnóstica inicial estabelecida foi de Reticulo pericardite traumática (RPT) com um prognóstico ruim. Foi colhido material para a realização do hemograma e exame parasitológico. O tratamento terapêutico instituído foi a utilização de 1,1mg/Kg de Flunixin injetável ® (Flunixin meglumine) e 20mg/Kg de Floroxin 30% ® (flofernicol), ambos por via intramuscular (IM).

Fig. 10 – Vaca apresentando emagrecimento progressivo e edema de peito



Observe o escore de condição corporal (ECC) de 2,5 do animal e o edema de peito indicado pela seta vermelha
 Fonte: Arquivo pessoal.

Fig.11 – Sinais evidenciados no exame clínico



Achados observados no exame clínico de entrada do animal **A:** observar o edema de barbeta e veia jugular ingurgitada. **B:** Conjuntiva ocular edemaciada.
 Fonte: Arquivo pessoal.

O animal teve acompanhamento clínico diário, onde foi constatado piora do quadro clínico depois de dois dias de sua entrada, evidenciado por leve desidratação, arritmia cardíaca, dispnéia (respiração padrão abdominal) com taquipnéia (FR: 51mpm), taquicardia (FC: 107bpm), linfonodos pré-escapulares reativos, urina concentrada e mucosas pálidas. Além da administração de solução glicosada a 5% por via intravenosa, foi realizado modificador orgânico por via subcutânea (SC) e Monovin B1®/IM.

Os achados hematológicos (Anexo I) mais importantes foram a hipoproteinemia de 4,2 g/dL (intervalo de referência: 7 - 8,5); hipofibrinogenemia de

200 mg/dL (intervalo de referência: 300 - 700); trombocitopenia de 186.000/ μ L (intervalo de referência: 200.000 - 730.000); neutrofilia com 4.644/ μ L de (intervalo de referência: 600 - 4.000), a presença de *Anaplasma sp.* (+) no esfregaço sanguíneo e plasma ictérico. No exame parasitológico (Anexo II) não foi evidenciado nada significativo.

Apesar da terapêutica instituída e de notável redução do edema de peito e conjuntiva, o quadro clínico evoluiu para decúbito esternal e timpanismo, com o animal apresentando cavidade abdominal em forma de pêra e presença de gás no intestino e abomaso na percussão. Verificou-se durante a palpação retal uma estrutura parenquimatosa de superfície irregular com tamanho aumentado e reação dolorosa no flanco direito. Pela localização e textura, suspeitava que a estrutura em questão tratava-se de fígado ou rim. Realizou-se uma urinálise (Anexo III) para averiguar a situação do rim, onde se constatou traços de proteínas e urobilinogênio no exame químico da urina.

Com base na intensa hipoproteinemia e no achado durante a palpação retal, outras hipóteses diagnósticas foram levantadas como insuficiência hepática, hepatite ou abscesso hepático. Assim, optou-se por realizar uma laparotomia exploratória direita com inspeção das estruturas (rim/fígado) com ênfase no fígado.

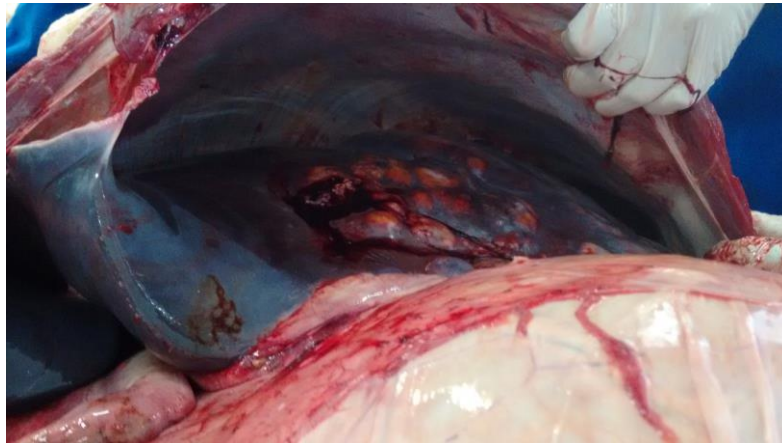
No dia da cirurgia, isto é, no sétimo dia de acompanhamento clínico, o animal apresentava posição de auto auscultação com intensa prostração, presença de escaras de decúbito e líquido livre no teste de balotamento. A dosagem da creatina (Anexo V), com valor de 0,77 mg/ dL descartou a possibilidade de lesão renal, sendo que a hipoproteinemia verificada em dois exames(4,2 e 5,0 g/dL), indicava uma provável lesão hepática.

Para a cirurgia, o animal foi posicionado para a realização da tricotomia e antissepsia da região a ser abordada cirurgicamente. Foi aplicado xilazina 2% ® (0,05 mg/kg), por via intramuscular, como medicação pré-anestésica e anestesia local perineural paravertebral e nervo torácico lateral com lidocaína 2% ® com vasoconstritor. A laparotomia exploratória via flanco direito teve início às 10:50 onde constatou-se a presença de vários granulomas por todo o fígado, órgão sem brilho, bordos abaulados com erosões e deposição de fibrina na superfície. Assim, confirmou-se uma disfunção hepática, suspeitando-se de uma neoplasia. A fêmea teve óbito no momento da sutura da musculatura padrão connel, sendo

encaminhada logo em seguida para o setor de patologia veterinária do hospital para realização da necropsia com suspeita clínica de neoplasia hepática ou tuberculose.

Os achados macroscópicos observados durante a necropsia foram vasos ingurgitados no tecido subcutâneo da parede abdominal, ascite e hidrotórax, com líquido seroso avermelhado. Presença de depósitos de gordura no omento e mesentério. Linfonodos mediastínico, mesentéricos, retromamários e pré-escapular direito aumentados, e ao corte do primeiro evidenciou material consistente e caseoso e do último conteúdo purulento. No fígado, além de uma pequena área de aderência à parede abdominal (Fig.12), observou-se uma massa focalmente extensa de aproximadamente 30 cm de diâmetro e múltiplos nódulos de vários tamanhos (Fig.13). A superfície dos nódulos era irregular, de coloração branco-amarelada e que ao corte se aprofundavam e crepitavam (Fig.14).

Fig.12 - Área de aderência entre a borda do fígado à parede abdominal



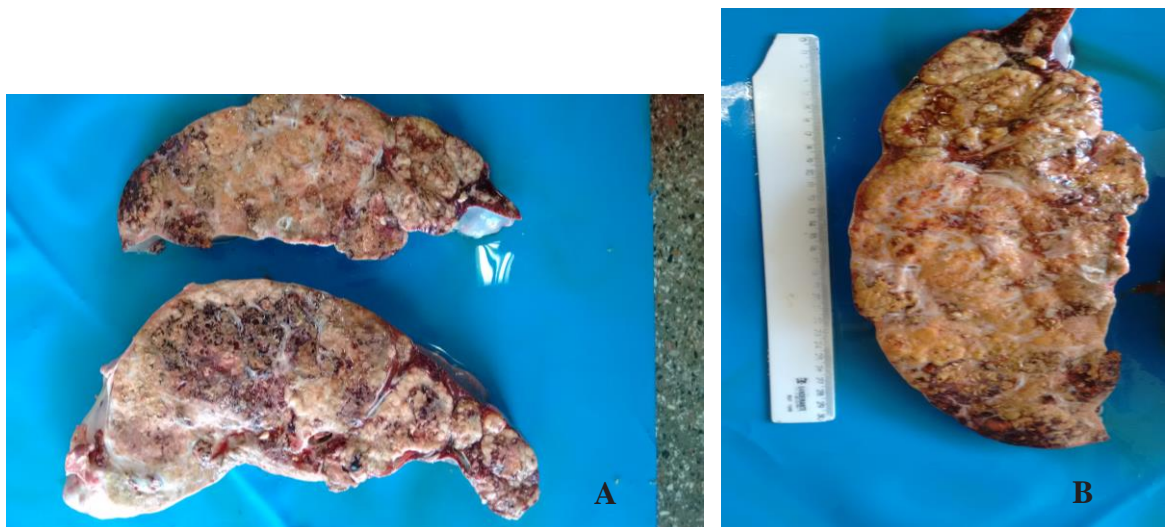
Fonte: Foto cedida pelo Setor de Patologia Veterinária da UFRB

Fig.13 – Aparência macroscópica do fígado com Carcinoma hepatocelular



Fígado com múltiplos nódulos, de vários tamanhos e superfície irregular.
Fonte: Foto cedida pelo Setor de Patologia Veterinária da UFRB

Fig. 14 – Aspecto macroscópico de fígado de bovino com Carcinoma hepatocelular após corte



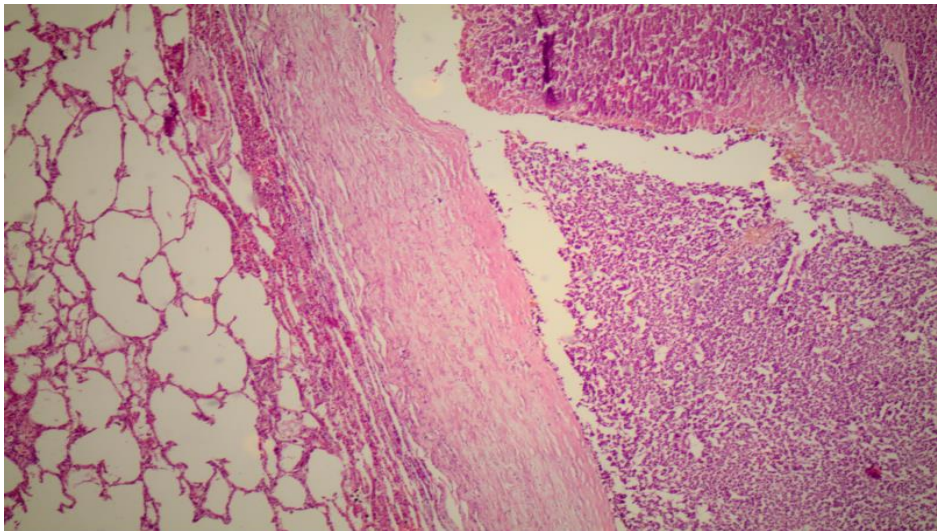
Fígado com múltiplos nódulos. **A:** fígado ao corte evidenciando nódulos que se aprofundavam e evidenciaram crepitação **B:** superfície de corte da massa tumoral com áreas irregulares branco-amareladas, entremeadas por tecido fibroso e áreas com necrose e hemorragia.

Fonte: Foto cedida pelo Setor de Patologia Veterinária da UFRB

Nos pulmões havia enfisema e nódulos contendo material caseoso. No coração havia áreas de mobilização gordurosa, semelhante às observadas no omento e mesentério. Na microscopia, os nódulos observados no fígado, linfonodo e pulmões evidenciaram massas tumorais formadas por células semelhantes à

hepatócitos com núcleo redondo (Fig.15), cromatina fragmentada com nucléolo evidente, citoplasma discreto a moderado e eosinofílico a pálido (Fig.16). As células estavam dispostas em forma de cordões ou em aglomerados delimitadas por uma faixa de tecido conjuntivo com frequentes mitoses (Fig.17). Como consequência da compressão dos diversos nódulos, havia áreas de necrose e hemorragia no parênquima hepático.

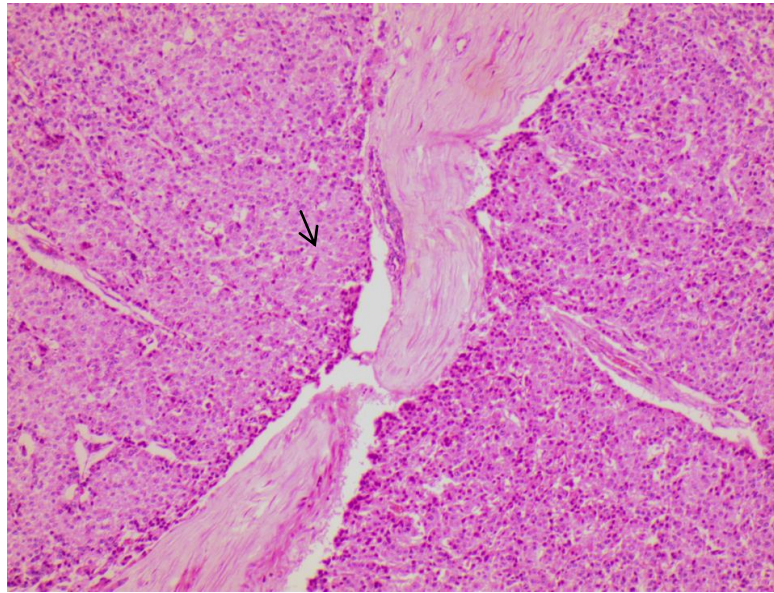
Fig. 15 – Microscopia do pulmão de bovino



HE: Observar metástase no pulmão evidenciado por massas tumorais formadas por células semelhantes á hepatócitos com núcleo redondo.

Fonte: Foto cedida pelo Setor de Patologia Veterinária da UFRB

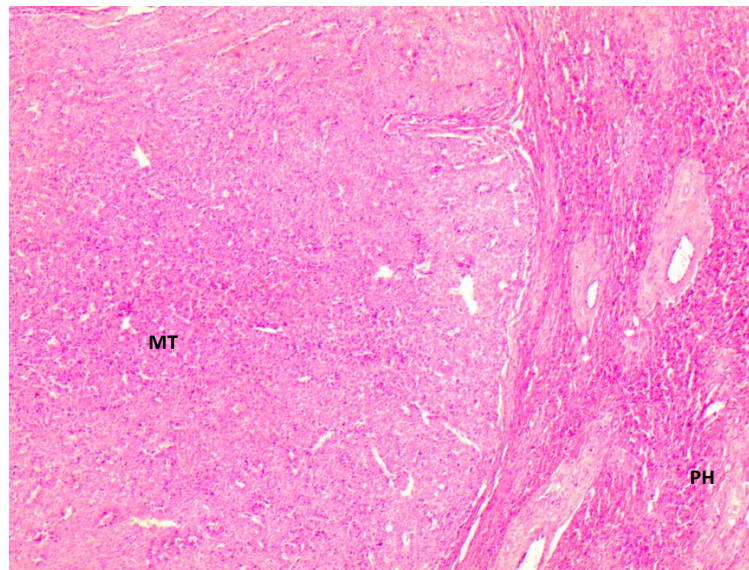
Fig. 16 – Aspecto microscópico de fígado de bovino com CHC



Observar diferença de cor no citoplasma dos hepatócitos (seta) indicando possível degeneração celular.

Foto cedida pelo Setor de Patologia Veterinária da UFRB.

Fig. 17 – Microscopia de fígado de bovino com CHC



HE: Observar massa tumoral (MT) comprimindo o parênquima hepático (PH).

Foto cedida pelo Setor de Patologia Veterinária da UFRB

Nas lâminas coradas pelo panótico, havia predominância de células pequenas, de núcleo evidente (provavelmente linfócitos) e poucas células de citoplasma evidente, sendo algumas destas, possivelmente hepatócitos. A coloração

Ziel- Nielsen descartou a presença de bacilos álcool ácido resistente, descartando a suspeita de Tuberculose, a principal causa de linfadenopatia em bovinos leiteiros.

Com base nesses achados, o diagnóstico foi de carcinoma hepatocelular. Essa neoplasia pode acometer diversas espécies, sendo mais frequentes em ruminantes (NOURANI; KARIMI, 2007). Semelhante às demais disfunções hepáticas, o carcinoma hepatocelular (CHC) cursa comumente com sintomatologia inespecífica, podendo em alguns casos cursarem sem sinais aparentes (GHOLAMI; HABLLOVARID; EZZI, 2006; MIRANDA et al., 2015; OHFUJI, 2015), dificultando desse modo o diagnóstico em animais vivos, como observado no caso aqui relatado. Embora a maioria dos diagnósticos dessa neoplasia em bovinos seja realizada com base nos achados *post mortem*, principalmente de origem incidental nos frigoríficos (BUNDZA; GREIG; DUKES, 1984; BETTINI; MARCATO, 1992; JEONG et al., 2005), no caso relatado, foi possível realizar o acompanhamento clínico do animal, descrevendo os sinais apresentados, bem como a evolução do quadro. Semelhante aos casos descritos por BRAUN et al. (2005) e OHFUJI (2015), a queixa principal relatada pelo proprietário foram anorexia, perda de peso progressiva e estado geral alterado. Os sinais evidenciados nesse bovino condizem com a sintomatologia do CHC descrita na literatura.

Devido ao apetite pouco seletivo e a anatomia topográfica dos bovinos, é essencial realizar o diagnóstico diferencial para RPT nos casos de vacas leiteiras que apresentam alterações cardiovasculares associado com edema de barbela e emagrecimento progressivo. Para tal, devem-se realizar os testes para avaliação de corpo estranho no retículo como beslicamento, bastão e percussão (RADOSTITS et al., 2002). O bovino do caso apresentou negatividade nos três testes, tal como nos casos relatados por BRAUN et al. (2005). Ainda que as provas sejam negativas, é fundamental ter em mente que os testes negativos não descartam a suspeita de RPT, apenas diminui a possibilidade.

Apesar de a histopatologia ser o exame principal para confirmar o diagnóstico dessa neoplasia, a literatura descreve outros exames que auxiliam na investigação do caso, como urinálise, hemograma, bioquímico e ultrassonografia (CULLEN; POPP, 2002; FERRELL; KAKAR, 2007), além da associação da histologia com a imuno-histoquímica (JEONG et al., 2005). É comum observar em distúrbios hepáticos como o CHC, o aumento sérico das enzimas GGT, GLDH, SDH e

bilirrubina, sendo de grande valia para o diagnóstico (VALENTINE, 2004). BRAUN et al. (2005), conseguiram observar o aumento sérico das enzimas GGT, GLDH e SDH em todas as vacas, contudo, por problemas técnicos, não foi possível a realização do bioquímico para avaliar o perfil hepático nesse caso.

Neste caso clínico, a intensa hipoproteinemia, hipofibrinogenemia e trombocitopenia levantaram a suspeita de algum comprometimento hepático, tendo em vista que o fígado é o órgão responsável pela síntese e secreção das proteínas plasmáticas e de fase aguda como o fibrinogênio. Logo, um distúrbio hepático ocasiona uma alteração nos valores dessas proteínas, que como consequência podem desenvolver edemas como ascite (SERAKIDES; GUEDES, 2004). No caso em questão o edema foi evidenciado na barbela.

De acordo com as afirmações de RADOSTITS et al. (2007) no exame clínico desta vaca foi possível detectar uma hepatomegalia através da palpação retal com sensibilidade dolorosa e percussão do lado direito do abdômen, o que foi fundamental para se definir o lado da realização da laparotomia exploratória..

O CHC com base no seu aspecto macroscópico pode ser classificado em maciço, nodular ou difuso (CULLEN; STALKER, 2016), com nódulos recobertos por uma fina cápsula fibrosa de coloração branco – acinzentado a amarelada (BUNDZA; GREIG; DUKES, 1984; JEONG et al., 2005, GHOLAMI; HABLLOVARID; EZZI, 2006). Neste relato de caso clínico, o fígado apresentou-se com uma massa de tamanho aproximado de 30 cm coalescente a vários nódulos menores de coloração amarelada, adequando-se na classificação de nodular, onde se observa múltiplos nódulos discretos (FERRELL; KAKAR, 2007). No presente caso, foram evidenciadas metástases em pulmões e linfonodos confirmando o que ANDERSON; SANDISON (1968) afirmam sobre estas estruturas serem os principais alvos de disseminação do tumor.

Segundo a aparência histológica da neoplasia, esta pode ser nomeada de adenoide, trabecular ou sólida, podendo os hepatócitos neoplásicos ser muito semelhantes aos normais apresentando núcleo redondo com citoplasma eosinofílico a pálido (CULLEN; POPP, 2002). Neste estudo, o CHC foi enquadrado como sólido com células diferenciadas, ou seja, na histologia foi evidenciado células pleomórficas semelhantes as do tecido original (CULLEN; STALKER, 2016).

O atual trabalho trata-se do primeiro relato de morte de bovino por CHC na Bahia. Nessa região os tumores hepáticos não são frequentes, sendo a maioria das descrições referentes aos achados incidentais de abatedouros (TESSELE; BARROS, 2016). Não se pode descartar, entretanto, a possibilidade do envolvimento da aflatoxina na etiologia do carcinoma do presente caso, visto que o milho fazia parte da dieta fornecida ao animal, e a Bahia já tem relatos de diagnóstico de contaminação por este fungo em cereiais utilizados na alimentação animal (SANTOS, 2004; ALMEIDA et al., 2009). As micotoxinas podem ser encontradas em diversos produtos e subprodutos, como os grãos. Pela alta demanda energética que a produção de leite exige, é comum o fornecimento de alimentos com alto valor nutricional, como o bagaço de cevada na exploração leiteira de ruminantes (SANTOS et al., 2003). Entretanto, a utilização desses resíduos tem sido associada com alguns casos de enfermidades, seja pelo uso incorreto ou pelo armazenamento inadequado dos mesmos (BRUST, et al., 2015).

SANTOS et al. (2003) avaliaram amostras de bagaço da cevada utilizada na alimentação animal de bovinos leiteiros no estado da Bahia em busca de algumas micotoxinas (aflatoxinas, ocratoxina e zearalenona). Embora tenha sido detectada a presença de aflatoxinas no bagaço em níveis inferiores ao limite estipulado pela legislação brasileira, comprovou-se que a contaminação por esse tipo de micotoxina é uma realidade na Bahia e não apenas nos estados da região Sul e Sudeste. Outro fato importante a ser considerado é que estudos no estado da Bahia, comprovam a contaminação tanto na avicultura (ALMEIDA et al., 2009), quanto na bovinocultura (SANTOS, 2004), e que a adoção de adequadas práticas de manejo alimentar e de armazenamento é essencial para evitar a contaminação do produto fornecido na dieta. HAN et al. (2013) analisando as principais aflatoxinas (AFB1, AFB2, AFBG1, AFBG2) em alimentos fornecidos para vacas leiteiras e em leite ordenhado desses mesmo animais na China, detectaram a contaminação de ambos os insumos pelas AFB1 e AFB2, confirmando a necessidade de averiguar a possibilidade de contaminação dos alimentos fornecidos aos animais, principalmente, os ruminantes.

No presente relato clínico verificou-se ser de vital importância realizar um diagnóstico diferencial. Em casos onde se observa alterações do sistema digestório/respiratório associado com emagrecimento progressivo, é fundamental incluir na lista a tuberculose, e lesões metastáticas de linfossarcoma, principalmente

em bezerro, confirmando a necessidade do exame histológico para determinar o diagnóstico final (ANDERSON; SANDISON, 1968 WETTIMUNY, 1969; RADOSTITS et al., 2002).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora as neoplasias hepatobiliares primárias sejam de ocorrência rara nos animais pecuários, estas constituem um número considerável de neoplasias diagnosticadas nos bovinos abatidos. Dentre essas neoplasias, o carcinoma hepatocelular é a mais frequente.

O diagnóstico precoce de CHC, isto é, *in vivo* é muito difícil, tendo em vista que os poucos sinais que são observados são inespecíficos, sendo a maioria dos diagnósticos realizados no momento do abate ou necropsia, como no relato em questão, onde a necropsia e a histopatologia permitiram fechar o diagnóstico em CHC. Entretanto um exame físico minucioso pode revelar uma provável lesão hepática reforçada pelos achados de hipoproteinemia.

Não foi possível determinar a etiologia da neoplasia nesse caso, contudo, não se deve descartar a possibilidade de aflatoxicose como indutores do CHC. O provável envolvimento de aflatoxinas deve-se ao fato do milho fazer parte da dieta fornecida para o bovino, e esse tipo grão permitir o crescimento de fungos e suas toxinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Tradução 6. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p 397.
2. ANDERSON, L.J; SANDISON, A.D. Tumors of the liver in cattle, sheep and pigs. **Cancer**, v.21, 1968. p.289-301.
3. ANTUNES, A.A.A.; MARTINS, E.O. Tumores primários do fígado. **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária**, Universidade de São Paulo. v.3, n.3, 1946. p.71-95.
4. ALMEIDA, A.V.A.F. et al. Ocorrência de aflatoxinas em milho destinado à alimentação de aves no estado da Bahia. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.26, n.3, 2009. p. 353-358.
5. BATISTA, K.B.; DOMINGOS, R.R.B. Carcinoma hepatocelular em cão: relato de caso. Monografia em Clínica Médica de Pequenos Animais – CMPA, Vitória- ES, 2008.
6. BARBOSA, T.C. et al. Neoplasias hepatobiliares em bovinos: 11 casos. **Archives of Veterinary Science**, v.18, (supl.2), resumo 048, 2013. p.139 - 140
7. BARROS, C. S. L.. **Guia de técnica de necropsia dos mamíferos domésticos**. Universidade Federal de Santa Maria. Departamento de Patologia. Santa Maria, Biblioteca Central, 1988.
8. BETTINI, G.; MARCATO, P.S. Primary hepatic tumours in cattle. A classification of 66 cases. **Journal of Comparative Pathology** v.107, n.1, 1992. p.19 - 34.
9. BRAUN, U. et al. Clinical and ultrasonographic findings in four cows with liver tumours. **Veterinary Record**, v.157, 2005. p.482 -484.
10. BREDT, L. C. et al. **Tratamento Cirúrgico do Carcinoma Hepatocelular em Estado Inicial**. In: Artigos científicos da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO). Disponível em: <<http://www.sbco.org.br/category/artigos-cientificos/>>, 2015. Acesso em: 20 dez. 2016.
11. BRUST, L.A.C. et al. Enfermidades em bovinos associadas ao consumo de resíduos de cervejaria. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.35, n.12, 2015. p.956-964.
12. BUNDZA, A.; GREIG, A.S.; DUKES, T.W. Primary Hepatocellular Tumors in Animals Killed at Meat Packing Plants: Report of 11 cases. **Canadian Veterinary Journal**, v.25, 1984. p.82-85.

13. CAPUTO, L. F. G.; GITIRANA, L. B.; MANSO, P.P.A. Técnicas histológicas. In: MOLINARO, L.; CAPUTO, L. G.; AMENDOEIRA, R. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratório de saúde**. v.2, cap.3, Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2010. p.89-188.
14. CARVALHO, F.K. de L. et al. Estudo retrospectivo das neoplasias em ruminantes e equídeos no semiárido do Nordeste Brasileiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34, n.3, 2014. p.211-216.
15. COAKLEY, F.V.; SCHWARTZ, L.H. Imaging of Hepatocellular Carcinoma: A Practical Approach. **Seminars in Oncology**, v. 28, n. 5, 2001. p.460-473.
16. COELHO, H.E. **Patologia Veterinária**. 1 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2002. p. 143-150.
17. COLINA, F. et al. Protocolo y guía para el diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular. **Revista española de patología**, v.40, n.3, 2007. p.147-160.
18. CULLEN, J.M.; POPP, J.A. Tumors of the liver and gall bladder. In: MEUTEN, D.J. (Ed.), **Tumors in Domestic Animals**. 5ª ed. Iowa State Press, Iowa, 2002. p.486-492.
19. CULLEN, J.M.; BROWN, D.L. Sistema Hepatobiliar e Pâncreas Exócrino. In: MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. Tradução 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
20. CULLEN, J.M.; STALKER, M.J. Liver and Biliary System. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER'S, N. **Pathology of Domestic Animals**. v.2, 6 ed. Canada: Saunders Elsevier, 2016. p. 258 - 352.
21. CRUZ, J.V.S. **Ocorrência de aflatoxinas e fumonisinas em produtos à base de milho e milho utilizado como ingrediente de ração para animais de companhia, comercializados na região de Pirassununga, Estado de São Paulo**. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2010.
22. DILKIN, P.; MALLMANN C.A. Sinais clínicos e lesões causadas por micotoxinas. In: XI Encontro Nacional de Micotoxinas, 2004, **Anais...** Piracicaba – SP, 2004, p.32-35.
23. DIRKSEN, G.; GRÜNDER, H. D.; STÖBER, M. **Rosenberger: Exame Clínico dos Bovinos**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 1993.
24. DOUSTAR, Y.; JAVADI, A.; NAZERI, M. Bovine hepatocellular carcinoma: A case report. **Advances in Environmental Biology**, v.5, n.7, 2011. p.1774-1777.

25. FERREIRA, H. et al. Aflatoxinas: um risco a saúde humana e animal. **Ambiência - Revista do Centro de Ciências Agrárias e Ambientais**, v.2 n.1, 2006.
26. FERRELL, L.; KAKAR, S. Tumors of the liver, gallbladder, and biliary tree. In: **Diagnostic Histopathology of Tumors**. 3ed: Elsevier Limited, 2007, p417-435.
27. FREIRE, F.C.O. et al. **Micotoxinas**: importância na alimentação e na saúde humana e animal. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2007. Disponível em: < http://www.cnpat.embrapa.br/cd/jss/acervo/Dc_110.pdf >. Acesso em: 22 out. 2016.
28. FORNER, A. et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. **Medicina Clínica (Barcelona)**, v.132, n.7, 2009. p.272–287.
29. FORNER, A.; LLOVET, J.M.; BRUIX, J. Hepatocellular carcinoma. Disponível em: <www.thelancet.com>, v. 379, 2012. Acesso em 20 de set. 2016.
30. FURIAN, M.; MENEGHETTI, M.M.; MONTANHA, F.P. Carcinoma hepatocelular – relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Ano IX, n.16, 2011.
31. GETTY, R. **Sisson/Grossman: Anatomia dos animais domésticos**. v.1. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. p.107.
32. GHOLAMI, M.R.; HABLLOVARID, M.H; EZZI, A. Hepatocellular carcinoma in sheep. **Archives of Razi Institute**, v.61, n.1, 2006, p.53-55.
33. GOMES, M.A. et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.59, n.5, 2013, p. 514–524.
34. HAN, R.W. et al. Survey of aflatoxin in dairy cow feed and raw milk in China. **Food Control**, v.34, 2013. p.35-39.
35. JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 1221p.
36. JEONG, W.I. et al. Hepatocellular Carcinoma with Metastasis to the Spleen in a Holstein Cow. **Veterinary Pathology I**, v.42, 2005. p. 230-232.
37. JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica – texto e atlas**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p 649 – 671.
38. JOHNSON, L.K. et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Liver and Gallbladder in a Cow. **Journal of Comparative Pathology**, v.138, 2008. p.165e168.
39. KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932p.

40. KELLY, W.R. The liver and biliary system. In: JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C., PALMER, N. **Pathology of domestic animals**, v.2, 3ed. Orlando: Academic Press, 1985, p. 305 -307.
41. KEMPER, R.T. et al. Relato de caso: carcinoma hepatocelular em *gallus gallus*. **Archives of Veterinary Science**, v. 18, (supl.2) Resumo 059, 2013. p. 166-167.
42. KITHIER, K. et al. Alpha-fetoprotein in bovine hepatocellular carcinoma. **Journal of Comparative Pathology**, v.84, 1974.
43. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C.: **Robbins Patologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p.161- 213 e 603 – 639.
44. KUSEWITT, D.F. Neoplasia e Biologia Tumoral. In: MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. Tradução 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. Cap16.
45. LAIRMORE, M.D.; KNIGHTS, A.P.; DEMARTINI, J.C.; Three primary neoplasms in a goat: hepatocellular carcinoma, phaeochromocytoma and leiomyoma. **Journal of Comparative Pathology**, v.97, 1987. p.267-271.
46. LIU, Y.; WU, F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. **Environmental Health Perspectives**, v.118, n.6, 2010.
47. LUCENA, R.B. et al. A Retrospective Study of 586 Tumours in Brazilian Cattle. **Journal of Comparative Pathology**, v. 145, 2011. p. 20 – 24.
48. OHFUJI, S. Hepatocellular carcinoma in a cow: detection of tumor-infiltrating T lymphocytes implicated in anti-tumor immune response and partial spontaneous tumor regression. **Comparative Clinical Pathology**, 2015.
49. MAZZANTI, R.; GRAMANTIERI, L.; BOLONDI, L. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and clinical aspects. **Molecular Aspects of Medicine**, v.29, 2008. p.130–143.
50. MIRANDA, D.F.H. et al. Carcinoma hepatocelular metastático em Jaguatirica (*Leopardus pardalis*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.35, n.11, 2015. p.913-918.
51. MENDONÇA, F.S. et al. CARCINOMA HEPATOCELULAR EM MUTUM PINIMA (CRAX FASCIOLATA). **Biológico**, São Paulo, v.68, Suplemento, 2006. p.177-180.
52. MOTTA, A. C. et al. **Diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular em Bovino**. Universidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul. 2004. Disponível em: <<http://www.sovergs.com.br/site/congresso2004/resumo%20245/resumo%20245.htm>> Acesso em: 20 dez. 2016.

53. NOURANI, H.; KARIMI, I. Hepatocellular carcinoma in a sheep. *Iranian Journal of Veterinary Research*, v. 8, n. 4, 2007.
54. OLIVEIRA, C.A.F. de; GERMANO, P.M.L. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etologia do câncer hepático celular. *Revista de Saúde Pública*, v.31, n.4, 1997. p.417-424.
55. PATNAIK, A.K. et al. Canine Hepatocellular Carcinoma. *Veterinary Pathology*, v.18, 1981. p.427-438.
56. PEREIRA, C.M. et al. Doenças de equinos na região Sul do Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.34, n.3, 2014. p.205-210.
57. PIEREZAN, F. et al. Surto de aflatoxicose em bezerros no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.30, n.5, 2010. p.418-422.
58. RADOSTITS, O.M. et al. **Clínica veterinária: Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. 9.ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2002. p.311 -322 e 1524-1526.
59. RADOSTITS, O.M. et al. **Veterinary medicine**. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 10.ed. London: Saunders, 2007.
60. ROMÃO, E.L. et al. Carcinoma h epatocelular em um mico-leão-de-cara-dourada (*Leontopithecus chrysomelas*). *Archives of Veterinary Science*, v. 18, (supl.2) resumo 150, 2013. p.415-416..
61. SALA, M.; SUÁREZ, Y.; BRUIX, J.Y. Protocolo diagnóstico-terapêutico del carcinoma hepatocelular. *Medicine*, v.8,n.12, 2000. p. 647-649.
62. SANTOS, M.M. et al. Determinação de aflatoxinas, ocratoxina e zearalenona em bagaço de cevada. In: CONGRESSO LATINOAMERICANO DE BUIATRIA.; CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA; CONGRESSO NORDESTINO DE BUIATRIA, 2003, Salvador. Sanidade, base da economia pecuária: programa final: livro de resumos. Salvador: Associação Brasileira de Buiatria, 2003. p. 69. ref. 149.
63. SANTOS, M.M. **Ocorrência de fungos filamentosos e micotoxinas em bagaço de cevada destinado à alimentação do rebanho bovino leiteiro do estado da Bahia**. 2004. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária Tropical) - Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, 2004.
64. SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica. **Manual das doenças transmitidas por alimentos: Aflatoxinas e outras micotoxinas (InformeNet)**. São Paulo, 2003. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/aflatoxinas.pdf>. Acesso em: 22 de out. 2016.

- 65.SCHÜTTE,K.; BORNSCHEIN, J.; MALFERTHEINER, P. Hepatocellular Carcinoma – Epidemiological Trends and Risk Factors. **Digestive diseases**, v.27, n.80, 2009. p.80-92.
- 66.SELVAM, G.; SWAMY, M.; VERMA, Y. Hepatocellular carcinoma in an indian buffalo. **Buffalo Bulletin**, v.27, n.1, 2008. p.53-55.
- 67.SERAKIDES, R.; GUEDES, R.M.C. Patologias do fígado. In: SERAKIDES, R. **Patologia Veterinária**. Cadernos Didáticos. Belo Horizonte: FEPMVZN – Editora, 2004. p.153- 170.
- 68.SILVA, M.C. **Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães**. 2005. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, 2005.
- 69.SOUZA, K.D. da S. et al. Carcinoma hepatocelular em canino- relato de caso. In: XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão – JEPEX – UFRPE: Recife, 2013.
- 70.SOUZA, V.T.F. de; PARAGUASSU. A.A.; MOREIRA, E.L.T. Ocorrência de neoplasias em caninos na cidade de Salvador, Bahia (Achados de biópsias). **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**. Ano 2, v.2, 2001. p.53-58.
- 71.TESHIMA T. et al. Hepatocellular carcinoma in a young dog. **The Canadian Veterinary Journal**, v.54, 2013. p.845–848.
- 72.THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.
- 73.TESSELE, B.; BARROS, C.S.L. Tumores em bovinos encontrados em abatedouros frigoríficos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.36 n.3, 2016.
- 74.TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. **Técnicas cirúrgicas em Animais de Grande Porte**. São Paulo: Ed Roca, 1985. p.341.
- 75.VALENTINE, B. A. Neoplasia. In: **Farm Animal Surgery**. FUBINI S.L.; DUCHARME N.G. 2ed., St Louis: Saunders, 2004. p. 119-120.
76. WETTIMUNY, S.G. de S. primary liver tumours of cattle in Ceylon. **Journal of Comparative Pathology**, v.79, p.355 -365, 1969.
- 77.WÖRNS, M.A. et al. Systemic Therapies in Hepatocellular Carcinoma. **Digestive diseases**, v.37, 2009. p. 175-188.

ANEXO I

HEMOGRAMA - BOVINO

DATA: 09/10/15		RG/HUMV: 1173		
Proprietário: Fazenda Experimental do CCAAB - UFRB				
Espécie: Bovina	Nome: Carioca	Raça: Girolando	Idade: 5 anos	Sexo: F
Histórico resumido: Animal com emagrecimento progressivo foi encontrado caído, apresenta edema de barbeta, veias jugular, mamária e da face ingurgitadas bilateralmente.				

HEMATIMETRIA				
	VALORES ENCONTRADOS		VALORES DE REFERÊNCIA	
Hemácias (/µL)	8.000.000		5 – 10 x10 ⁶	
Hemoglobina (g/dL)	12,16		8 - 15	
Hematócrito (%)	38		24 - 46	
VCM (fL)	47,5		40 - 60	
CHCM (%)	32,0		30 - 36	
PPT (g/dL)	4,2		7 -8,5	
Fibrinogênio (mg/dL)	200		300 - 700	
Plaquetas (/µL)	186.000		200.000 – 730.000	
Metarrubricitos	0			
Reticulócitos Absoluto (/µL)	-			
Corrigido (%)	-			
LEUCOMETRIA				
	VALORES ENCONTRADOS		VALORES DE REFERÊNCIA	
Leucócitos totais (/µL)	8.600		4.000 – 12.000	
	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (/µL)	(%)	(/µL)
Metamielócitos	0	0	0	0
Neutrófilos Bastonetes	0	0	0 - 2	0 - 120
Neutrófilos Segmentados	54	4.644	15 – 45	600 – 4.000
Linfócitos	39	3.354	45 – 75	2.500 – 7.500
Eosinófilos	1	86	2 – 20	0 – 2.400
Monócitos	6	516	2 – 7	25 - 840
Basófilos	0	0	0 - 2	0 – 200
Observações (Laboratório)				
Presença de <i>Anaplasma sp.</i>				

ANEXO II

EXAME PARASITOLÓGICO

DATA: 09/10/15		RG/HUMV: 1173		
Proprietário: Fazenda Experimental do CCAAB – UFRB				
Espécie: Bovina	Nome: Carioca	Raça: Girolando	Idade: 5 anos	Sexo: F
Método de análise: Gordon e Whitlock modificado (O.P.G.)				

RESULTADOS				
Animais	<i>Trichostrongyloidea</i>	<i>Strongyloides sp.</i>	<i>Trichuris spp.</i>	<i>Eimeria spp.</i>
1173	50opg	---	---	50 opg

ANEXO III

URINÁLISE

DATA: 14/10/15		RG/HUMV: 1173		
Proprietário: Fazenda Experimental do CCAAB – UFRB				
Espécie: Bovina	Nome: Carioca	Raça: Girolando	Idade: 5 anos	Sexo: F
Animal sob tratamento: Sim		Qual? Florfenicol + Calfon		
Histórico resumido: Animal com emagrecimento progressivo, edema de barbela, veias jugulares e mamas calibrosas, cavidade abdominal em formato de pêra, tenesmo, dor à palpação na região do fígado e rim.				

COLHEITA							
<input type="checkbox"/>	Cistocentese	<input type="checkbox"/>	Cateterismo	<input checked="" type="checkbox"/>	Micção Natural	<input type="checkbox"/>	Outros

EXAME FÍSICO	EXAME QUÍMICO
Volume: 80 ml	pH: 6,5
Cor: Amarelo claro	Proteínas (mg/dL): traços (15mg/dL)
Odor: <i>Sui generis</i>	Glicose (mg/dL): normal
Aspecto: Límpido	Corpos cetônicos: negativos
Densidade: 1,018	Urobilinogênio: alterado
Observações: ---	Bilirrubina: negativo
	Sangue oculto: negativo
	Sais biliares: negativo

EXAME DO SEDIMENTO

Células de descamação (por campo de 400x):	
Renais: 0 – 1	Uretrais: raras
Pelve: 0 - 1	Vaginais: ---
Vesicais: raras	Prostáticas: ---

Hemácias (por campo de 400x): ---	Leucócitos (por campo de 400x): raras
--	--

Cilindros:	
Hialinos: ---	Epiteliais: ----
Granulosos: --	Céreos: ---
Outros: raras	

Bactérias: +

Cristais: ---

Observações: ---

ANEXO IV

HEMOGRAMA - BOVINO

DATA: 15/10/15		RG/HUMV: 1173		
Proprietário: Fazenda Experimental do CCAAB - UFRB				
Espécie: Bovina	Nome: Carioca	Raça: Girolando	Idade: 5 anos	Sexo: F
Histórico resumido: Animal com emagrecimento progressivo foi encontrado caído, apresenta edema de barbela e veias ingurgitadas.				

HEMATIMETRIA				
	VALORES ENCONTRADOS		VALORES DE REFERÊNCIA	
Hemácias (/µL)	9.200.000		5 – 10 x10 ⁶	
Hemoglobina (g/dL)	12,67		8 - 15	
Hematócrito (%)	42		24 - 46	
VCM (fL)	45,65		40 - 60	
CHCM (%)	30,16		30 - 36	
PPT (g/dL)	5,0		7 -8,5	
Fibrinogênio (mg/Dl)	400		300 - 700	
Plaquetas (/µL)	432.000		200.000 – 730.000	
Metarrubricitos	0			
Reticulócitos Absoluto (/µL)	-			
Corrigido (%)	-			
LEUCOMETRIA				
	VALORES ENCONTRADOS		VALORES DE REFERÊNCIA	
Leucócitos totais (/µL)	9.650		4.000 – 12.000	
	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (/µL)	(%)	(/µL)
Metamielócitos	0	0	0	0
Neutrófilos Bastonetes	0	0	0 - 2	0 - 120
Neutrófilos Segmentados	51	4.922	15 – 45	600 – 4.000
Linfócitos	43	4.150	45 – 75	2.500 – 7.500
Eosinófilos	1	96	2 – 20	0 – 2.400
Monócitos	5	482	2 – 7	25 - 840
Basófilos	0	0	0 - 2	0 – 200
Observações (Laboratório)				

ANEXO V

EXAMES ESPECIAIS

DATA: 15/10/15		RG/HUMV: 1173		
Proprietário: Fazenda Experimental do CCAAB – UFRB				
Espécie: Bovina	Nome: Carioca	Raça: Girolando	Idade: 5 anos	Sexo: F
Diagnóstico provisório: Nefropatia/ Hepatopatia				
Exame solicitado: Creatinina		Material colhido: Soro sanguíneo		
Histórico resumido: Animal com emagrecimento progressivo. Foi encontrado caído, apresentando edema de barbela, veias ingurgitadas.				

RESULTADOS
Dosagem sérica de creatinina; 0,77 mg/ dL
Valor de referência para bovinos 1 – 2 mg/dL