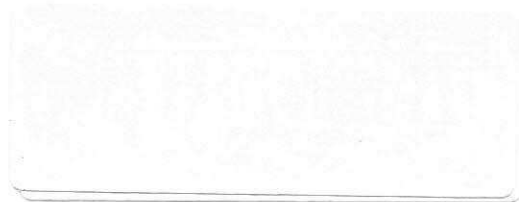


UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Hepatite infecciosa canina diagnosticada no Laboratório de Patologia Animal do Hospital
Veterinário da UFCG, Patos, Paraíba

Michael de Figueiredo Gonçalves



2013



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS - PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Hepatite infecciosa canina diagnosticada no Laboratório de Patologia Animal do Hospital
Veterinário da UFCG, Patos, Paraíba

Michael de Figueiredo Gonçalves

Graduando

Prof. Dr. Antônio Flávio Medeiros Dantas

Orientador

Patos - PB
Setembro de 2013



Biblioteca Setorial do CDSA. Junho de 2022.

Sumé - PB

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

G635h Gonçalves, Michael de Figueiredo
 Hepatite infecciosa canina diagnosticada no Laboratório de Patologia
 Animal do Hospital Veterinário da UFCG, Patos, Paraíba/ Michael de
 Figueiredo Gonçalves. – Patos, 2013.
 35 f.: color.

 Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) -
 Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia
 Rural.

 “Orientação: Prof. Dr. Antônio Flávio Medeiros Dantas”
 Referências.

 1. Doença viral. 2. Cães. 3. Patologia. I. Título.

CDU 616:619

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MICHAELL DE FIGUEIREDO GONÇALVES

Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para
obtenção do grau de Médico Veterinário.

ENTREGUE EM ____/____/____

MÉDIA: _____

BANCA EXAMINADORA

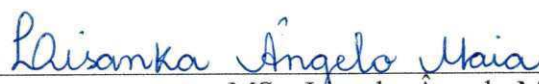


Prof. Dr. Antônio Flávio Medeiros Dantas
ORIENTADOR

Nota

Prof.^a. Dr.^a. Verônica Medeiros da Trindade Nobre
EXAMINADOR I

Nota



MSc. Lísanka Ângelo Maia
Médica Veterinária
EXAMINADOR II

Nota

Dedicatória

Aos meus pais, Teta e Mundinha por toda paciência, amor, incentivo e carinho dedicados a mim e por participar de todos os momentos da minha vida.

Dedico!

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus, fonte da vida e da graça, por me iluminar durante toda essa trajetória.

Ao meu pai Teta e principalmente minha mãe Mundinha pelo amor, dedicação e paciência. Sem ela nada na minha vida seria possível.

Aos meus irmãos Mikael e Maicon por sempre me incentivar e apoiar em tudo.

Aos meus avós Raimundo, Ducinha (In memória), Niná e principalmente meu avô Zeca (In memória) que foi e sempre será um pai para mim, estão me iluminando e me guiando lá de cima para a minha vitória.

A toda minha família em especial tio Cícero, Ranniere e tia Cileide pelos conselhos, ajuda e carinho em toda minha caminhada acadêmica.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Flávio que jamais deixou de me incentivar. Sem a sua orientação, dedicação e auxílio, o estudo aqui apresentado seria praticamente impossível.

Aos mestrandos e doutorandos da patologia animal em especial Lisanka, Talita e Eduardo por me auxiliarem nos momentos que mais precisei.

Aos Professores do curso de medicina veterinária por transmitirem seus conhecimentos em especial a Profa. Dra. Verônica pela dedicação, presteza e principalmente pela vontade de ajudar o seu próximo.

Aos meus colegas de sala pelo companheirismo nessa trajetória acadêmica.

Aos meus amigos pela paciência, confiança e companheirismo nessa longa caminhada em especial a Sâmia, Lamark, Joel, Ariadna, Carol, Namilys, Dudu, Júnior, Cecé, Thiago, Adailson, Pedro, Hélio, Jesimiel, David, Arthur, Dêvede e Chico.

Ao pessoal da RUSAN, onde convivi cinco anos, obrigado por me acolherem tão bem e me ajudarem nos momentos difíceis.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELA.....	6
LISTA DE FIGURAS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Hepatite infecciosa canina	12
2.2 Agente etiológico.....	12
2.3 Epidemiologia.....	13
2.4 Patogenia.....	13
2.5 Sinais clínicos	14
2.6 Patologia	15
2.6.1 Lesões macroscópicas	15
2.6.2 Lesões microscópicas.....	15
2.7 Diagnóstico	16
2.8 Tratamento e prevenção.....	17
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	18
4 RESULTADOS	19
5 DISCUSSÃO.....	28
6 REFERÊNCIAS	32

LISTA DE TABELA

Tabela	Descrição	Pág.
Tabela 1	Dados epidemiológicos e clínicos dos doze casos de HIC diagnosticados no LPA/UFCG, distribuídos de acordo com o ano de ocorrência.	21

LISTA DE FIGURAS

Figuras	Descrição da Lesão	Pág.
Figura 1	HIC. Observa-se pele levemente amarelada com múltiplas hemorragias na região inguinal.	19
Figura 2	HIC. Fígado com áreas avermelhadas e irregulares na superfície capsular.	20
Figura 3	HIC. Fígado apresentando evidenciação do padrão lobular na superfície de corte.	22
Figura 4	HIC. Fígado com áreas avermelhadas irregulares na superfície capsular e fibrina aderida na cápsula e na parede da vesícula.	22
Figura 5	HIC. Observa-se a parede da vesícula biliar distendida por edema.	23
Figura 6	HIC. Observa-se serosa do intestino levemente avermelhada e granular com conteúdo líquido vermelho escuro.	23
Figura 7	HIC. Coração apresentando hemorragia subendocárdica e icterícia da aorta.	24
Figura 8	HIC. Múltiplas áreas irregulares de hemorragias distribuídas por toda superfície cortical do cérebro, principalmente nos lobos temporais.	24
Figura 9	HIC. Corte histológico do fígado apresentando necrose e hemorragia centrolobular. HE. Obj. 20x.	25
Figura 10	HIC. Corte histológico do fígado demonstrando inclusões intranucleares basofílicas em hepatócitos (setas) na região periférica da necrose e hemorragia. HE. Obj. 40x.	26
Figura 11	HIC. Observa-se acentuada hemorragia nas leptomeninges do córtex cerebral, principalmente ao redor de vasos. HE. Obj. 20x.	27
Figura 12	HIC. Presença de inclusão basofílica intranuclear no endotélio de vasos do encéfalo, associada à discreta hemorragia perivascular. HE. Obj. 40x.	27

RESUMO

GONÇALVES, MICHAELL DE FIGUEIREDO. Hepatite infecciosa canina diagnosticada no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da UFCG, Patos, Paraíba. UFCG, 2013. 35 p. (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária).

Doze casos de Hepatite Infecciosa Canina (HIC) foram diagnosticados com base nos seus achados patológicos característicos da doença. Todos os casos apresentaram necrose e hemorragia com inclusões intranucleares em hepatócitos. Foram avaliados os dados epidemiológicos, clínicos e patológicos de um total de 986 fichas de protocolos de necropsia, no período de janeiro de 2003 a junho de 2013, evidenciando um total de 1,21% da ocorrência da doença na região. Dos animais acometidos 50% eram adultos (6/12) e 50% eram jovens (6/12). Em 8,33% dos casos os animais apresentaram imunização. A evolução clínica variou de curso agudo (5/12) a hiperagudo (4/12) com duração de até 7 dias. Os sinais clínicos observados foram apatia (5/12), convulsão (4/12), petéquias nas mucosas oculares, oral e na pele (4/12), hiporexia (2/12), diarreia (2/12), vômito (1/12) e edema submandibular (1/12). As suspeitas clínicas foram de intoxicação (3/12), erliquiose (4/12), parvovirose (2/12), não informado (2/12) e endoparasitose (verminose) (1/12). Os principais achados de necropsia consistiram de fígado variando de pálido a alaranjado com múltiplas áreas avermelhadas distribuídas aleatoriamente pelo parênquima (9/12) e acentuação do padrão lobular (7/12). Foram observados hemorragias no intestino (10/12), estômago (10/12), timo (2/12), baço (4/12), pulmão (5/12), coração (6/12), encéfalo (3/12), rim (9/12), bexiga (3/12), mucosas orais, oculares e subcutâneo (7/12). Icterícia (2/12) e edema submandibular (2/12) foram observados e linfonodos aumentados em quatro dos doze casos. Em todos os casos o fígado apresentou necrose de hepatócitos da região centrolobular que por vezes se estendia à região médio-zonal (8/12), associada à hemorragia (10/12) e infiltrado inflamatório. Inclusões intranucleares foram observadas em hepatócitos normais e em processo de necrose individual, bem como em células endoteliais de vasos sanguíneos. As inclusões caracterizavam-se por serem basofílicas, algumas preenchiam todo o núcleo (1/12), mas a maioria apresentava um halo claro entre a inclusão e o limite da carioteca. Inclusões também foram encontradas em células reticuloendoteliais do baço, em células de tufo glomerular do rim e em células endoteliais do encéfalo. A vacinação correta e o cuidado com a desinfecção e higiene dos locais onde os animais vivem são fatores importantes para não ocorrência da doença. A doença ocorreu em animais de diferentes faixas de idade, mas sempre relacionada à falha de vacinação. Todos os casos de cães que morreram na clínica de pequenos animais ou foram encaminhados para a realização da necropsia não havia suspeita clínica da doença. Os cães com HIC podem apresentar sinais neurológicos secundários a lesões vasculares e serem confundidos com doenças primárias do sistema nervoso central. Em alguns casos em que há epidemiologia e as manifestações clínicas são sugestivas principalmente de erliquiose, intoxicações (envenenamento) ou parvovirose devemos incluir HIC no diagnóstico diferencial.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doença viral, cães, patologia, hepatite infecciosa canina.

ABSTRACT

GONÇALVES, MICHAELL DE FIGUEIREDO. Infectious canine hepatitis diagnosed in the Pathology Laboratory Animal Veterinary Hospital UFCG, Patos, Paraíba. UFCG, 2013. 35 p. (Work End of Course in Veterinary Medicine).

Twelve cases of Infectious Canine Hepatitis (ICH) were diagnosed based on its characteristic pathologic findings of the disease. All cases showed necrosis and hemorrhage with intranuclear inclusions in hepatocytes. We evaluated the epidemiological, clinical and pathological features of a total of 986 sheets necropsy reports, from January 2003 to June 2013, showing a total of 1.21 % of the occurrence of the disease in the region. 50% of the affected animals were adults (6/12) and 50% were younger (6/12). In 8.33 % of cases the animals showed immunization. The clinical course ranged from acute (5/12) the hyperacute (4/12) lasting up to 7 days. Clinical signs observed were lethargy (5/12), seizures (4/12), mucosal petechiae ocular, oral and skin (4/12), decreased appetite (2/12), diarrhea (2/12), vomiting (1/12) and submandibular edema (1/12). Clinical suspicions were poisoning (3/12), ehrlichiosis (4/12), parvovirus (2/12), uniformed (2/12) and endoparasitose (worms) (1/12). The Necropsy findings consisted of liver ranging from pale orange to reddish areas with multiple randomly distributed throughout the parenchyma (9/12) and accentuation of the lobular pattern (7/12). Hemorrhages were observed in the intestine (10/12), stomach (10/12), thymus (2/12), spleen (4/12), lung (5/12), heart (6/12), brain (3/12), kidney (12/9), bladder (3/12), oral mucosal, ocular, subcutaneous and (7/12). Jaundice (2/12) and submandibular edema (2/12) and enlarged lymph nodes were observed in four of the twelve cases. In all cases, the liver necrosis region centrilobular hepatocytes sometimes extending to the middle-zone (8/12) associated with bleeding (10/12) and infiltrates. Intranuclear inclusions were seen in normal hepatocytes necrosis and process individual as well as in endothelial cells of blood vessels. The inclusions are characterized by basophilic some met the entire core (1/12), but most had a clear halo boundary between the insert and the nuclear membrane. Inclusions were also found in the reticuloendothelial cells of the spleen cells in glomeruli of the kidney and brain endothelial cells. Vaccination correct and careful disinfection and hygiene of the places where animals live are not important factors for disease occurrence. The disease occurred in animals of different age groups, but always related to the failure of vaccination. All cases of dogs that died in the small animal clinic or were referred for autopsy examination there was no clinical suspicion of the disease. The dogs with ICH may exhibit signs secondary to neurological and vascular lesions being mistaken for primary diseases of the central nervous system. In some cases where there epidemiology and clinical manifestations are mainly suggestive of ehrlichiosis, intoxication (poisoning) or parvovirus HIC must include in the differential diagnosis.

INDEX-TERMS: Viral disease, dogs, pathology, infectious canine hepatitis.

1 INTRODUÇÃO

A Hepatite Infecciosa canina (HIC) é uma doença viral sistêmica causada pelo adenovírus canino tipo-1 (CAV-1) (DECARO et al., 2008) pertencente a família *Adenoviridea* (QUINN et al., 2005). Resistente à inativação pelo ambiente e também à maioria dos desinfetantes comuns, sobrevive em fômites e no ambiente por dias a meses (ETTINGER & FELDMAN, 2004).

Acomete principalmente cães jovens com idade entre um mês e dois anos de vida (STALKER & HAYES, 2007) não vacinados (TIMONEY et al., 1988) e também outras espécies da família Canidae e Ursidae (INNES & SAUNDERS, 1962). A incidência da doença vem decrescendo ao longo dos anos devido, principalmente, aos procedimentos de imunizações com vacinas contendo CAV-1 e CAV-2 atenuados (ETTINGER & FELDMAN, 2004).

A evolução da doença frequentemente é de curso hiperagudo a agudo (GREENE, 2006; JONES et al., 2000), podendo ocorrer também a forma subclínica nos animais que apresentam boa imunidade (GOCKE et al., 1967, GREENE, 2006), ou crônica com o desenvolvimento de fibrose hepática (GOCKE et al., 1970). Quando hiperagudo os sinais clínicos são observados poucas horas antes do óbito (JONES et al., 2000) ou não são observados e os animais são encontrados mortos ou apresentam morte súbita (QUINN et al., 2005). A forma aguda geralmente ocorre de dois a sete dias. Após aumento de temperatura (40° a 41°C), os animais demonstram apatia, inapetência ou anorexia, vômitos, dor abdominal e diarreia com ou sem sangue. Tonsilitefaringite, linfadenopatia, edemas cervicais e diátese hemorrágica (petéquias, equimose, epistaxe) podem ser observados (GREENE, 2006). Em alguns casos há sinais neurológicos como incoordenação, convulsões, vocalização e letargia, frequentemente observadas em filhotes (CAUDELL et al., 2005). A icterícia é incomum ou rara (SWANGO, 1997). Animais que se recuperam da fase aguda da doença podem desenvolver uveíte por imunocomplexos (hipersensibilidade do tipo III), conhecido clinicamente por “olho azul” (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

Na necropsia as principais lesões observadas incluem petéquias e equimoses disseminadas, líquido serossanguinolento na cavidade abdominal com fibrina, fígado aumentado de volume, com aspecto moteado, tonsilas e linfonodos aumentados e avermelhados. Frequentemente a parede da vesícula biliar está espessada por edema (GREENE, 2006, STALKER & HAYES, 2007).

O vírus tem especial tropismo pelo parênquima hepático, endotélio vascular e mesotélio. As alterações histológicas incluem necrose hepática centrolobular (CORNWELL & WRIGTH, 1969). Inclusões intranucleares basofílicas são encontradas em hepatócitos (CARLTON & MCGAVIN, 1998) e endotélio vascular da maioria dos órgãos (INKELMANN et al., 2007). No encéfalo as alterações são secundárias à injúria vascular (STALKER & HAYES, 2007), podendo ocorrer à presença de inclusões no endotélio dos vasos (CAUDELL et al., 2005).

O diagnóstico clínico da HIC é difícil devido ao curso hiperagudo ou agudo da doença e a não observação ou pouca evidência dos sinais clínicos. Desta forma comumente o diagnóstico é realizado pela associação entre sinais clínicos e lesões macro e microscópicas características.

A doença foi descrita inicialmente por Rubarth em 1947, na Suécia (PAY, 1950, PARRY 1950). Ao longo dos anos se tornou uma doença amplamente diagnosticada. No Brasil tem sido pouco descrita e vem sendo mais estudada nos últimos anos. A exemplos dos trabalhos nos estados de São Paulo (CARVALHO et al., 1975), Minas Gerais (PIACESI et al., 2010) e Rio Grande do Sul (INKELMAN et al., 2007, 2008; DEZENGRINI et al., 2008, OLIVEIRA et al., 2011).

Casos de HIC vêm sendo diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal (LPA) do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), mas não existe nenhum trabalho caracterizando os diferentes aspectos da doença na região. Desta forma, o presente estudo tem por objetivo descrever os achados epidemiológicos, clínicos e patológicos dos casos de HIC diagnosticados no LPA da UFCG, a fim de demonstrar a ocorrência da doença no semiárido paraibano e traçar o perfil da enfermidade na região, para auxiliar nos diagnósticos clínico e patológico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hepatite infecciosa canina

A HIC é uma doença viral multissistêmica que afeta principalmente o fígado de cães e raposas (ETTINGER ; FELDMAN, 2004). A doença foi descrita inicialmente por Rubarth em 1947, na Suécia (PAY, 1950, PARRY, 1950). Ao longo dos anos se tornou uma doença amplamente diagnosticada. No Brasil tem sido pouco descrita e vêm sendo mais estudada nos últimos anos. A exemplos dos trabalhos nos estados de São Paulo (CARVALHO et al., 1975), Minas Gerais (PIACESI et al., 2010) e Rio Grande do Sul (INKELMAN et al., 2007, 2008; DEZENGRINI et al., 2007, OLIVEIRA et al., 2011).

É uma doença causada pelo CAV 1. A maioria das infecções é assintomática e, hoje em dia, é incomum na maior parte do mundo provavelmente devido à vacinação (CARLTON & MCGAVIN, 1998). A HIC é principalmente disseminada pela excreção do vírus na urina, sendo adquirida como infecção naso-oral, levando a uma faringite e tonsilite como sinais iniciais (JONES; HUNT; KING, 2000).

2.2 Agente etiológico

É um vírus DNA pertencente à família Adenoviridae, enquadrando-se no gênero Mastadenovírus, possui um capsídeo cúbico, sem envelope. O tamanho do vírion é de 80-90 nm (MAYR; GUERREIRO, 1981).

A HIC é causada pelo CAV-1, um vírus relacionado, mas distinto do CAV-2 que causa a traqueobronquite infecciosa ou tosse dos canis (BIRCHARD; SHERDING, 2004). Os adenovírus replicam-se no núcleo celular, vírions recém-montados formam agregados cristalinos, demonstráveis como inclusões basofílicas intranucleares em cortes de tecidos corados. Os Adenovírus têm uma variedade de hospedeiros naturais, em geral restritos a uma única espécie (QUINN et al; 2005).

O CAV-1 é moderadamente resistente e sobrevive no ambiente por dias a meses, dependendo da temperatura e umidade. É resistente aos desinfetantes, mas os compostos de amônio quaternário inativam sua infectividade dentro de 10 minutos (ETTINGER; FELDMAN, 2004). É observada a perda de atividade a 37°C depois de 26 a 29 dias e a 60°C depois de 3 a 5 minutos. Na temperatura de geladeira, o vírus conserva sua contagiosidade até

9 meses (BEER, 1988). Como importante característica, o CAV-1 afeta principalmente o fígado e o endotélio vascular (QUINN et al, 2005).

2.3 Epidemiologia

A HIC está amplamente disseminada nas populações caninas de vários países, reações sorológicas positivas foram observadas em 25-55% dos cães examinados. São raros os surtos epidêmicos da doença e casos esporádicos podem ocorrer em qualquer época do ano (BEER, 1988).

Os cães, as raposas e outros canídeos são susceptíveis ao AVC-1. Devido ao uso disseminado da vacinação, a HIC é hoje rara e observada quase exclusivamente em cães não-vacinados. O AVC-1 acomete mais frequentemente cães jovens com idade entre um mês e dois anos de vida (ETTINGER; FELDMAN, 2004). Os canídeos silvestres permanecem como um reservatório de infecção (BIRCHARD; SHERDING, 2004).

Na fase inicial da doença o vírus é encontrado no sangue e é eliminado com todas as secreções ou excreções tanto por animais clinicamente doentes, como os que apresentam a doença de forma inaparente (BEER, 1988).

A contaminação do ambiente pelo AVC-1 ocorre a partir da eliminação do vírus nas fezes e urina (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

A doença é disseminada pela urina, após recuperação da doença aguda. Um cão pode manter o vírus nos rins e eliminá-los na urina possivelmente por mais de um ano (HIRSH; ZEE, 2003). O contágio é produzido, geralmente, pela via oral com o alimento ou através de objetos contaminados (BEER, 1988).

2.4 Patogenia

Após exposição oral, o CAV-1 localiza-se nas tonsilas e nos linfonodos regionais, onde ocorre a replicação primária com subsequente viremia (ETTINGER; FELDMAN, 2004). Após a viremia, que normalmente dura quatro a oito dias, resulta em rápida disseminação do vírus para os tecidos e secreções corpóreas, incluindo saliva, urina e fezes (HIRSH; ZEE, 2003).

A replicação do vírus também ocorre nas células parenquimatosas do fígado e dos rins. Na maioria dos cães, a recuperação clínica coincide com a produção de anticorpos neutralizantes cerca de dez dias após a infecção (QUINN et al, 2005).

O vírus tem uma predisposição pelos hepatócitos e células endoteliais. A lesão dos hepatócitos resulta em necrose hepática e a lesão endotelial pode afetar qualquer tecido, mas o AVC-1 é particularmente notado por seus efeitos no endotélio corneano, glomérulos renais e endotélio vascular (BIRCHARD; SHERDING, 2004).

Lesões do fígado, rins e dos olhos estão associadas aos efeitos citopáticos do vírus, normalmente no sétimo dia após infecção. Uma resposta adequada de anticorpos elimina o vírus da corrente sanguínea e do fígado, restringindo, assim, a extensão do comprometimento hepático (HIRSH; ZEE, 2003).

2.5 Sinais clínicos

Os sinais clínicos da HIC ocorrem em cães jovens soronegativos. O período de incubação é de quatro a sete dias. Febre transitória, depressão e letargia são sinais iniciais. Os sinais tardios incluem relutância em mover-se, sensibilidade abdominal, mucosas pálidas e anorexia (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Dependendo do estado imunológico do animal, o quadro clínico é muito variado. A letalidade alcança 25-40%. Se o animal sobrevive às primeiras quarenta e oito horas críticas, poderá haver o restabelecimento (BEER, 1988).

Na doença hiperaguda, a morte ocorre tão depressa que pode haver suspeita de intoxicação. Na doença aguda, os cães afetados apresentam-se com febre, aumento da sede, vômito e diarreia (QUINN et al; 2005).

Em poucas ocasiões é observada a doença em cães adultos, sendo de evolução leve neste caso é caracterizada pela presença de febre não muito alta, apatia e inapetência (BEER, 1988).

Os tempos de sangramento estão prolongados e ocorrem alterações de coagulação típicas de coagulação intravascular disseminada (CID) (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Habitualmente as membranas mucosas têm um aspecto anêmico, às vezes ligeiramente ictérico, mas raramente uma icterícia profunda. Geralmente as tonsilas estão avermelhadas e inchadas. É bastante comum a ocorrência de lacrimejamento onde as conjuntivas apresentam-se hiperêmicas (JONES; HUNT; KING, 2000).

Sinais neurológicos relacionados ao dano vascular podem manifestar-se (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Geralmente não se observam sinais respiratórios nos cães com HIC, porém, tem-se recuperado o CAV-1 de cães com sinais de traqueobronquite infecciosa e de cães com sinais respiratórios induzidos pela exposição a um vírus obscuro (KAHN, 2008).

O prognóstico é reservado em cães com envolvimento multissistêmico (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

2.6 Patologia

2.6.1 Lesões macroscópicas

Durante a fase aguda geralmente têm edema e hemorragia de linfonodos superficiais e do tecido subcutâneo cervical. A cavidade abdominal frequentemente contém líquido, que pode ter coloração variável desde clara até vermelho brilhante (HIRSH; ZEE, 2003).

Os danos endoteliais resultam em hemorragias em “pincel de tinta” na serosa gástrica, linfonodos, timo, pâncreas e tecidos subcutâneos (KAHN, 2008). Frequentemente o fígado está aumentado e congesto, apresentando um padrão lobular acentuado que refletem áreas de necrose centrolobular. A parede da vesícula biliar apresenta-se edemaciada e espessada (CARLTON; MCGAVIN, 1998). A necrose das células hepáticas produz alterações de coloração variáveis no fígado (KAHN, 2008).

Os rins normalmente estão congestos e no cérebro têm hemorragias ao redor dos capilares e são evidentes no tálamo, mesencéfalo e na medula (HIRSH; ZEE, 2003).

2.6.2 Lesões microscópicas

A lesão microscópica mais característica é a necrose hepática, particularmente na região centrolobular. No fígado e vesícula biliar, pode ser demonstrada microscopicamente a ruptura dos capilares que apresentam inclusões intranucleares no endotélio (JONES; HUNT; KING, 2000). O fígado apresenta graves transtornos circulatórios, com suas correspondentes consequências sobre o parênquima e lesões vasculares com formação de exsudado seroso no espaço de Disse (BEER, 1988).

Habitualmente o baço está hipertrofiado e contém uma quantidade anormal de sangue. Infartos raramente são observados. Inclusões intranucleares podem ser observados sem dificuldade em células reticuloendoteliais e também em células endoteliais (JONES; HUNT; KING, 2000). Os rins normalmente estão congestos e contém corpúsculos de inclusão

intranucleares, principalmente nos glomérulos (HIRSH ; ZEE, 2003). As lesões no cérebro estão diretamente relacionadas às alterações no endotélio capilar. As células endoteliais envolvidas estão aumentadas e algumas vezes contêm inclusões intranucleares alongado. Nesses núcleos, a cromatina é marginada (JONES; HUNT; KING, 2000). Existe extravasamento de líquido no sistema nervoso central, mas raramente se tem lesões hipoxêmicas das células ganglionares e reações inflamatórias escassas (BEER, 1988). Em alguns casos há necrose, perda de mielina, e coleções de células gliais nas adjacências dos vasos afetados (JONES; HUNT; KING, 2000).

2.7 Diagnóstico

O diagnóstico clínico de HIC é difícil devido ao curso superagudo ou agudo da enfermidade e a pouca especificidade dos sinais clínicos (INKELMANN et al., 2007). A HIC lembra a erliquiose, parvovirose e os efeitos de alguns venenos. Em termos de diagnóstico diferencial, suspeita-se de HIC se leucopenia e febre estiverem presentes (HIRSH; ZEE, 2003). A atividade sérica da alanina transaminase pode estar aumentada. Corpúsculos de inclusão intranucleares podem ser detectados nas células parenquimatosas hepáticas (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Na maioria dos casos de HIC, o diagnóstico é realizado, geralmente, depois da morte do animal. As observações feitas durante a necropsia apresentam critérios e dados suficientes para estabelecer um diagnóstico provável, que precisa ser confirmado histologicamente (BEER, 1988).

A demonstração microscópica de necrose e inclusões intranucleares em tonsilas submetidas à ablação cirúrgica ou em amostras coletadas por biópsia do fígado é suficiente para confirmar um diagnóstico clínico (JONES; HUNT; KING, 2000).

O diagnóstico definitivo pode ser confirmado por teste sorológico (fixação do complemento, inibição da hemaglutinação, ensaio imunoenzimático [ELISA] ou isolamento viral seguido por teste de anticorpos imunofluorescentes) (HIRSH; ZEE, 2003). A imunohistoquímica é eficaz na demonstração da distribuição do antígeno viral nos tecidos de cães com HIC (INKELMANN et al., 2008).

2.8 Tratamento e prevenção

O tratamento é de suporte até que possa ocorrer recuperação a partir do estágio agudo de infecção e regeneração hepatocelular. Isso geralmente requer fluidoterapia que utilize soluções suplementadas com potássio e dextrose para restabelecer o equilíbrio hídrico (BIRCHARD; SHERDING, 2004). Transfusão de sangue total é necessária quando ocorrer hemorragia. Recomenda-se o uso de antibióticos de amplo espectro para controle de complicações bacterianas (HIRSH; ZEE, 2003).

A prevenção é conferida por meio da imunização com vacinas contendo CAV-1 ou CAV-2 atenuados (ETTINGER; FELDMAN, 2004). O sucesso da vacinação está diretamente relacionado ao nível de anticorpos neutralizantes, que pode persistir por mais de três anos após vacinação com vírus vivo modificado (HIRSH; ZEE, 2003). Os programas de vacinação para a imunização de filhotes contra o CAV-1 são os mesmos empregados contra a cinomose e leptospirose (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

O esquema recomendado para qualquer vacina contra HIC envolve pelo menos duas vacinações, com intervalos de três a quatro semanas e também a vacinação anual (HIRSH; ZEE, 2003).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisadas as fichas de necropsias no Laboratório Patologia Animal e fichas clínicas do Hospital Veterinário da UFCG, no período de Janeiro de 2003 à Junho de 2013, para identificação de cães diagnosticados com HIC. Os casos diagnosticados de hepatopatias, no LPA, foram reavaliados nos seus aspectos clínicos e patológicos com o objetivo de identificar novos casos da doença, e desses, os casos suspeitos de HIC foram selecionados. Informações como sexo, raça, idade, ano de realização da necropsia, sinais clínicos, suspeita clínica e imunização foram registrados a fim de servirem como subsídio para compor o perfil epidemiológico da doença ao longo dos anos. Todas as lâminas dos casos selecionados foram revisadas e a presença de inclusões intranucleares foi considerada confirmatória para o diagnóstico da doença.

Para a classificação da idade, os cães afetados foram agrupados em três categorias, sendo considerados filhotes (até 1 ano), adultos (de 1 a 9 anos) e idosos (mais de 10 anos) (SILVA et. al., 2007).

4 RESULTADOS

Durante o período estudado foram realizadas 986 necropsias de cães, doze foram confirmadas como HIC. A ocorrência da doença na região estudada foi de 1,21 % (12/986). Dos cães acometidos sete eram machos e cinco fêmeas. As idades variaram de 45 dias a sete anos, onde (6/12) eram jovens e (6/12) eram adultos. Observou-se que oito animais não apresentavam raça definida e três eram da raça poodle e um da raça rotweiler. Com relação à imunização, três dos doze animais apresentaram esquemas vacinais (polivalentes contendo CAV-2 atenuados), destes um apresentou três aplicações da vacina e em dois casos, apresentaram apenas a primeira dose. Os outros nove casos não receberam nenhum tipo de protocolo vacinal. A maioria dos casos apresentou curso agudo (5/12) a hiperagudo (4/12) com duração de 2 – 7 dias e 12 – 24 horas respectivamente, e os outros três (3/12) casos não foram informados. Os principais sinais clínicos relatados foram apatia (5/12), convulsão (4/12), petéquias nas mucosas oculares, oral e na pele (4/12), hiporexia (2/12), diarreia (2/12), icterícia (2/12), vômito (1/12) e edema submandibular (1/12) como observado na figura 1.



Figura 1 – HIC. Observa-se pele levemente amarelada com múltiplas hemorragias na região inguinal.

Ainda foram observados sinais como vômitos (1/12) e edema submandibular (1/12). Em quase todos os casos foram relatadas suspeitas clínicas, que variaram de erliquiose (4/12),

intoxicação (3/12), parvovirose (2/12), não informado (2/12) a endoparasitose (verminose) (1/12). Em um dos casos foram realizados exames complementares obtendo-se, hemograma dentro da normalidade, perfil bioquímico com Alanino Aminostrasferase (ALT) (321 UI/L), Fosfatase Alcalina (FA) (44 UI/L), Albumina (1,85 g/dL) e Globulina (2,16 g/dL). Dados gerais, ano de realização da necropsia e informações epidemiológicas e clínicas, estão descritas na Tabela 1.

Na necropsia as principais lesões observadas consistiram de fígado variando de pálido ou alaranjado e com múltiplos pontos avermelhados e irregulares distribuídos aleatoriamente pelo parênquima (9/12) e acentuação do padrão lobular (7/12) como mostra as figuras 2 e 3 respectivamente.

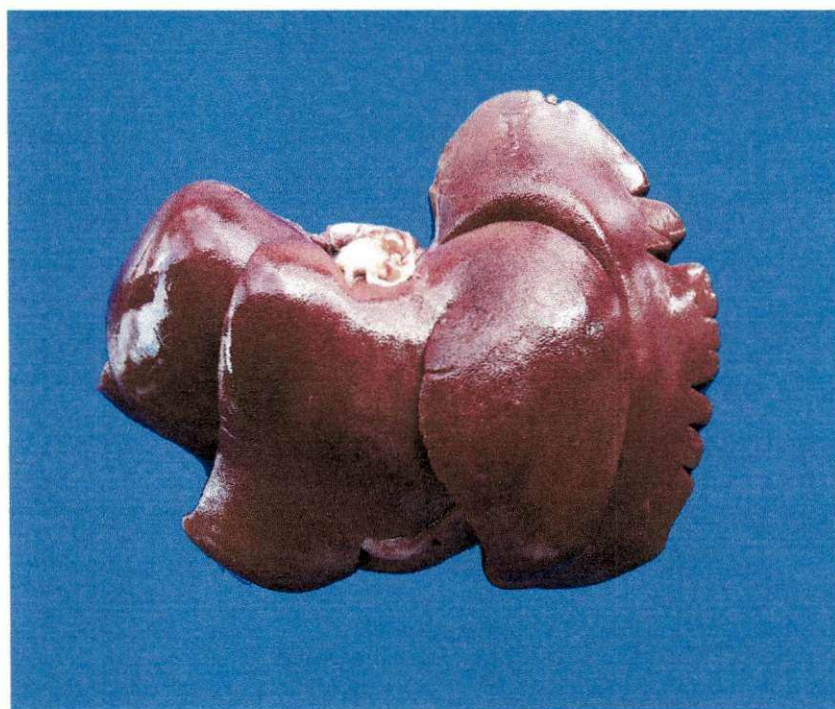


Figura 2 – HIC. Fígado com áreas avermelhadas e irregulares na superfície capsular.

Tabela 1 – Dados epidemiológicos e clínicos dos doze casos de HIC diagnosticados no LPA/UFCG, distribuídos de acordo com o ano de ocorrência.

<i>Caso</i>	<i>Ano</i>	<i>Raça</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Vacina</i>	<i>Suspeita</i>	<i>Sinais clínicos</i>	<i>Evolução</i>
1	2005	SRD	M	4 anos	Sim	Intoxicação	Apatia, dispnéia, taquicardia, sialorréia e mucosas oral e oculares congestionadas com petéquias.	1 dia
2	2006	Poodle	F	2 meses	Sim – 1 dose	Intoxicação	Apatia, vômito, diarreia e convulsão.	1 dia
3	2006	SRD	M	18 meses	Não	Parvovirose	Diarreia sanguinolenta.	12 h
4	2008	Poodle	F	45 dias	Sim – 1 dose	Endoparasitose (Verminose)	Apatia, anorexia e mucosas hiporcoradas.	1 dia
5	2008	Rotweiler	M	2 meses	Não	Não	NI	NI
6	2009	Poodle	M	2 anos	Não	Erliquiose	Apatia, hiporexia, lesão ulcerada na língua, convulsões, petéquias por todo o corpo e urina escura.	4 dias
7	2012	SRD	F	7 anos	Não	Erliquiose	Hiporexia, edema submandibular (infoadenopatia submandibular). Antes do óbito apresentou vocalização e convulsão.	3 dias
8	2012	SRD	F	9 meses	Não	Não	Edema submandibular.	7 dias
9	2012	SRD	M	1 ano	Não	Parvovirose	Diarreia com sangue.	3 dias
10	2012	SRD	F	5 anos	Não	Intoxicação	Diarreia com sangue.	3 dias
11	2013	SRD	M	8 meses	Não	Erliquiose	Epistaxe, hematúria e convulsões.	NI
12	2013	SRD	M	7 anos	Não	Erliquiose	Apatia, anorexia, convulsões e hematúria.	NI

SRD: Sem raça definida. M: Macho. F: Fêmea. NI: Não informado.

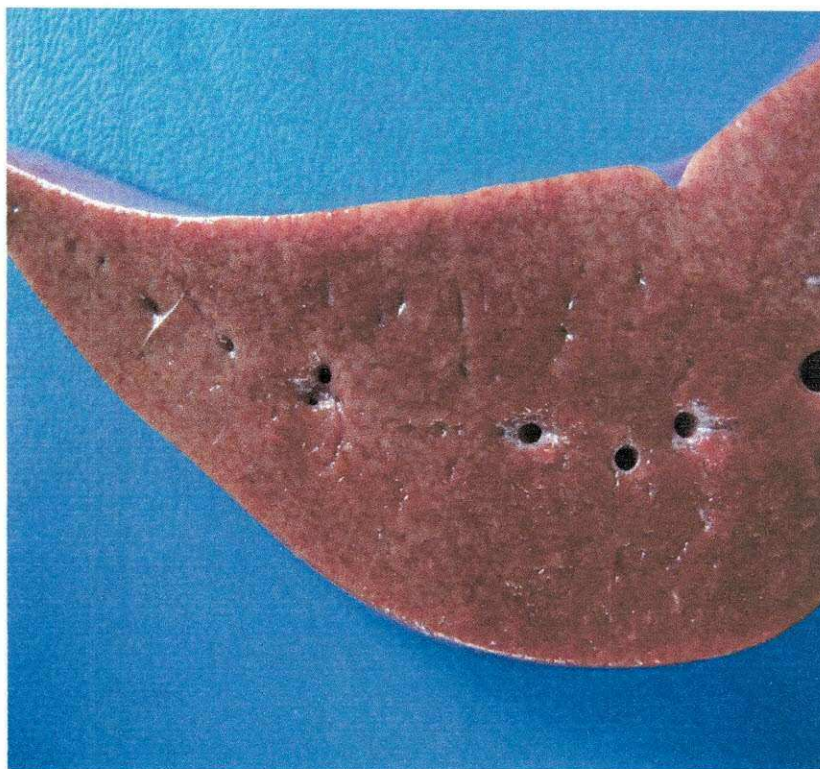


Figura 3 – HIC. Fígado apresentando evidência do padrão lobular na superfície de corte.

Havia discreto material fibrinoso na superfície capsular hepática e entre os lobos (1/12) e edema da parede da vesícula biliar (4/12). Observado nas figuras 4 e 5 respectivamente.

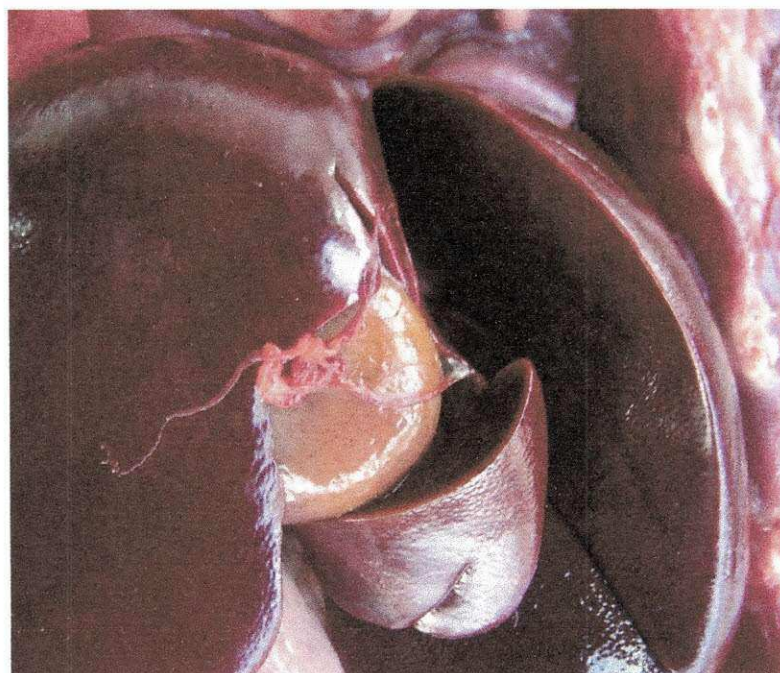


Figura 4 – HIC. Fígado com áreas avermelhadas irregulares na superfície capsular e fibrina aderida na cápsula e na parede da vesícula.



Figura 5 – HIC. Observa-se a parede da vesícula biliar distendida por edema.

Em quatro dos doze casos foram observados líquido avermelhado (aproximadamente 500 ml) na cavidade abdominal. No intestino a maioria dos casos apresentaram hemorragia na luz (10/12), com petéquias e equimoses na serosa e /ou mucosa (10/12) e em quatro dos casos identificou-se serosa intestinal rugosa e hiperêmica como mostra a figura 6.

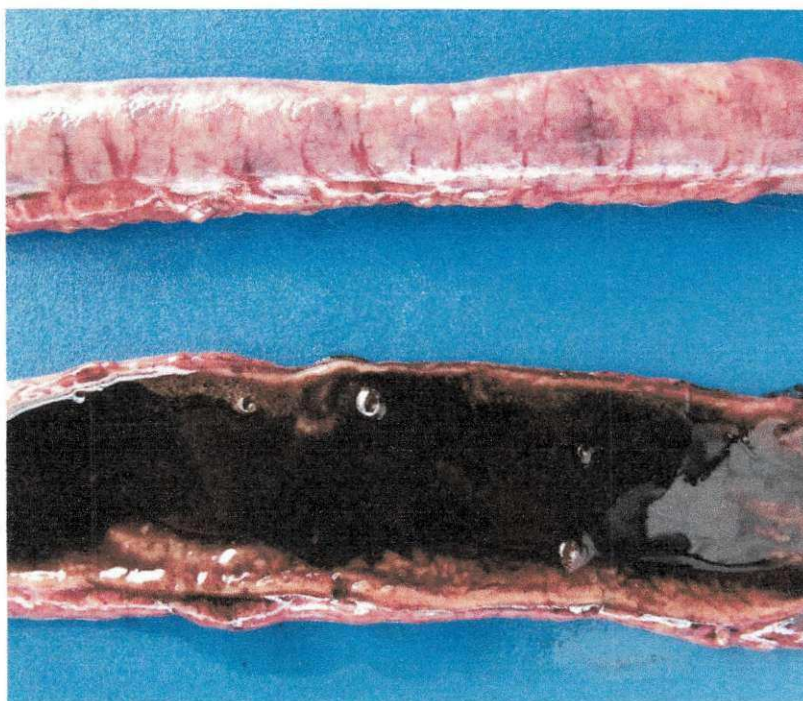


Figura 6 – HIC. Observa-se serosa do intestino levemente avermelhada e granular com conteúdo líquido vermelho escuro na luz.

Observou-se hemorragias também na mucosa e/ou serosa do estômago (10/12), timo (2/12), baço (4/12), pulmões (5/12), coração (6/12) (figura 7), encéfalo (3/12) (figura 8), rins (9/12), bexiga (3/12), mucosas orais e oculares e subcutâneo (7/12). Icterícia (2/12) e edema submandibular (2/12) foram observados. Linfonodos foram descritos como aumentados de volume em quatro dos doze casos.



Figura 7 – HIC. Coração apresentando hemorragia subendocárdica e icterícia da aorta.

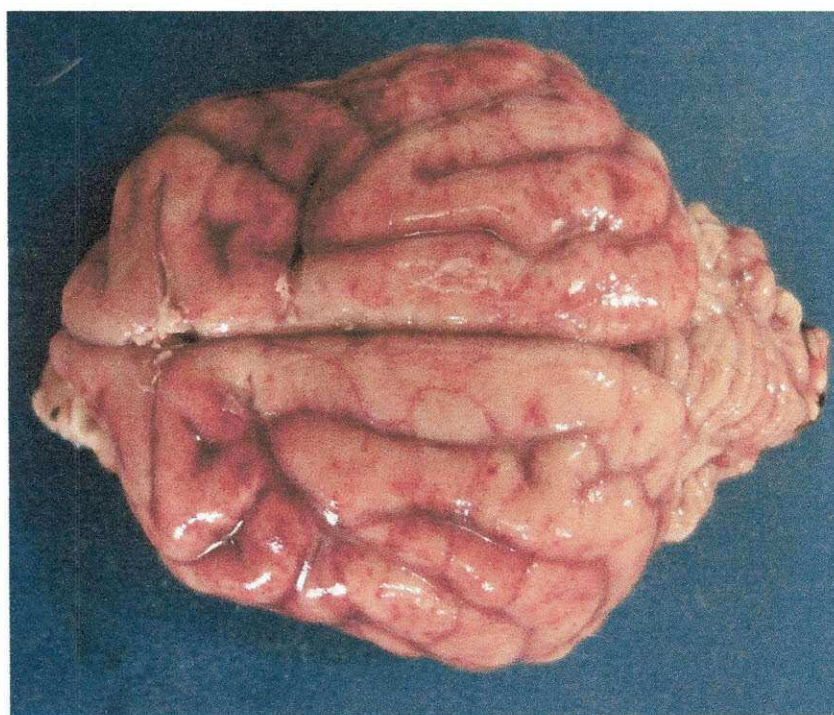


Figura 8 – HIC. Múltiplas áreas irregulares de hemorragias distribuídas por toda superfície cortical do cérebro, principalmente nos lobos temporais.

A avaliação histológica apresentou variação no número de órgãos analisados, no entanto, o fígado foi revisado em todos os casos. As principais alterações foram observadas no fígado e consistiram de necrose de hepatócitos da região centrolobular que por vezes se estendia à região médio-zonal (8/12), associada à hemorragia (10/12) (figura 9) e infiltrado inflamatório composto por macrófagos e linfócitos (7/12) ou misto (1/12).

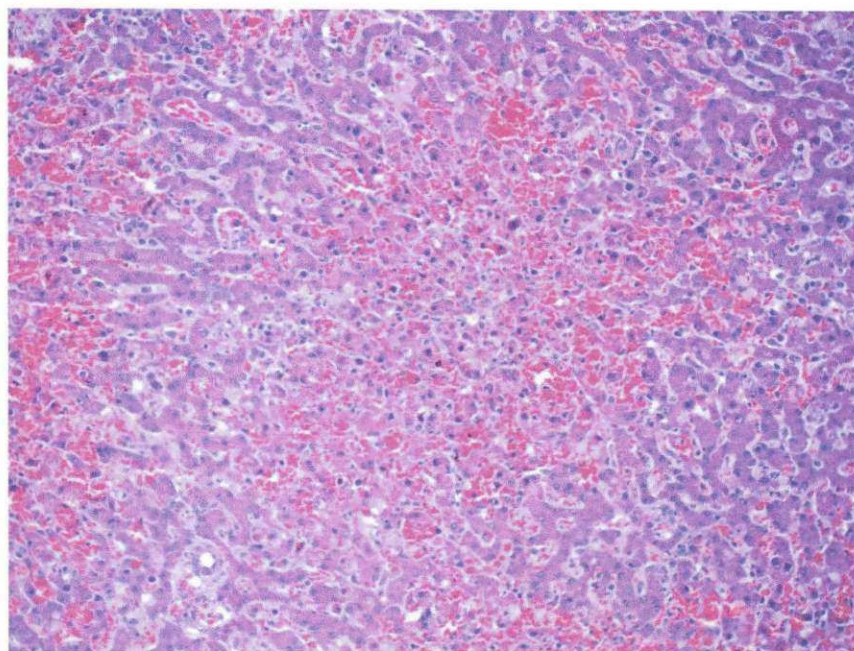


Figura 9 – HIC. Corte histológico do fígado apresentando necrose e hemorragia centrolobular. HE. Obj. 20x.

Em um caso a necrose hepática assumiu padrão massivo. Inclusões intranucleares foram observadas em hepatócitos normais e em processo de necrose individual, bem como células endoteliais de vasos sanguíneos. As inclusões foram observadas em sua maioria em hepatócitos adjacentes às áreas de necrose e caracterizavam-se por serem basofílicas, algumas preenchem todo o núcleo (1/12), mas a maioria apresentava um halo claro entre a inclusão e o limite da carioteca como mostra a figura 10.

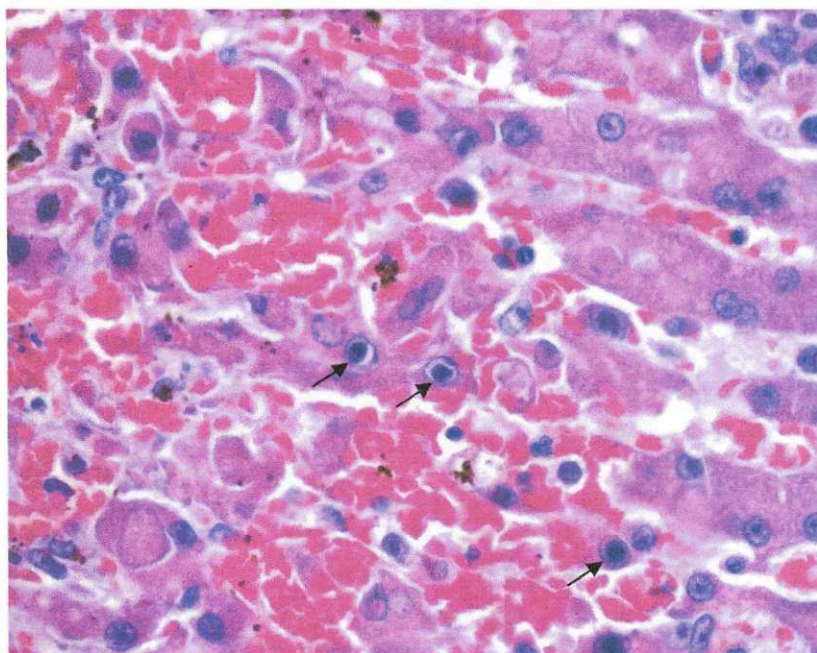


Figura 10 – HIC. Corte histológico do fígado demonstrando inclusões intranucleares basofílicas em hepatócitos (setas) na região periférica da necrose e hemorragia. HE. Obj. 40x.

Vasculite linfocítica foi observado em dois casos. No baço havia depleção linfóide (2/12), necrose de células de folículo linfóide (2/12), hemorragia (5/12) e inclusões em células reticuloendoteliais (4/12). Em quatro casos foram observadas inclusões em células de tufo glomerular do rim e focos aleatórios de hemorragia na região cortical e medular. Lesões encefálicas foram encontradas em quatro casos e consistiram de vasculite linfocítica discreta associada à hemorragia e presença de inclusões em células endoteliais. A lesão afetava córtex frontal, parietal, temporal, núcleos da base, hipocampo, tálamo e óbex. Observados nas Figuras 11 e 12.

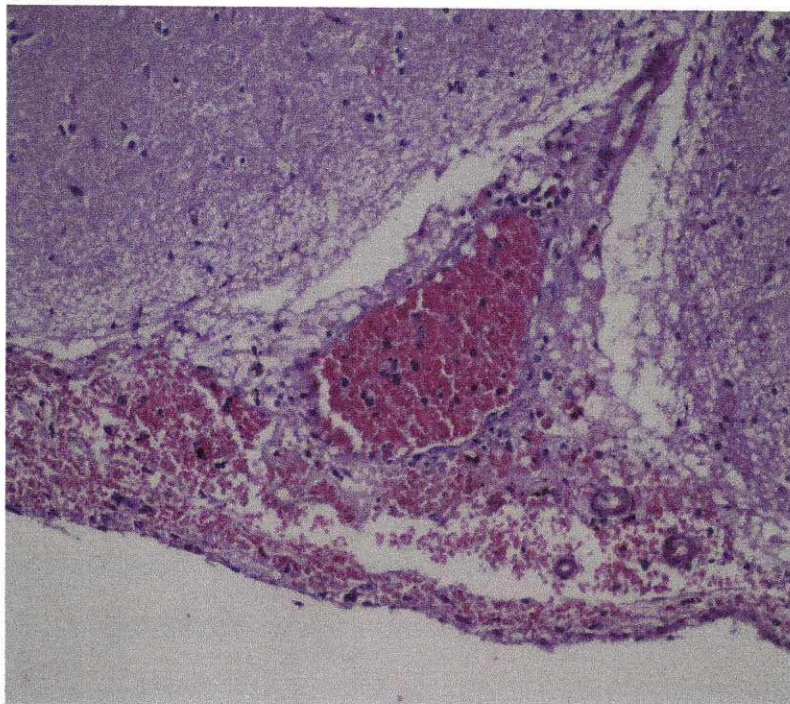


Figura 11 – HIC. Observa-se acentuada hemorragia nas leptomeninges do córtex cerebral, principalmente ao redor de vasos. HE. Obj. 20x.

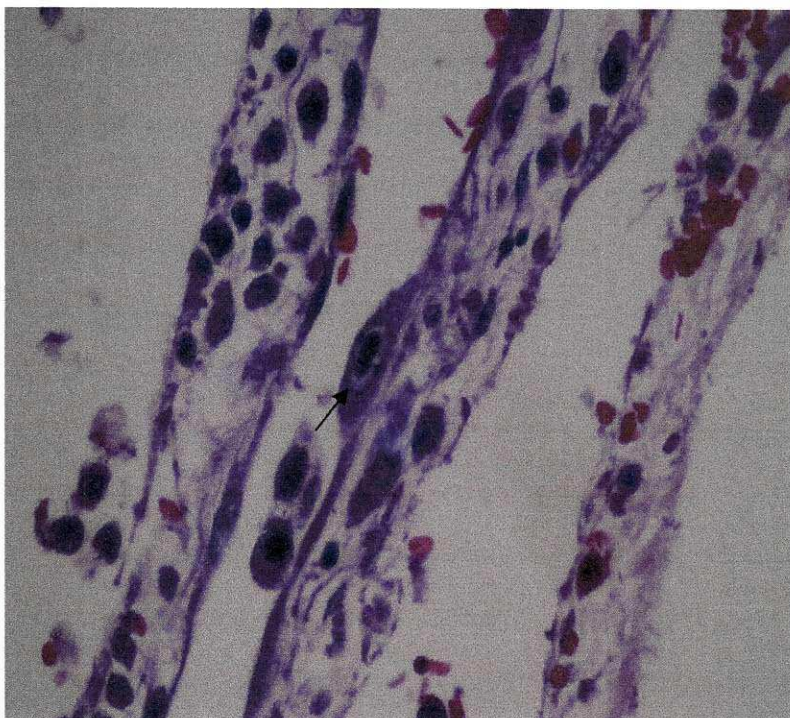


Figura 12 – HIC. Presença de inclusão basofílica intranuclear no endotélio de vasos do encéfalo, associada à discreta hemorragia perivascular. HE. Obj. 40x.

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico de HIC em todos os casos foram realizados pelos achados de necropsia e principalmente pelas lesões microscópicas observados no fígado características da doença. Em todos os casos verificou-se inclusões basofílicas intranucleares em hepatócitos. Os números de casos confirmados de HIC representaram baixa incidência da doença (1,21%) em relação aos números de cães necropsiados (12/986) no LPA da UFCG, no período estudado (2003 a 2013). Resultados semelhantes foram encontrados por Inkelmann et al., (2007) que encontraram HIC em 1,2% dos diagnósticos numa avaliação de 5.361 necropsias de cães na região central do Rio Grande do Sul e por Oliveira et al., (2011) que observaram uma incidência de 0,34% de HIC dos diagnósticos de um total de 6.993 cães necropsiados na região de Porto Alegre, RS.

O número reduzido da ocorrência da doença na sua forma fatal, pode estar relacionada a ocorrência da doença na sua forma subclínica ou leve, em que os animais conseguem se recuperar da fase aguda mantendo apenas níveis séricos de anticorpos, conforme estudo realizado por Dezengrini et al., (2007) em Santa Maria, RS, que detectaram 43% de amostras de soro positivas para CAV de um total de 817 coletas de sangue de cães não vacinados. Embora não diferenciando CAV-1 (HIC) de CAV-2 (Traqueobronquite infecciosa), esse estudo demonstra que há permanência do vírus em populações caninas, já que as cepas apresentam reatividade sorológica cruzada.

Com relação à imunização 8,33% dos casos diagnosticados foram de cães imunizados. Tal resultado está de acordo com o citado por Oliveira et al., (2011) e pode estar relacionado à inadequada conservação da vacina, intervalos intervacionais não respeitados ou deficiência do estado imunológico dos animais criados na rua sem nenhum programa vacinal (GREENE, 2006).

A doença ocorreu em animais de diferentes faixas de idade, jovens (6/12) e adultos (6/12), mas sempre relacionada à falha de vacinação, diferentemente do que foi observado pela maioria dos autores (INKELMANN et al., 2007, DECARO et al., 2008, OLIVEIRA et al., 2011) que relatam que a faixa etária mais acometida era de animais jovens. O curso clínico da doença de até 7 dias, observado em 41,66% dos casos do presente estudo corroboram com Greene, (2006) que relatam maior frequência da doença de curso agudo a hiperagudo. Em nenhum dos casos a suspeita clínica foi de HIC, podendo ser justificado devido ao difícil diagnóstico clínico pela inespecificidade dos sintomas (GREENE & SCHULTZ, 2006), já que quando apresenta evolução de poucas horas a doença pode ser

confundida com intoxicações (morte súbita ou não observação dos sinais clínicos) ou parvovirose (diarréias com ou sem sangue). Quando a evolução é de alguns dias, a HIC pode ser confundidas com doenças de maior ocorrência na clínica médica, devido a debilidade geral do quadro clínico e sinais comuns em outras doenças, como a erliquiose (presença de hemorragias pelo corpo).

No caso em que foi solicitado exames laboratoriais complementares obteve-se hemograma dentro da normalidade já que nesta hepatopatia, geralmente não se encontram alterações de células sanguíneas. A ALT apresentou-se em níveis aumentados, pois é a enzima encontrada no citoplasma dos hepatócitos de cães (marcador mais fidedigno de doença hepatobiliar) e o aumento na atividade sérica desta enzima, caracteriza lesão estrutural ou funcional dos hepatócitos, já que o CAV-1 produz lesão devido replicação viral intranuclear. Outra enzima utilizada para avaliar alterações hepáticas, a FA, apresentou níveis normais, já que o aumento desta evidencia colestase, que não é descrito na HIC. Em relação às proteínas séricas albumina e globulina, observaram-se, hipoalbuminemia, que condiz com a deficiência do fígado em sintetizá-la, enquanto que a globulina apresentou-se aumentada reafirmando a condição de doença hepática e excluindo a possibilidade de nefropatia em que seriam observados baixos níveis de albumina e globulina. Todos esses achados são definidos como quadro de doença hepática inflamatória, descritos por Nelson & Couto (2006).

As alterações macroscópicas e microscópicas observadas foram semelhantes ao que tem sido descrito na literatura (CARLTON & MCGAVIN, 1998; GREENE, 2006; STALKER & HAYES, 2007). As hemorragias observadas nos diversos órgão são explicadas pela patogenia da doença, que tem tropismo por células endoteliais e parênquima hepático, causando lesão na parede dos vasos e deficiência nos fatores de coagulação levando assim a quadros hemorrágicos e indução da CID, como pode ser observado em estudos realizados por Wigton et al., (1976). O edema da parede da vesícula (4/12) não foi um achado comum semelhante ao observado por Oliveira et al. (2011), mas tem sido descrito como uma lesão comum nos casos de HIC. Esta alteração associada às lesões macroscópicas do fígado e às hemorragias constitui de forte indício para o diagnóstico presuntivo na necropsia. O edema submandibular (1/12) é descrita como rara (JONES et al., 2000) e foi relatada por estudo anterior (WIGTON et al., 1976), podendo ser explicada devido presença da hipertrofia dos linfonodos regionais, como consequência secundária à proliferação celular (CARLTON & MCGAVIN, 1998) induzida pela replicação do CAV-1 nesses tecidos, e por aumento da permeabilidade vascular devido dano endotelial (GREENE et al., 2006). A icterícia demonstrou ser um achado pouco frequente (2/12), como relatado por outros estudos

(INKELMANN et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2011). E apesar de ser observada comumente em outras causas de hepatopatias, devido à deposição de bilirrubina nos tecidos decorrente de injúria hepatocelular (BICHARD & SHERDING, 2003), demonstrou ser pouco frequente a HIC.

Em quatro casos foram observadas inclusões em células de tufo glomerular do rim e focos aleatórios de hemorragia na região cortical e medular, o que é semelhante a estudos realizados por Inkelmann, (2007) onde encontrou esse achado com pouca frequência.

A ocorrência da hemorragia no encéfalo, que é uma característica da doença, deve-se provavelmente a mais de um fator, mas tem como base patogênica o tropismo do vírus pelos endotélios (GREEN, 2006; INKELMANN, 2007).

Os doze casos diagnosticados de HIC confirmam a ocorrência da doença na região do semiárido paraibano. As descrições clínicas e patológicas da doença servem como base para os diagnósticos da doença e sugerem a utilização de outras técnicas para confirmação do diagnóstico, como a imunohistoquímica, utilizada em vários estudos para marcação do vírus (HERVÁS et al., 2007, INKELMANN et al., 2008, OLIVEIRA et al., 2011).

5 CONCLUSÕES

Através dos dados obtidos pode-se concluir que a HIC é uma doença diagnosticada esporadicamente em cães necropsiados no LPA/HV/UFCG, representando apenas 1,21%, de todas as necropsias de cães realizadas no período estudado.

A doença ocorreu em animais de diferentes faixas de idade principalmente associada à falha de vacinação.

Todos os casos de cães que morreram na clínica de pequenos animais ou foram encaminhados para a realização da necropsia não havia suspeita clínica da doença.

Os cães com HIC podem apresentar sinais neurológicos secundários a lesões vasculares e serem confundidos com doenças primárias do sistema nervoso central.

Em alguns casos em que há epidemiologia e as manifestações clínicas são sugestivas principalmente de erliquiose, intoxicações (envenenamento) ou parvovirose devemos incluir HIC no diagnóstico diferencial.

6 REFERÊNCIAS

- BEER, J. **Doenças infecciosas em animais domésticos**. São Paulo: Roca, 1988. 1v. Cap. 16, p. 269-272.
- BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, Cap. 1, 2003, p.1835-1836; 2004, Cap. 2, p. 135-136.
- CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. **Patologia especial de Thomson**. 2. ed. Porto Alegre-RS: Artmed, 1998. Cap. 8, p. 95-125.
- CARVALHO, R. P. S.; SOBORG, F. & SOUZA, V. A. U. F. Canine hepatitis virus infections in dogs of São Paulo city, Brazil. **Arqs Inst. Biológico**, São Paulo, 1975, 42:93-98.
- CAUDELL, D. A. W. et al. Diagnosis of infectious canine hepatitis virus (CAV-1) infection in puppies with encephalopathy. **Journal Veterinary Diagnostic Investigation**. 2005, 17: 58-61.
- CORNWELL, H. J. C. & WRIGHT, N.O. The pathology of experimental infectious canine hepatitis in neonatal puppies. **Res Vet. Sc.** 1969, 10(2):156-160.
- CULLEN, J. M. Liver biliary system and exocrine pancreas. In: MCGAVIN, M. D. & ZACHARY, J. F. p. 393-461. **Pathologic basis of veterinary disease**. 4^a ed. St Louis : Mosby-Elsevier, 2007.
- DECARO, N.; MARTELLA, V. & BUONAVOGLIA, C. Canine adenoviruses and herpesvirus. **Vet. Clin. Small Anim.** 2008, 38:799-814.
- DEZENGRINI, R.; WEIBLEN, R. & FLORES, F.F. Soroprevalência das infecções por parvovírus, adenovírus, coronavírus canino e pelo vírus da cinomose em cães de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Ciência Rural**. 2008, 37:183-189.
- ETTINGER, J. S.; FELDMAN, C. E. **Tratado de medicina interna veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 2004. 1v. Cap. 88, p. 440-446.
- GIVAN, K. F.; JÉZÉQUEL, A. Infectious canine hepatitis: a virologic and ultrastructural study. **Laboratory Investigation**. 1969, 20(1):36-45.
- GOCKE, D. J.; MORRIS, T. Q. & BRADLEY, S. R. Chronic hepatitis in the dog: the role of immune factors. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 1970, 156(12):1700-1705.
- GOCKE, D. J. et al. Experimental viral hepatitis in the dog. Production of persistent disease in partially immune animals. **J. Clin. Invest.** 1967, 46:1506-1517.
- GREENE, C. E.; SCHULTZ R. D. Immunoprophylaxis, p.1069-1119. In: GREENE C.E. (Ed), **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 3^a ed. Saunders Elsevier, St Louis. 2006, 1387p.
- GREENE, C. E. Infectious canine hepatitis and canine acidophil cell hepatitis, p.41-47. In: **Infectious Disease of the Dog and Cat**. 3^a ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006, 1387p.
- HERVÁS, J. et al. Focal mesangial-sclerosing glomerulonephritis and acute-spontaneous infectious canine hepatitis: structural, immunohistochemical and subcellular studies. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. 1997, 57(1-2):25-32.

- HIRSH, D. C.; ZEE Y. C. **Microbiologia veterinária**. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 2003. Cap. 62, p. 323-326.
- HOSKINS, J. D. Doenças virais caninas. In: ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. p. 440-446. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- INKELMANN, M. A. et al. Aspectos imunoistoquímicos da hepatite infecciosa canina. **Ciência Rural**. 2008, 38:2636-2640.
- INKELMANN, M. A. et al. Hepatite infecciosa canina: 62 casos. **Pesquisa veterinária brasileira**, v. 27, p. 325-332, agosto, 2007.
- INNES, J. R. M.; SAUNDERS, L. Z. **Comparative Neuropathology**. Academic Press, New York. 1962, 839p.
- JONES, T. C. et al. Moléstias causadas por agentes virais. p. 249-253. In: _____. **Patologia Veterinária**, 6 ed. São Paulo: Manole, 2000.
- KAHN, M. C. **Manual merck de veterinária**. 9. ed. São Paulo-SP: Roca, 2008. p. 538-539.
- MAYR, A.; GUERREIRO, G. M. **Virologia veterinária**. 2. ed. Porto Alegre-RS: Sulina, 1981. Cap. 2, p. 463.
- MACLACHLAN, N. J.; CULLEN, J. M. Fígado, Sistema Biliar e Pâncreas Exócrino. In: CARLTON, W. W.; MCGAVIN M. D. p. 95-131. **Patologia Veterinária Especial**. 2ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Testes Diagnósticos para o Sistema Hepatobiliar. p. 467-488. In: **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 1998.
- OLIVEIRA, E. C. et al. Hepatite infecciosa canina em cães naturalmente infectados: achados patológicos e diagnóstico imuno-histoquímico. **Pesq. Vet. Bras.** 2011, 31(2):158-164.
- PARRY, H. B. Viral hepatitis of dogs (Rubarth's disease). 1. Clinical and pathological observations on a spontaneous epidemic. **Vet. Rec.** 1950, 62:559-565.
- PAY, T. W. F. Infectious canine hepatitis (Hepatitis contagiosa canis [Rubarth]). **Vet. Rec.** 1950, 62:551-558.
- PIACESI, T. M. A. et al. Hepatite Infecciosa Canina: Relato de Caso. **R. bras. Ci. Vet.** 2010, 17:121-128.
- QUINN, P. J. et al. Adenoviridae. In: QUINN P. J., MARKEY B. K., CARTER M. E. & DONNELLY W. J. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005, 56: 323-326.
- SILVA, M. C. et al. **Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães**. Pesquisa Veterinária Brasileira, Rio de Janeiro, v. 27, n. 5, p.215-220, 2007.
- STALKER, M. J., HAYES, M. A. The liver and biliary system In: JUBB, K. F. V. et al. p.348-351. **Pathology of Domestic Animals**. 5ª ed., San Diego: Academic Press, 2007.
- SWANGO, L. J. Infectious canine hepatitis and Viral tracheobronchitis. In: CASTRO A.E. & HEUSCHELE W. P. p.143-146. **Veterinary Diagnostic Virology. A practitioner's guide**. St. Louis, Ed. Mosby Year Book, 1992.

SWANGO, L. J. Moléstias virais caninas, p.573-588. In: ETTINGER S.J & FELDMAN E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Manole, São Paulo, 1997, 3020p.

TIMONEY, J. F.; GILLESPIE, J. H.; SCOTT, F. W. & BARLOUGH, J. E. The adenoviridae, p.532-551. In: IBID. (Eds), **Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic Animals**. 8^a ed. Cornell University Associates, New York, 1998, 951p.

WIGTON, D. H.; KOCIBA, G. J. & HOOVER, E. A. **Infectious canine hepatitis: animal model for viral-induced disseminated intravascular coagulation**. Blood, Washington, 1976, 47(2):287-296.