



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**TROMBOSE DA VEIA PORTA EM ANIMAIS DE COMPANHIA:  
A IMPORTÂNCIA DO EXAME ECOGRÁFICO NO DIAGNÓSTICO**

INÊS ALEXANDRA PINTO DA SILVA

**CONSTITUIÇÃO DO JÚRI**

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira  
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor  
Villa de Brito  
Dr. Rui Domingos da Mata Lemos Ferreira

**ORIENTADOR**

Dr. Rui Domingos da Mata Lemos  
Ferreira

**CO-ORIENTADOR**

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia  
Espada Niza

2015

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**TROMBOSE DA VEIA PORTA EM ANIMAIS DE COMPANHIA:  
A IMPORTÂNCIA DO EXAME ECOGRÁFICO NO DIAGNÓSTICO**

INÊS ALEXANDRA PINTO DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira  
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor  
Villa de Brito  
Dr. Rui Domingos da Mata Lemos Ferreira

ORIENTADOR

Dr. Rui Domingos da Mata Lemos  
Ferreira

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia  
Espada Niza

2015

LISBOA

---

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Manuela Rodeia, por me ter concedido a possibilidade de estagiar na sua clínica e por todos os conhecimentos transmitidos enquanto professora e coorientadora ao longo de todo este percurso.

Ao Dr. Rui Lemos Ferreira, meu orientador, por todo o apoio que me prestou, quer ao longo do estágio, quer na elaboração deste trabalho, por todos os ensinamentos partilhados e por ter inculcido em mim o gosto pela ecografia. É, sem dúvida, um exemplo de dedicação e profissionalismo, pelo qual nutro uma grande admiração.

A toda a restante equipa da Azevet, Dra. Helena Guerreiro, Dra. Ivana Coimbra e Dra. Sílvia Spínola, com quem tanto aprendi. À Paula e à Rita, por todos os momentos de risada, por me terem feito sentir “em casa”.

Ao Professor Dr. Hugo Pissarra, pelo seu importante contributo na realização das necropsias apresentadas neste trabalho.

Ao Hospital Veterinário de Massamá e à Referência Veterinária, por me terem facultado alguns dos casos clínicos em estudo nesta dissertação.

Ao João, pela sua boa disposição constante que contagia qualquer um. Mais do que um colega, um bom amigo.

Às minhas meninas, Inês, Margarida e Sara, por terem estado presentes quando mais precisei, sempre com uma palavra motivadora. Uma amizade que começou na FMV, mas que espero que perdure ao longo da vida.

Ao Henrique, por ser aquele amigo que sempre me acompanhou nos bons e maus momentos, por tudo o que já passámos juntos. Sei que estarás sempre presente para festejarmos as nossas pequenas grandes vitórias, lado a lado.

Ao Tiago, por ter aturado o meu mau feitio nos dias mais difíceis e por ter sempre acreditado que eu era capaz, mesmo quando eu própria não acreditei. Contigo, foi tudo mais fácil.

À minha família, mãe, pai e mano. Porque, sem eles, não seria a pessoa que sou, por me terem inculcido o espírito de sacrifício e a garra de que precisei para atingir os objetivos a que me propus. Espero que tenham tanto orgulho em mim, como eu tenho em vocês.



## **Resumo**

### **“Trombose da veia porta em animais de companhia: a importância do exame ecográfico no diagnóstico”**

A trombose da veia porta consiste na obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo, causada pela existência de um trombo no sistema venoso portal. No cão, a trombose da veia porta está associada a entidades clínicas como sépsis, pancreatite aguda necrotizante, nefropatia com perda de proteína, anemia hemolítica imuno-mediada, neoplasia, hepatite crônica, hiperadrenocorticismismo e terapêutica com corticosteróides. No gato, a presença de doença hepatobiliar é considerada um fator de risco, assim como anomalias vasculares no sistema portal, carcinoma metastático, pancreatite e peritonite.

O estudo retrospectivo aqui desenvolvido inclui 4 casos clínicos de trombose da veia porta em cães e gatos. O seu objetivo prendeu-se, essencialmente, com a determinação da etiologia, bem como com os achados ecográficos que permitiram o diagnóstico.

A amostra foi constituída por 2 felídeos e 2 canídeos. Os primeiros, um macho e uma fêmea, tinham idades compreendidas entre os 12 e os 19 anos, ambos doméstico de pelo curto. Os canídeos, também de géneros diferentes, tinham idades compreendidas entre os 5 meses e os 14 anos, um de raça labrador retriever e outro de raça indeterminada.

Os sinais clínicos apresentados revelaram-se demasiado ambíguos, não sendo suficientes para estabelecer um diagnóstico, o que direcionou os clínicos responsáveis para a realização de exames complementares, nomeadamente, ecografia abdominal. Em todos os casos apresentados, foi possível identificar a presença de um trombo hipoecogénico no lúmen da veia porta, com alterações de fluxo na avaliação Doppler cor do segmento vascular afetado e dilatação venosa marcada a montante, compatíveis com trombose da veia porta.

O recurso ao exame ecográfico permitiu ainda determinar a origem etiológica. Em ambos os gatos, foi identificada a presença de neoplasia pancreática (2/4), uma das quais infiltrativa, com observação do respetivo trombo tumoral. Nos restantes casos, foi identificada uma anomalia vascular congénita, mais concretamente, fístula arterioportal (1/4) e cirrose e pancreatite concomitantes (1/4).

A trombose da veia porta é uma entidade clínica subestimada, quer na literatura científica, quer na prática clínica, tornando-se imperativo sensibilizar os clínicos para a sua existência.

Palavras-chave: Trombose; veia porta; exame ecográfico.



## **Abstract**

### **“Portal vein thrombosis in small animals: the importance of ultrasound to the diagnosis”**

The portal vein thrombosis is the partial or total obstruction to the blood flow caused by a thrombus in the portal venous system. In the dog the portal vein thrombosis is mainly associated with sepsis, acute necrotizing pancreatitis, protein losing nephropathy, immune mediated hemolytic anemia, neoplasia, chronic hepatitis, hyperadrenocorticism and corticosteroid therapy. In the cat the hepatobiliary disease, vascular anomalies in the portal venous system, metastatic carcinoma, pancreatitis and peritonitis are the risk factors for portal vein thrombosis.

A retrospective study was made to evaluate 4 clinical cases about portal vein thrombosis in dogs and cats. Its main propose was the determination of the etiology and the sonographic findings that contributed to the diagnosis.

The sample had 2 cats and 2 dogs. The cats, a female and a male, were 12 and 19 years old, respectively, booth domestic shorthair. The dogs were also of different genders and aged 5 months to 14 years, one retriever labrador and the other indeterminate breed.

The presented clinical signs were too ambiguous to make a diagnosis, so the clinicians had to do diagnostic procedures, such as an abdominal ultrasound.

In all cases shown, it was possible to identify the presence of a hypoechoic thrombus in the vein lumen, with changes in flow seen in color Doppler and marked vascular dilatation upstream, all compatible with portal vein thrombosis.

The ultrasound allowed the determination of the etiological origin. In booth cats it was identified a pancreatic neoplasia (2/4), one of which infiltrative. In the other cases the etiology was congenital vascular anomalies, such as arterioportal fistula (1/4) and concomitant cirrhosis and pancreatitis (1/4).

The portal vein thrombosis is an underestimated medical condition, either in the scientific literature or in clinical practice. So, it is very important that veterinarians make aware of this issue.

Key words: thrombosis, portal vein; ultrasound.



## ÍNDICE GERAL

DECLARAÇÃO .....	i
Agradecimentos .....	ii
Resumo .....	iv
Abstract .....	vi
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos .....	xii
I - NOTA PRÉVIA .....	1
Introdução.....	2
II - GENERALIDADES SOBRE O SISTEMA VENOSO PORTAL: CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS, ORIGEM EMBRIOLÓGICA E ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS .....	3
1. Características Anatômicas .....	3
1.1 Fígado .....	3
1.2 <i>Porta hepatis</i> .....	3
1.3 Veia Porta.....	3
1.4 Circulação Hepática.....	5
2. Origem Embrionológica .....	5
2.1 Veia Porta.....	5
2.2 Estabelecimento da Circulação Hepática.....	7
3. Anomalias Vasculares Congénitas .....	7
3.1 Shunts Portossistêmicos Congénitos.....	8
3.2 Malformação Arteriovenosa Hepática .....	9
3.3 Hipoplasia da Veia Porta .....	10
4. Hipertensão Portal e Circulação Colateral .....	10
5. Trombose da Veia Porta .....	13
5.1 Trombogénese .....	13
5.1.1 Hemóstase Primária .....	14
5.1.2 Hemóstase Secundária .....	15
5.1.2.1 Princípios da Hemóstase Secundária.....	15
5.1.2.2 Principais Intervenientes na Hemóstase Secundária.....	16
5.1.2.3 Mecanismo da Hemóstase Secundária.....	19
5.1.3 Inibidores da Coagulação .....	20
5.1.3.1 Antitrombina.....	20
5.1.3.2 Inibidor do Fator Tecidual.....	21
5.1.3.3 Proteínas C e S.....	21
5.1.4 Fibrinólise .....	22
5.2 Trombose .....	23

5.2.1	Estase Vascular.....	24
5.2.2	Lesão Endotelial.....	25
5.2.3	Hipercoagulabilidade.....	25
5.3	Etiologia.....	26
5.3.1	Pancreatite.....	27
5.3.2	Sépsis.....	28
5.3.3	Hepatite.....	28
5.3.4	Anemia Hemolítica Imunomediada.....	28
5.3.5	Nefropatia com Perda de Proteína.....	29
5.3.6	Hiperadrenocorticismo.....	29
5.3.7	Neoplasia.....	30
5.3.8	Anomalias Vasculares Congénitas.....	30
5.4	Apresentação Clínica.....	31
5.5	Diagnóstico.....	32
5.5.1	Ecografia.....	32
5.5.1.1	Sinais Ecográficos.....	33
5.5.2	Tomografia Computorizada.....	36
5.5.3	Diagnóstico Laboratorial.....	37
5.5.3.1	Perfil de Coagulação.....	37
5.5.3.2	Complexo Trombina-Antitrombina.....	38
5.5.3.3	Produtos de Degradação da Fibrina.....	38
5.5.3.4	Dímeros D.....	38
5.5.3.5	Tromboelastografia.....	39
5.6	Tratamento.....	39
5.6.1	Antiagregantes Plaquetários.....	40
5.6.1.1	Inibidores da Cicloxigenase.....	40
5.6.1.2	Tienopiridinas.....	41
5.6.1.3	Inibidores da Glicoproteína IIb-IIIa.....	42
5.6.2	Anticoagulantes.....	42
5.6.2.1	Heparina Não Fracionada.....	42
5.6.2.2	Heparina de Baixo Peso Molecular.....	43
5.6.2.3	Antagonistas da Vitamina K.....	44
5.6.3	Agentes Trombolíticos.....	44
5.6.3.1	Estreptoquinase.....	45
5.6.3.2	tPA Recombinante.....	46
5.6.4	Protocolo Terapêutico.....	46
5.7	Prognóstico.....	47

III - ESTUDO RETROSPETIVO – IMPORTÂNCIA DO EXAME ECOGRÁFICO NO DIAGNÓSTICO DE TROMBOSE DA VEIA PORTA: A PROPÓSITO DE 4 CASOS CLÍNICOS.....	48
1. Objetivos.....	48
2. Material e Métodos .....	48
3. Resultados.....	48
Caso 1 .....	48
Caso 2 .....	53
Caso 3 .....	57
Caso 4 .....	60
4. Discussão .....	63
5. Conclusão.....	67
IV - BIBLIOGRAFIA .....	68

## Lista de Figuras

Figura 1. Vasculatura abdominal do cão (Szatmári & Rothuizen, 2006).....	4
Figura 2. A - Anatomia vascular do fígado fetal. B - Alterações no desenvolvimento da vasculatura hepática. (Ettinger & Feldman, 2010).....	6
Figura 3. Vias da cascata da coagulação (adaptado de Good & Manning, 2003). ....	16
Figura 4. Modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares. As três fases da coagulação ocorrem em superfícies celulares diferentes: a iniciação na tissue factor bearing cell; a amplificação nas plaquetas, à medida que estas vão sendo ativadas; e a propagação na superfície das plaquetas ativadas (Wiinberg et al., 2012). ....	20
Figura 5. Interação entre a cascata da coagulação, anticoagulantes endógenos e agentes fibrinolíticos (New & Byers, 2011). ....	23
Figura 6. Tríade de Virchow (Kittrell & Berkwitt, 2012). ....	24
Figura 7. Ausência de sinais de Doppler cor no lúmen da veia porta (seta) (McConnell et al., 2006). ....	35
Figura 8. Trombo no interior dos ramos lobares da veia porta (t) (Lamb et al., 1996). ....	35
Figura 9. Veia gonadal esquerda dilatada, secundária ao desenvolvimento de circulação colateral (esplenorrenal) (Szatamári & Rothuizen, 2006). ....	35
Figura 10. Origem do APSC (Szatmári & Rothuizen, 2006) ....	36
Figura 11. Trombose da veia porta secundária a carcinoma hepatocelular (Parvey et al., 1994). ....	37
Figura 12. Nódulo no corpo do pâncreas (original). ....	49
Figura 13. Trombo hipocogénico na veia porta, com dilatação a montante (original). ....	50
Figura 14. Avaliação Doppler cor, demonstrando defeito de preenchimento no lúmen da veia porta (original).....	50
Figura 15. Linfadenopatia mesentérica (original). ....	50
Figura 16. Nódulo pancreático (original). ....	51
Figura 17. Dilatação da veia cava caudal (original). ....	52
Figura 18. Trombose da veia porta - presença de dois coágulos na bifurcação dos seus ramos hepáticos (original).....	52
Figura 19. Linfadenopatia dos linfonodos mesentéricos (original). ....	53
Figura 20. Nódulo pancreático (original). ....	54
Figura 21. Trombose tumoral da veia porta - neoplasia infiltrativa (original).....	55
Figura 22. Avaliação Doppler cor, evidenciando o defeito de preenchimento luminal devido à presença do trombo (original). ....	55
Figura 23. Nódulo subcapsular no hilo do corpo esplénico (original).....	55
Figura 24. Adenocarcinoma pancreático (original). ....	56
Figura 25. Metástase esplénica (original).....	57

Figura 26. Avaliação Doppler espectral, evidenciando um fluxo pulsátil e hepatofugal (original).....	58
Figura 27. Dilatação da veia porta (original).....	59
Figura 28. Trombose do ramo intra-hepático da veia porta (original). ....	59
Figura 29. Doppler cor, evidenciando defeito de preenchimento na veia porta (original).....	59
Figura 30. Vasos colaterais adquiridos - anastomose esplenorrenal (original). ....	60
Figura 31. Hepatite crônica micronodular (original).....	61
Figura 32. Pancreatite com reação peritoneal peripancreática (original). ....	62
Figura 33. Esplenomegalia, congestão venosa e trombose da veia esplênica (original). ....	62
Figura 34. Trombose do segmento proximal da veia porta (original).....	62
Figura 35. Avaliação Doppler cor do segmento proximal da veia porta, evidenciando o defeito de preenchimento sugestivo de trombose (original). ....	63

### **Lista de Tabelas**

Tabela 1. Fatores etiológicos conhecidos de eventos trombóticos (Kittrell & Berkwitz, 2012).....	26
Tabela 2. Condições clínicas que predispõem a trombose da veia porta em cães e gatos. Adaptado de Schalm's Veterinary Hematology (Weiss & Wardrop, 2010).....	31

## **Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos**

% - percentagem

a - ativado

ADP - adenosina difosfato

AHIM - anemia hemolítica imuno-mediada

AINEs - anti-inflamatórios não esteróides

ALT - alanina aminotransferase

APSCs - acquired portosystemic collaterals

AT - anti-trombina

BID - *bis in die* (duas vezes ao dia)

CID - coagulação intravascular disseminada

cm - centímetros

cm/s - centímetros por segundo

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FAS - fosfatase alcalina sérica

FRP - frequência de repetição do pulso

FT - fator tecidual

F - fator

fvW - fator de von Willebrand

GP IIb-IIIa - glicoproteína IIb-IIIa

HBPM - heparina de baixo peso molecular

HNF - heparina não fracionada

IL-6 - interleucina-6

mg/kg - miligramas por quilograma

ng/mL - nanogramas por mililitro

PAAF - punção aspirativa com agulha fina

PAI-1 - inibidor da ativação do plasminogénio tipo 1

PDFs - produtos de degradação da fibrina

PO - *per os*

SID - *semel in die* (uma vez ao dia)

SRIS - Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

TC - tomografia computadorizada

TAT - complexo trombina-antitrombina

TP - tempo de protrombina

tPA - ativador de plasminogénio tecidual

TTPa - tempo de tromboplastina parcialmente ativada

TVP - trombose da veia porta

TXA2 - tromboxano A2

UI/kg - unidades internacionais por quilograma

UI/mL - unidades internacionais por mililitro

uPA - ativador de plasminogénio uroquinase

## I - NOTA PRÉVIA

O estágio curricular realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária decorreu na Clínica Veterinária AZEVET, em Brejos de Azeitão, sob a orientação científica do Dr. Rui Lemos Ferreira e coordenação da Professora Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza. As atividades desenvolvidas tiveram lugar ao longo de cerca de 6 meses, entre 1 de Agosto de 2013 e 7 de Fevereiro de 2014.

Durante o período de estágio, o horário estabelecido para o funcionamento da clínica era das 10h às 13h e das 15h às 22h, nos dias úteis, sendo que aos sábados abria ao público das 10h às 18h e, por fim, aos domingos e feriados, das 10h às 13h.

Os turnos realizados pelos estagiários consistiam de 6h diárias, nomeadamente das 10h às 18h no turno da manhã e das 16h às 22h no turno da noite, sendo rotativos de duas em duas semanas, tal como os fins de semana.

No que respeita às atividades desenvolvidas durante o período de estágio, foi-me dada a possibilidade de participar em todas as áreas de atuação da clínica, onde tive a oportunidade de pôr em prática os conhecimentos adquiridos anteriormente, consolidando-os com novas experiências e competências que fui adquirindo.

Na área da medicina interna, assisti a consultas, onde acompanhei os médicos veterinários de serviço, auxiliando na contenção dos animais, na obtenção da história pregressa, bem como na realização do exame físico e de exames complementares de diagnóstico. Esta área revelou ser, sem dúvida, da maior importância para o meu crescimento, tendo em conta que aprendi a realizar diversos procedimentos rotineiros, essenciais ao desempenho da profissão médico veterinária. Para além disso, não menos importante foi a possibilidade de observar e conhecer os diferentes perfis de proprietários e a melhor forma de os abordar.

No âmbito do internamento, participei na monitorização, na preparação e administração de fármacos e na realização de todos os tratamentos necessários. Desempenhei ainda funções na preparação da alimentação e nos cuidados de higiene, que, tal como o *tender loving care* (TLC), são fundamentais para assegurar o bem-estar dos animais internados.

Por fim, relativamente à área de cirurgia, tive a oportunidade de participar em todo o processo, desde a preparação da medicação pré-anestésica, passando pela preparação do animal (tricotomia e assepsia) até ao procedimento cirúrgico propriamente dito, onde desempenhei funções na monitorização da anestesia, como circulante e ajudante de cirurgião. Acompanhei ainda os animais no pós-cirúrgico, procedendo à sua monitorização aquando do recobro, assim como participei nas consultas de seguimento até à alta médica.



## Introdução

Em Medicina Veterinária, a trombose é uma entidade médica subestimada, que requer reconhecimento imediato por parte do clínico. O presente trabalho tem como objetivo a identificação das principais causas de trombose, particularmente, as associadas à trombose da veia porta (TVP), assim como salientar os métodos de diagnóstico mais consistentes de acordo com a literatura, com destaque para o diagnóstico ecográfico.

Em meados de 1800, Rudolph Virchow e a sua tríade contribuíram de forma preponderante para a compreensão do fenómeno trombose, enunciando três princípios básicos que estão na sua origem: a estase vascular, a lesão endotelial e o estado de hipercoagulabilidade (Kittrell & Berkwitz, 2012).

A TVP consiste na obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo, causada pela existência de um trombo no sistema venoso portal. Apesar de ser uma afeção rara, os clínicos devem estar conscientes do seu risco em determinadas populações, nomeadamente, nos animais com entidades protrombóticas conhecidas (Respass et al., 2012).

Tendo em conta que a TVP é multifatorial, a sua apresentação clínica varia bastante, tornando-se difícil para o Médico Veterinário fazer um diagnóstico definitivo em tempo útil. Assim sendo, torna-se imperativa uma abordagem diagnóstica e terapêutica agressiva.

Tal como se encontra descrito na literatura, o diagnóstico de fenómenos tromboembólicos baseia-se, essencialmente, em métodos de imagem e na determinação de dímeros D, como marcador laboratorial (Nelson & Andreasen, 2003). A ecografia abdominal surge como o método de diagnóstico de eleição, sendo a visualização do trombo no interior do lúmen da veia porta um dado importante para um diagnóstico definitivo (Valla & Condat, 2000; Sobhonslidsuk & Reddy, 2002; Condat & Valla, 2006).

A trombose é cada vez mais reconhecida como causa de morbilidade e mortalidade em Medicina Veterinária (Kittrell & Berkwitz, 2012). Ainda assim, relativamente à TVP, a terapêutica com agentes anticoagulantes, trombolíticos, ou ambos, revelou ter uma influência positiva no prognóstico, aumentando a taxa de sobrevivência (Respass et al., 2012). Contudo, à medida que cresce o conhecimento relativamente à hiperatividade plaquetária, bem como ao respetivo tratamento, é importante que os testes de função plaquetária façam parte da monitorização da terapêutica, de forma a prever o risco de hemorragia, especialmente, face a situações de trauma e a procedimentos cirúrgicos (Wiinberg, Jessen, Tarnow & Kristensen, 2012).

Tendo em conta que a TVP constitui uma entidade clínica pouco frequente, o seu diagnóstico *ante mortem* é raro, sendo que, em muitos casos, a causa subjacente não é determinada (Lamb et al., 1996). O presente trabalho pretende tornar a trombose uma preocupação real para os clínicos, quando perante um animal com uma doença que predispõe a um estado de hipercoagulabilidade, e não apenas um “achado” diagnóstico aquando do exame ecográfico.

## II - GENERALIDADES SOBRE O SISTEMA VENOSO PORTAL: CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS, ORIGEM EMBRIOLÓGICA E ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS

### 1. Características Anatômicas

#### 1.1 Fígado

O fígado situa-se no abdômen cranial, entre o diafragma e o estômago, sendo constituído por sete lobos e pela vesícula biliar (Hall, Simpson & Williams, 2005).

Os seus lobos designam-se por lateral esquerdo, medial esquerdo, quadrado, medial direito, lateral direito, caudado e papilar. A vesícula biliar situa-se entre o lobo quadrado e o lobo medial direito (Ellenport, 1986; Carlisle & Heath, 1995). A separar os seus lobos, existem fissuras que convergem na fissura portal (Ellenport, 1986).

#### 1.2 *Porta hepatis*

A *porta hepatis* é uma região anatômica localizada no hilo do fígado, através da qual as veias, nervos e ductos hepáticos comunicam com o respetivo órgão. Os nervos e as artérias entram dorsalmente, enquanto os ductos hepáticos saem ventralmente. A veia porta situa-se entre os dois últimos, no terço dorsal da superfície visceral, ventralmente e à direita do ligamento do processo papilar (Evans & Lahunta, 2013).

Ao atingir a *porta hepatis*, a veia porta divide-se nos ramos esquerdo e direito, ramificando-se subsequentemente para suprir os lobos hepáticos (Hunt et al., 1998).

#### 1.3 Veia Porta

A veia porta em conjunto com os seus afluentes provenientes das vísceras abdominais, que não são drenadas pela veia cava caudal, formam o sistema portal. Este sistema recebe sangue vindo do pâncreas, baço e de todo o trato gastrointestinal, exceto da porção caudal do reto e do ânus (Evans & Lahunta, 2013).

A veia porta é formada pela confluência das veias mesentéricas cranial e caudal, recebendo a veia esplénica e gastroduodenal antes de entrar no fígado na *porta hepatis* (Kalt & Stump, 1993). É comum existirem variações no padrão de formação destas veias, sendo que a veia mesentérica cranial é sempre o vaso de maior calibre (Evans & Lahunta, 2013).

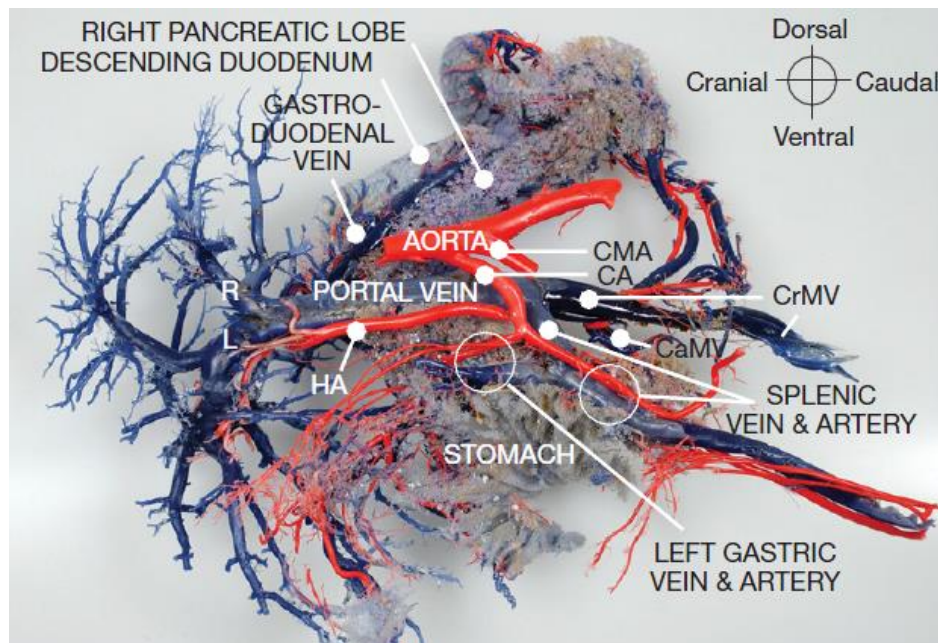
A veia porta recolhe sangue da veia esplénica, ao nível da origem da artéria celíaca proveniente da aorta, bem como sangue da veia gastroduodenal, imediatamente caudal à bifurcação portal (Vitums, 1959). A veia esplénica entra no lado esquerdo da veia porta, enquanto a veia gastroduodenal entra no lado direito, aproximadamente a 1,5cm do hilo do fígado (Zwingenberger, 2009; Evans & Lahunta, 2013).

A veia gástrica esquerda é um tributário da veia esplênica, enquanto a veia gástrica direita pode ser um afluente da veia gastroduodenal ou abrir diretamente na veia porta. Neste último caso, a veia gástrica direita entra na veia porta imediatamente cranial à veia gastroduodenal, depois de passar ao longo da curvatura menor do estômago (Vitums, 1959).

Na *porta hepatis*, a veia porta divide-se em dois ramos. O ramo direito corre dorsalmente, enquanto o ramo esquerdo corre ventralmente (Szatmári & Rothuizen, 2006). O ramo direito supre os lobos lateral direito e caudado. O ramo esquerdo corre cranialmente para originar um ramo para a divisão central do fígado (lobos medial direito e quadrado), continuando para os lobos esquerdos do fígado (lobos medial esquerdo e lateral esquerdo). Os ramos terminais da veia porta ramificam-se depois em pequenas vénulas, pelo que o sangue entra no parênquima pelas tríades portais, flui através dos sinusoides hepáticos e drena nas veias hepáticas centrais. Posteriormente, estas confluem para vénulas maiores, que, por sua vez, confluem nas veias hepáticas, terminando na veia cava caudal (Berent & Tobias, 2009).

Existem variações anatómicas entre espécies no que respeita ao sistema venoso portal intra-hepático. No cão, a veia porta divide-se nos ramos direito e esquerdo, sendo que este último divide-se novamente para suprir os lobos centrais e esquerdos do fígado. No gato, a veia porta divide-se diretamente nos ramos esquerdo, central e direito (Berent & Tobias, 2009).

**Figura 1. Vasculatura abdominal do cão (Fonte: Szatmári & Rothuizen, 2006).**



**Legenda:**

R – Ramo Portal Direito; L – Ramo Portal Esquerdo; CA – Artéria Celíaca; CMA – Artéria Mesentérica Cranial; HA – Artéria Hepática; CrMV – Veia Mesentérica Cranial; CaMV – Veia Mesentérica Caudal

## **1.4 Circulação Hepática**

O fígado tem uma posição única no organismo, devido à sua localização anatômica entre a circulação portal e sistêmica. As funções desempenhadas pelo parênquima hepático estão extremamente dependentes da sua perfusão adequada. O fígado possui dois vasos aferentes, a artéria hepática e a veia porta, em que a última contribui com 60 a 70% do fluxo sanguíneo hepático (Van den Ingh, Rothuizen & Meyer, 1995).

As artérias hepáticas e a veia porta fornecem sangue para o fígado em duas fases. A fase arterial é a primeira e contribui para cerca de 25% do suprimento sanguíneo hepático, sendo responsável por 50% do oxigênio que chega ao fígado. A fase portal sobrepõe-se ao final da fase arterial, fornecendo a maior parte do suprimento sanguíneo hepático (Hall, Simpson & Williams, 2005; Zwingenberger, 2009). O fluxo sanguíneo total do fígado é regulado pela artéria hepática, num fenômeno chamado autorregulação. Assim, se o fluxo portal diminui, o fluxo arterial aumenta e vice-versa (Van den Ingh et al., 1995).

O sangue que entra na veia porta e na artéria hepática passa pelos sinusoides hepáticos, mistura-se, fluindo em estreita proximidade com os hepatócitos em direção às veias hepáticas (Hall et al., 2005). As artérias hepáticas suprem o fígado com sangue oxigenado, nutrindo as suas células, principalmente as da cápsula, parede dos vasos, sistema biliar intra-hepático e nervos (Evans & Lahunta, 2013). O sangue portal contém nutrientes, hormonas tróficas (intestinais e pancreáticas), produtos bacterianos e toxinas. À medida que passa através dos sinusoides, nutre os hepatócitos e é purificado pelo sistema reticuloendotelial. Caso este curso seja interrompido por qualquer anomalia vascular, o sangue é desviado do fígado, atingindo a circulação sistêmica antes da sua passagem pelo respetivo órgão (Berent & Tobias, 2009).

## **2. Origem Embriológica**

### **2.1 Veia Porta**

A veia porta, tal como a veia cava caudal e a veia ázigos, desenvolve-se através de anastomoses seletivas, bem como através da persistência e degeneração dos componentes de quatro vasos embrionários, nomeadamente, as veias vitelina, umbilical, supracardinal e subcardinal. Apesar destes vasos estarem presentes bilateralmente, apenas os do lado direito persistem no animal, sendo que o inverso é válido para os animais com *situs inversus* (Hunt et al., 1998).

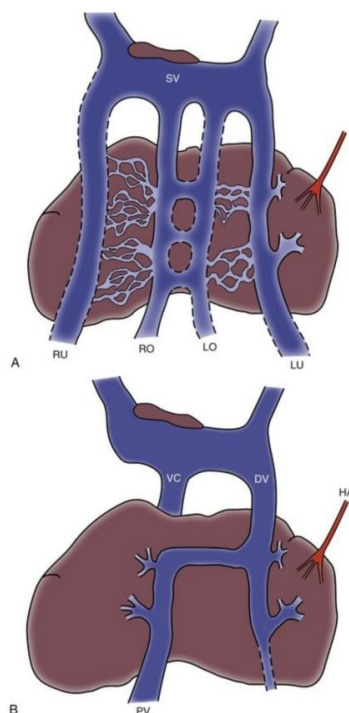
As veias vitelinas contribuem para a formação do sistema portal, dos sinusoides hepáticos, bem como dos canais hepato-cardíacos, que acabam por originar os segmentos hepáticos e pós-hepáticos da veia cava caudal (Hunt et al., 1998). A veia porta tem origem nos

segmentos direito e esquerdo das veias vitelinas ainda patentes e nas suas anastomoses, enquanto os segmentos obstruídos atrofiam (Mc Geady, Quinn, FitzPatrick & Ryan, 2006). As veias umbilicais subdividem-se nos segmentos cranial, médio e caudal. Com a expansão lateral do fígado, as porções médias das veias umbilicais tornam-se parte integrante do tecido hepático, contribuindo para a formação dos respetivos sinusoides (Mc Geady et al., 2006). A veia umbilical esquerda junta-se ao ramo esquerdo da veia porta, entrando no fígado entre o lobo quadrado e o lobo medial esquerdo (Hunt et al., 1998; Evans & Lahunta, 2013). Na vida fetal, a veia umbilical contribui marcadamente para o fluxo hepático aferente (Van den Ingh et al., 1995).

A maior parte do fluxo sanguíneo hepático faz-se à custa da formação de um shunt venoso, que toma a designação de *ductus venosus* (Mc Geady et al., 2006). Este shunt desenvolve-se entre o ramo intra-hepático esquerdo da veia porta, onde a veia umbilical se une, e a veia cava caudal (Evans & Lahunta, 2013). Assim, o sangue umbilical flui diretamente para a veia cava caudal, evitando o parênquima hepático e os seus sinusoides (Van den Ingh et al., 1995).

O remanescente da veia umbilical esquerda persiste no indivíduo adulto como o ligamento redondo do fígado (*ligamentum teres hepatis*), apresentando-se inserido no ligamento falciforme (Van den Ingh et al., 1995; Mc Geady et al., 2006).

**Figura 2. A - Anatomia vascular do fígado fetal. B - Alterações no desenvolvimento da vasculatura hepática. (Fonte: Ettinger & Feldman, 2010)**



**Legenda:**

HA - artéria hepática; LO - veia vitelina esquerda; LU - veia umbilical esquerda; PV - veia porta; RO - veia vitelina direita; RU - veia umbilical direita; SV - *sinus venosus*; VC - veia cava.

## **2.2 Estabelecimento da Circulação Hepática**

O fígado fetal possui uma função limitada relativamente à destoxificação sanguínea, devido à existência do *ductus venosus* (Berent & Tobias, 2009). Após o nascimento, o *ductus venosus* torna-se fibrótico, tomando a designação de *ligamentum venosum*, estendendo-se obliquamente da esquerda para a direita no parênquima hepático, ventralmente ao ligamento do processo papilar (Evans & Lahunta, 2013). O seu encerramento funcional dá-se em 3 dias, enquanto o encerramento estrutural leva cerca de 15 a 18 dias no cão (Van den Ingh et al., 1995).

A continuidade existente entre a veia porta e as veias hepáticas cessa com o desenvolvimento dos sinusoides hepáticos e com o encerramento do *ductus venosus*, estabelecendo-se, assim, a circulação hepática (Hunt et al., 1998). Se o *ductus venosus* se mantiver patente após o nascimento, origina um shunt portossistémico intra-hepático. A persistência de conexões anómalas entre o sistema cardinal e vitelino fetal resulta em shunts portossistémicos extra-hepáticos (Berent & Tobias, 2009).

Aquando do desenvolvimento fetal, a artéria hepática e a veia porta têm aproximadamente o mesmo diâmetro, encontrando-se dispostas paralelamente. À medida que o feto se desenvolve, a veia porta torna-se o vaso dominante e a relação anatómica entre ambas mantém-se na vida adulta. Nos animais com shunts portossistémicos, essa dominância por parte da veia porta deixa de existir, uma vez que ocorre um desvio do fluxo venoso portal para a circulação sistémica (Furieux, 2010).

## **3. Anomalias Vasculares Congénitas**

Uma grande variedade de anomalias vasculares congénitas tem sido reportada em cães e, menos frequentemente, em gatos. A espécie canina é muito mais afetada que o Homem (Hall et al., 2005).

As malformações vasculares congénitas encontrados no fígado de cães e gatos incluem shunts portossistémicos intra-hepáticos, shunts portossistémicos extra-hepáticos, fístula arteriovenosa e hipoplasia da veia porta (nova denominação para displasia microvascular) (Berent & Tobias, 2009). A fístula arteriovenosa e a hipoplasia da veia porta são malformações mais raras, quando comparadas com os shunts portossistémicos (Hall et al., 2005).

### 3.1 Shunts Portossistêmicos Congênitos

Os shunts portossistêmicos congênitos constituem comunicações anômalas entre a circulação portal e a circulação sistêmica, isto é, o sangue proveniente da veia porta passa diretamente para a veia cava caudal ou para a veia ázigos, evitando o parênquima hepático e os seus sinusoides. Raramente ocorrem duas ou mais comunicações anômalas congênitas no mesmo animal, sendo que o mais comum é existir apenas uma (Hall et al., 2005; Berent & Tobias, 2009). Os shunts portossistêmicos congênitos são mais frequentes em cães do que em gatos, podendo ser intra ou extra-hepáticos (Van den Ingh et al., 1995). Os shunts intra-hepáticos consistem na comunicação anômala entre um ramo intra-hepático da veia porta e a veia cava caudal. Localizam-se, maioritariamente, no lado esquerdo do fígado, estando associados à persistência do *ductus venosus*. Contudo, podem também situar-se no lobo lateral direito do fígado, tendo origem no ramo direito da veia porta, ou, ainda, centralmente (Hall et al., 2005; Van den Ingh et al., 1995). Aproximadamente, 25 a 33% dos shunts portossistêmicos congênitos são intra-hepáticos em cães e gatos (Berent & Tobias, 2009).

Os shunts extra-hepáticos correspondem a comunicações anômalas entre a veia porta ou um dos seus afluentes, como a veia gástrica esquerda, a veia esplênica ou as veias mesentéricas cranial e caudal, e a veia cava caudal ou a veia ázigos (Hall et al., 2005). No cão, a maior parte dos shunts extra-hepáticos têm origem na junção da veia esplênica e da veia gástrica esquerda (Van den Ingh et al., 1995).

O shunt portossistêmico pode estar associado a vários graus de redução de calibre da veia porta, sendo que, no caso dos shunts extra-hepáticos, esta redução ocorre posteriormente à origem do shunt (Van den Ingh et al., 1995; Hunt et al., 1998).

A patogenia dos shunts portossistêmicos congênitos não é ainda bem conhecida, no entanto, a componente hereditária parece ter um papel importante no seu aparecimento (Van den Ingh et al., 1995). Os shunts intra-hepáticos têm elevada prevalência em cães de grande porte, como o wolfhound irlandês, labrador retriever, golden retriever, pastor inglês e pastor australiano (Berent & Tobias, 2009; Hunt, 2004). Por outro lado, os shunts extra-hepáticos ocorrem mais frequentemente em cães de raça pequena, como o yorkshire terrier, cairn terrier, teckel e schnauzer miniatura (Van den Ingh et al., 1995). Contudo, é de salientar que os shunts intra e extra-hepáticos podem ocorrer em qualquer raça (Hunt, 2004).

Os gatos também apresentam shunts intra ou extra-hepáticos, sendo que os últimos são mais comuns nesta espécie (Hunt, 2004). No gato, os shunts extra-hepáticos variam muito no que diz respeito à sua origem e curso (Van den Ingh et al., 1995). As raças mais representadas com esta malformação incluem o persa, siamês, himalaia e burmese (Berent & Tobias, 2009).

As alterações patológicas presentes nos shunts portossistêmicos congênitos são secundárias ao desvio de fluxo portal do fígado. Consequentemente, acumulam-se em circulação substâncias tóxicas, como a amônia, o que resulta num quadro clínico conhecido como encefalopatia hepática. As alterações macroscópicas resumem-se, essencialmente, à atrofia do órgão (microhepatia), resultante do desvio de fatores hepatotróficos, provenientes do pâncreas e intestino, da circulação portal (Van den Ingh et al., 1995; Mc Geady et al., 2006). Na maioria dos casos, os sinais clínicos surgem em animais com menos de um ano de idade e correspondem a sinais gastrointestinais e neurológicos como anorexia, vômito, episódios de letargia e depressão, com períodos de desorientação, *head pressing*, amaurose e convulsões. Os sinais neurológicos estão relacionados com a refeição (pós-prandiais) em cerca de 25% dos casos. A apresentação clínica na espécie felina é semelhante, contudo, ao contrário do cão, o sinal mais frequente em gatos com encefalopatia hepática é a hipersialia (Maddison, 2013). A terapêutica médica deve assentar numa dieta restrita em proteína, com proteína de alta qualidade em quantidade moderada, lactulose e agentes antimicrobianos como o metronidazol (Hall et al., 2005).

### **3.2 Malformação Arteriovenosa Hepática**

A fístula arteriovenosa hepática é uma malformação congénita rara, que tem sido descrita em cães e gatos (Berent & Tobias, 2009). Esta malformação resulta de uma anomalia na diferenciação das estruturas capilares, arteriais e venosas do sistema vascular embrionário (Schaeffer, Kirpensteijn, Wolvekamp, Van den Ingh & Rothuizen, 2001).

A fístula arterioportal caracteriza-se pela comunicação anómala entre a artéria hepática e os ramos intra-hepáticos da veia porta (Zwingenberger, 2009). Apesar de se designar comumente de fístula, é mais apropriado utilizar o termo malformação, uma vez que a maioria dos animais afetados possui numerosas comunicações arteriovenosas e não apenas uma única fístula (Berent & Tobias, 2009).

A artéria hepática comunica com a veia porta através da fístula, conferindo a sua elevada pressão para a veia porta no local de comunicação, excedendo, assim, a pressão portal que existe distalmente na veia (Schaeffer et al., 2001). Desta forma, origina-se um fluxo retrógrado de elevada pressão, que causa dilatação das veias porta afetadas, fluxo pulsátil e hepatofugal na veia porta extra-hepática, hipertensão portal e desenvolvimento de múltiplos shunts portossistêmicos extra-hepáticos adquiridos (Zwingenberger, 2009). O aumento da pressão portal deve-se não só à transmissão direta da pressão arterial para a veia porta, mas também ao aumento do fluxo sanguíneo no sistema portal (Van den Ingh et al., 1995).

A fístula arterioportal pode envolver um ou mais lobos hepáticos. Geralmente, os lobos afetados apresentam-se hipertrofiados, contendo vasos dilatados e tortuosos na superfície do órgão. A correção é cirúrgica, com a lobectomia dos lobos hepáticos afetados (Van den Ingh et al., 1995).



### **3.3 Hipoplasia da Veia Porta**

A hipoplasia da veia porta consiste numa malformação congénita da microvasculatura hepática, anteriormente designada de displasia microvascular. Esta malformação parece estar relacionada com a persistência das veias vitelinas embrionárias, que resulta num desvio direto de sangue das vénulas portais para as veias centrais e, finalmente, para a circulação sistémica, constituindo um shunt microvascular (Berent & Tobias, 2009). A hipoplasia primária da veia porta tem sido descrita em cães, sendo extremamente rara em gatos (Van den Ingh et al., 1995).

A hipoplasia da veia porta tem uma apresentação variável, podendo afetar tanto os segmentos intra-hepáticos, como os segmentos extra-hepáticos da veia porta. No entanto, devido à falta de critérios objetivos, a hipoplasia dos segmentos extra-hepáticos é facilmente negligenciada (Van den Ingh et al., 1995).

Os ramos intra-hepáticos da veia porta encontram-se hipoplásicos, sendo difíceis de identificar. Esta malformação está muitas vezes associada com a proliferação arteriolar secundária. Em cerca de metade dos casos, desenvolve-se fibrose hepatoportal, como achado predominante (Van den Ingh et al., 1995). A hipoplasia da veia porta leva a hipertensão portal, o que se traduz no desenvolvimento de múltiplos shunts adquiridos logo nos primeiros anos de vida, resultando num fígado atrofiado (Hunt, 2004).

Os sinais clínicos começam a manifestar-se entre 1 mês e 4 anos de idade, resumindo-se essencialmente a um atraso no crescimento (60%), encefalopatia hepática (60%) e ascite (50%) (Van den Ingh et al., 1995).

O diagnóstico obtém-se através do exame histológico após biópsia hepática. Contudo, as características histológicas da hipoplasia da veia porta são semelhantes às presentes em casos de shunts portossistémicos congénitos e trombose da veia porta, o que implica a sua exclusão (Van den Ingh et al., 1995).

As raças mais atingidas são o cairn terrier e o yorkshire terrier, sendo que, no caso do primeiro, parece existir uma componente hereditária (Berent & Tobias, 2009).

É de salientar que não existe tratamento para a hipoplasia primária da veia porta (Van den Ingh et al., 1995).

### **4. Hipertensão Portal e Circulação Colateral**

A hipertensão portal resulta de um aumento persistente da pressão no sistema venoso portal (Cullen et al., 2006). Um dos sinais de hipertensão portal é a presença de ascite aquando do exame ecográfico, bem como um fluxo reduzido, com uma velocidade média inferior a 10cm/s (Rademacher, 2011).

A hipertensão portal é classificada segundo a sua localização anatómica, dividindo-se em pré-hepática, hepática ou pós-hepática. A hipertensão portal pré-hepática tem como

principais causas a trombose, estenose e compressão da veia porta por estruturas adjacentes (Lamb et al., 1996). A hipertensão portal intra-hepática está associada a doenças intrínsecas do fígado, como, por exemplo, hepatite crónica, hipoplasia primária da veia porta e fístula arteriovenosa (Johnson, 1987). A hipertensão portal intra-hepática é ainda classificada segundo critérios histológicos em hipertensão portal pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal. A hipertensão portal pré-sinusoidal deve-se a hipoplasia primária da veia porta, colangite crónica, malformação arteriovenosa hepática e hiperplasia nodular. A hipertensão portal sinusoidal tem como principais causas a hepatite crónica, a colangiohepatite crónica e fibrose hepática congénita. Por fim, a hipertensão portal pós-sinusoidal tem origem na síndrome de obstrução sinusoidal (Buob, Johnston & Webster, 2011). A hipertensão portal pós-hepática está associada à obstrução das grandes veias hepáticas, da veia cava caudal ou do átrio direito. A obstrução deste último, devido a insuficiência cardíaca direita ou hipertensão pulmonar, é uma causa comum de hipertensão portal pós-hepática nos animais de companhia. Quando ocorre obstrução do fluxo venoso hepático na veia cava caudal ou nas veias extra-hepáticas, esta situação toma a designação de síndrome de Budd-Chiari. A síndrome de Budd-Chiari tem origem na compressão intra ou extraluminal por tumor, trombose ou tecidos fibrosos congénitos (Buob et al., 2011). Assim, a hipertensão portal pós-hepática resulta num fígado hipertrofiado com veias hepáticas dilatadas devido à congestão, enquanto a hipertensão portal pré-hepática dá origem a um órgão atrofiado, devido à perfusão venosa insuficiente. Na hipertensão portal intra-hepática, o fígado pode apresentar-se atrofiado ou manter-se de tamanho normal, mas com um padrão ecográfico alterado (Johnson, 1987).

A hipertensão portal é muitas vezes acompanhada de shunts portossistémicos adquiridos, com origem em vasos colaterais (Cullen et al., 2006). Os *acquired portosystemic collaterals* (APSCs) formam-se na sequência de hipertensão portal intra ou pré-hepática sustentada, através da dilatação de vasos rudimentares extra-hepáticos (Vitums, 1959; Johnson, 1987). Estes vasos colaterais portossistémicos dilatam com o objetivo de minimizar a pressão existente através da comunicação entre a circulação portal e sistémica, onde a pressão é menor. Assim sendo, para que estes vasos se tornem funcionais, é necessário haver um gradiente de pressão favorável, o que não acontece em casos de hipertensão generalizada (Cullen et al., 2006). Tendo isto em conta, a hipertensão portal pós-hepática nunca resulta na formação de shunts portossistémicos adquiridos, uma vez que quer a pressão portal, quer a pressão da veia cava aumentam (Johnson, 1987).

As anastomoses mais comuns são a cardioesofágica, esplenorrenal e mesentérica (Vitums, 1959; Khan & Vitums, 1971).

Ao contrário do que acontece com a espécie humana, não é comum desenvolver-se esplenomegalia secundária a hipertensão portal em cães e gatos (Cullen et al., 2006). Em cães com hipertensão portal e APSCs, o baço encontra-se geralmente normodimensionado,

provavelmente devido à circulação colateral que se estabelece mais frequentemente entre a veia esplênica e a veia renal, a qual previne a congestão esplênica e, conseqüentemente, a esplenomegalia (Szatmári, Rothuizen, van den Ingh, van Sluijs & Voorhout, 2004). Gatos com hipertensão portal raramente apresentam ascite e, se presente, a quantidade de líquido livre é diminuta. O fígado geralmente apresenta-se normodimensionado (Szatmári & Rothuizen, 2006).

O desenvolvimento de APSCs secundário a hipertensão portal tem sido observado com frequência em cães, mas raramente em gatos (Cullen et al., 2006).

A formação de vasos colaterais consiste num mecanismo compensatório, com o objetivo de manter a pressão portal dentro de valores normais. Para isso, o sangue portal passa a drenar nas veias sistêmicas de menor pressão. No caso do cão, o shunt mais comum é o esplenorrenal, mais concretamente, entre a veia esplênica e a veia gonadal esquerda (Vitums, 1959; Johnson, 1987). Como consequência do estabelecimento desta circulação colateral, a veia gonadal esquerda (veia testicular no macho e veia ovárica na fêmea) torna-se dilatada, uma vez que parte do sangue venoso portal é forçado a passar pela veia esplênica para a veia gonadal esquerda, através de conexões embrionárias preexistentes, passando depois pela veia renal e terminando na veia cava caudal (Szatmári & Rothuizen, 2006). Para além da observação da veia gonadal esquerda dilatada, a origem dos APSCs pode ser ocasionalmente visualizada pelo exame ecográfico no ponto em que o shunt esplenocaval tem origem. Nestes casos, pode observar-se um fluxo normal na veia porta, caudal à origem do APSC, enquanto cranial a este, o fluxo é hepatofugal. Noutros casos, o fluxo na veia porta é tão lento que não são detetados quaisquer sinais de Doppler cor no lúmen vascular (Szatmári & Rothuizen, 2006).

O diagnóstico ecográfico de APSCs requer uma abordagem diferente da utilizada na pesquisa de shunts portossistêmicos congénitos, uma vez que as veias colaterais só muito ocasionalmente são originadas diretamente da veia porta. O mais comum é apresentarem-se como vasos finos e tortuosos, ocultos no meio das ansas intestinais, sendo muito difícil visualizar a sua origem e curso através da imagem ecográfica. Assim sendo, a presença de uma veia gonadal esquerda dilatada, constitui o melhor indicador da presença de APSCs em cães (Szatmári et al., 2004).

Os gatos são muito menos afetados por anomalias da veia porta, tendo diferenças significativas quer na etiologia, quer na anatomia dos APSCs, relativamente aos cães (Szatmári & Rothuizen, 2006). Em gatos, a anastomose esplenorrenal não se desenvolve de forma tão consistente como na espécie canina, pelo que a veia gonadal esquerda pode não se encontrar dilatada (Szatmári, van den Ingh & Rothuizen, 2004). Nestes casos, o APSC pode ter origem diretamente na veia porta, ligeiramente cranial ao ponto em que a artéria celíaca provém da aorta. O Doppler cor pode revelar um fluxo hepatofugal, hepatopetal ou ausência de fluxo na veia porta cranialmente à origem do APSC (Szatmári & Rothuizen,

2006). A fístula arterioportal congênita tem também sido implicada como causa de APSCs em gatos (Legendre, Krahwinkel, Carrig & Michel, 1976; Szatmári, van den Ingh & Rothuizen, 2004).

Existem análises bioquímicas séricas, como os ácidos biliares e a amônia, que sugerem a existência de comunicações venosas anômalas, no entanto, não são específicas no que respeita à sua etiologia (Cullen et al., 2006). Para além das análises bioquímicas, também a urianálise pode apresentar alterações, sendo que 50% dos cães apresentam cristalúria, com excreção de cristais de biurato de amônia. Em gatos, esta situação é menos frequente (Maddison, 2013).

## **5. Trombose da Veia Porta**

A TVP consiste na obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo, causada pela existência de um trombo no sistema venoso portal (Respass et al., 2012). O trombo é tido como uma estrutura intravascular sólida ou semissólida composta por fibrina e células sanguíneas. As neoplasias adjacentes à veia porta também podem causar trombose como resultado da invasão direta do lúmen vascular (trombo tumoral) (Lamb et al., 1996).

Como já foi referido no capítulo anterior, a TVP é causa de hipertensão portal, mais concretamente, hipertensão portal pré-hepática, podendo, por isso, desencadear o desenvolvimento de APSCs.

### **5.1 Trombogénese**

Para compreender a trombogénese, torna-se imperativo conhecer primeiramente o mecanismo normal da hemóstase.

A hemóstase consiste na manutenção da integridade vascular e do fluxo sanguíneo. Quando um vaso é lesado, a perda de sangue tem de ser imediatamente minimizada através da rápida formação de um coágulo. Neste processo, distinguem-se duas fases, a hemóstase primária e secundária. Inicialmente dá-se a formação do chamado tampão plaquetário (hemóstase primária), seguindo-se a sua estabilização com recurso à fibrina, resultante da cascata da coagulação (hemóstase secundária). No final do processo, uma vez reparada a lesão vascular, é igualmente importante que se proceda à dissolução do coágulo (fibrinólise), com vista ao restabelecimento de um fluxo sanguíneo normal. Assim sendo, o equilíbrio entre a formação do coágulo e a sua dissolução, constitui um passo importante, podendo sofrer alterações que comprometem este equilíbrio em diversas situações patológicas (Day, Mackin & Littlewood, 2000).

É de salientar que a hemóstase, primária e secundária, bem como a fibrinólise, juntamente com as várias etapas de amplificação e de inibição, ocorrem no local de lesão vascular simultaneamente, e não de uma forma gradual (Javinsky, 2012).

### **5.1.1 Hemóstase Primária**

Quando ocorre lesão vascular, a barreira de células endoteliais é danificada e o tecido subendotelial fica exposto. Isto resulta na diminuição dos fatores que previnem a adesão plaquetária, bem como na exposição das plaquetas a substâncias existentes no endotélio (Day et al., 2000).

O endotélio possui propriedades antitrombóticas e protrombóticas, entre outras. As plaquetas não aderem naturalmente ao endotélio intacto, uma vez que as células endoteliais produzem substâncias antitrombóticas, nomeadamente, a prostaciclina e um inibidor da agregação plaquetária. Para além disto, a membrana do endotélio possui uma carga neutra incapaz de suportar as reações existentes na coagulação. As propriedades protrombóticas estão relacionadas com o processo de adesão ao endotélio lesado e são levadas a cabo por componentes sequestrados do subendotélio, como o colagénio e o fator de von Willebrand (fvW) (Day et al., 2000; Weiss & Wardrop, 2010).

O fvW é uma proteína sintetizada pelas células endoteliais e apresenta duas funções importantes. É responsável pela adesão plaquetária ao endotélio aquando de lesão vascular e pelo transporte do fator (F) VIII em circulação. As moléculas maiores do fvW são as mais eficazes na ligação às plaquetas, sendo preferencialmente armazenadas nas células endoteliais, até serem libertadas em resposta a uma vasta gama de estímulos, incluindo a trombina e a fibrina (Day et al., 2000).

A lesão vascular conduz a vasoconstrição e expõe o colagénio subendotelial, ao qual as plaquetas aderem através de um recetor de membrana. A adesão ao colagénio dá-se de uma forma mais eficiente na presença do fvW. Após a adesão, as plaquetas alteram a sua forma, para aumentar a sua área de superfície, e são ativadas, libertando o seu conteúdo granular (Javinsky, 2012). A ativação plaquetária expõe os recetores de fibrinogénio na membrana das plaquetas, permitindo a agregação plaquetária. O conteúdo dos  $\alpha$ -grânulos é libertado localmente, ajudando também a recrutar mais plaquetas para a zona lesada (Day et al., 2000).

O coágulo inicial, resultante da hemóstase primária, tem origem na combinação da adesão das plaquetas ao subendotélio e do fenómeno de agregação plaquetária, sendo suficiente para impedir a hemorragia associada a pequenos defeitos vasculares (Day et al., 2000; Javinsky, 2012).

## **5.1.2 Hemóstase Secundária**

### **5.1.2.1 Princípios da Hemóstase Secundária**

Os fatores de coagulação são os mediadores da hemóstase secundária, sendo produzidos no fígado e na parede vascular (fator tecidual). São libertados em circulação na sua forma inativa, requerendo a ativação para se tornarem funcionais (Javinsky, 2012).

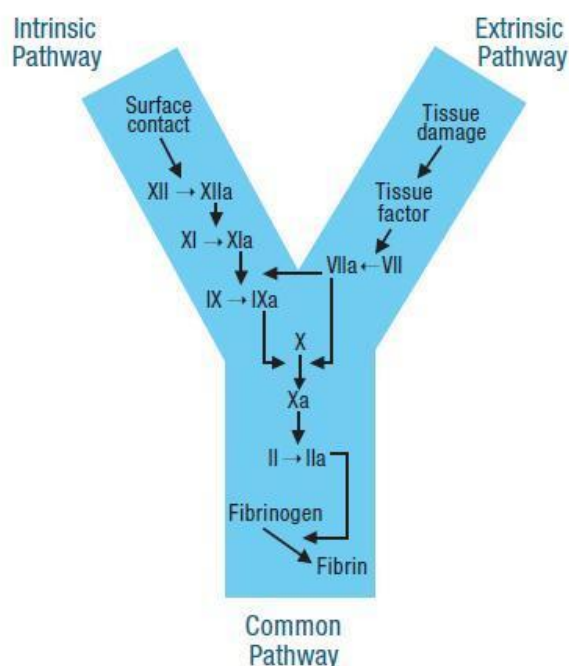
O ponto central da coagulação é a geração de trombina, que converte o fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel. A fibrina torna-se, então, reticulada, formando uma rede que estabiliza o tampão plaquetário, formado na hemóstase primária. A formação da trombina é o produto de uma cascata de reações enzimáticas, iniciada pelo trauma tecidual e pela libertação do fator tecidual (FT). Nesta cascata, cada fator de coagulação é convertido na sua forma ativa, que é assim capaz de catalisar o passo seguinte na cascata (Day et al., 2000).

A cascata da coagulação encontra-se dividida nas vias extrínseca, intrínseca e comum. O sistema intrínseco inicia-se pela ativação de contacto, enquanto o sistema extrínseco começa pela interação do FT com o FVIIa. Estas duas vias convergem na via comum, no ponto em que o FX é ativado (Day et al., 2000).

A via intrínseca consiste na ativação de contacto do FXII, seguida pela ativação das proteases a jusante, como o FXI, depois o complexo FIXa-FVIIIa, resultando na formação do FXa. Esta via designa-se intrínseca devido ao facto de não requerer a adição de nenhum componente extravascular. A via extrínseca resulta na formação do FXa através do complexo FT-FVIIa. A terminologia da via “extrínseca” provém do facto desta via utilizar um componente extravascular, nomeadamente, o FT. Por fim, a via comum consiste na formação do complexo FXa-FVa, que contribui para a formação de trombina (Weiss & Wardrop, 2010).

Inicialmente pensava-se que a via intrínseca e extrínseca tinham igual importância na iniciação do processo de coagulação. Contudo, a ativação do FXI, nos primeiros passos da via intrínseca, é catalisada pela trombina gerada pela via extrínseca. Assim sendo, é mais apropriado considerar a via extrínseca como o iniciador da cascata da coagulação e a via intrínseca como o amplificador do processo (Javinsky, 2012).

Figura 3. Vias da cascata da coagulação (adaptado de Good & Manning, 2003).



### 5.1.2.2 Principais Intervenientes na Hemóstase Secundária

#### *Superfície Fosfolipídica de Carga Negativa*

Nas plaquetas em repouso, a membrana dos fosfolípidos de carga negativa encontra-se localizada no folheto interno da bicamada lipídica da membrana plasmática. Quando as plaquetas são ativadas na hemóstase primária, estes fosfolípidos carregados negativamente sofrem translocação para a superfície externa da membrana, onde são expostos aos fatores de coagulação circulantes (Day et al., 2000).

A superfície fosfolipídica de carga negativa é essencial para fixar os dois principais complexos enzima-cofator (tenase e protrombinase) formados durante a coagulação. Para além disso, o cálcio ionizado é essencial para a formação e função de ambos os complexos (Day et al., 2000). A fixação dos complexos tenase e protrombinase às plaquetas no tampão plaquetário também serve para localizar a cascata da coagulação e a geração de trombina no local de lesão (Day et al., 2000).

#### *Fator Tecidual*

O FT é uma glicoproteína que faz parte da membrana plasmática de uma grande variedade de células, nomeadamente dos fibroblastos subendoteliais. Não se encontra normalmente presente em circulação, nem é expresso nas superfícies celulares. No entanto, quando as células endoteliais se encontram lesadas ou ativadas, o FT é expresso, sendo exposto aos fatores de coagulação circulantes. Em condições patológicas, a expressão do FT pode dar-

se em outro tipo de células, como leucócitos e células neoplásicas, através de mediadores inflamatórios, como as citocinas (Day et al., 2000; Weiss & Wardrop, 2010).

O FT funciona como uma subunidade reguladora do complexo enzimático FT- FVIIa. A superfície celular do FT, ao contrário da maioria dos cofatores, funciona inteiramente como um cofator sem proteólise. O complexo FT-FVIIa constitui o ativador mais potente da coagulação, sendo considerado a enzima de iniciação da cascata (Weiss & Wardrop, 2010).

O FT está normalmente sequestrado no espaço extravascular, no entanto, tem sido detetado em níveis baixos no sangue. O FT circulante parece acumular-se em trombos, podendo ter um papel na sua propagação. Contudo, em circunstâncias normais, este fator parece ter pouca atividade procoagulante (Weiss & Wardrop, 2010).

#### *Fatores de Ativação de Contacto*

Os fatores de ativação de contacto correspondem ao FXII, à pré-caliceína e ao quinogénio de elevado peso molecular. Estas três proteínas plasmáticas podem ligar-se à superfície negativamente carregada ou a complexos moleculares, onde interagem para iniciar uma série de respostas. A ativação de contacto inclui a conversão do FXII para a sua forma ativada, o FXIIa. O FXII é sintetizado no fígado e circula no sangue, até que se liga a uma superfície de iniciação e auto-ativa o FXIIa. A superfície de iniciação parece ser uma superfície carregada negativamente, provavelmente, uma membrana basal subendotelial exposta durante a lesão vascular. O FXIIa é capaz de iniciar a via intrínseca da coagulação através da conversão FXI no FXIa. Para além disto, o FXIIa converte a pré-caliceína em caliceína, a qual converte, posteriormente, o quinogénio no mediador inflamatório, bradicinina (Day et al., 2000).

Uma vez que o FXIIa pode clivar as proteases de coagulação a jusante, a ativação de contacto resulta, em última instância, na geração de trombina e, portanto, no coágulo de fibrina. A quantidade de FXIIa e caliceína gerada depende da carga negativa da superfície. É de notar que a ativação de contacto não depende da presença de cálcio ionizado (Weiss & Wardrop, 2010).

Os fatores de contacto *in vivo* revelaram ser mais importantes na iniciação da inflamação e na fibrinólise, do que no processo de coagulação (Day et al., 2000).

Trabalhos recentes sugerem que a via de contacto desempenha um papel importante na formação patológica de trombos (Weiss & Wardrop, 2010).

#### *Fator XI*

O FXI pode ser ativado pelo FXIIa, FXIa e pela trombina em reações dependentes do cálcio. A forma mais eficaz de ativação do FXI é realizada pela trombina, através de um sistema de *feedback* positivo, uma vez que, como já foi referido anteriormente, a trombina é mais importante na manutenção da cascata da coagulação do que na sua iniciação. Após a



ativação, o FXIa permanece ligado à superfície, onde cliva os seus substratos, nomeadamente o FXI e IX (Day et al., 2000; Weiss & Wardrop, 2010).

#### *Fatores de Coagulação Dependentes da Vitamina K*

Os fatores de coagulação dependentes da vitamina K são a protrombina e os fatores VII, IX e X. Durante a sua síntese, são submetidos a uma modificação dependente da vitamina K na qual o  $\gamma$ -carboxiglutamato é adicionado à proteína. O  $\gamma$ -carboxiglutamato é negativamente carregado, sendo capaz de se ligar fortemente ao cálcio ionizado, resultando na formação de complexos que se ligam à superfície fosfolipídica das plaquetas ativadas (Day et al., 2000).

O FVII difere dos restantes fatores de coagulação, dado que é pouco inibido pela antitrombina (AT), sendo que 1 a 2% do total do FVII circula como FVIIa. Este encontra-se disponível para iniciar a coagulação em resposta a lesão endotelial e libertação do FT (Day et al., 2000).

#### *Cofatores V e VIII*

Os cofatores V e VIII são ativados pela trombina e pelo FXa, sendo que a sua ativação pela trombina é mais eficiente. O FXa e o FVa formam um complexo na presença de cálcio ionizado na superfície membranária, chamado complexo protrombinase. A ligação do FVa a uma superfície de carga negativa aumenta significativamente a afinidade do FXa para o FVa, aumentando a formação do complexo. O complexo FIXa-FVIIIa, por seu lado, corresponde ao complexo tenase, que tem o FX como seu substrato (Weiss & Wardrop, 2010).

#### *Fibrinogénio*

O fibrinogénio é uma grande proteína plasmática sintetizada no fígado. É composta por duas metades idênticas, cada uma das quais com três cadeias polipeptídicas ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  e  $\gamma$ ), que formam uma molécula linear. As extremidades amino das cadeias  $A\alpha$  e  $B\beta$  são chamadas fibrinopéptidos A e B, respetivamente. Estes fibrinopéptidos possuem uma elevada carga negativa, o que mantém as moléculas de fibrinogénio separadas, evitando a agregação espontânea em circulação (Day et al., 2000).

A trombina, produzida na cascata da coagulação, cliva os fibrinopéptidos A e B da molécula de fibrinogénio para formar os monómeros de fibrina, que, posteriormente, se agregam espontaneamente, dando origem à fibrina (Day et al., 2000).

### 5.1.2.3 Mecanismo da Hemóstase Secundária

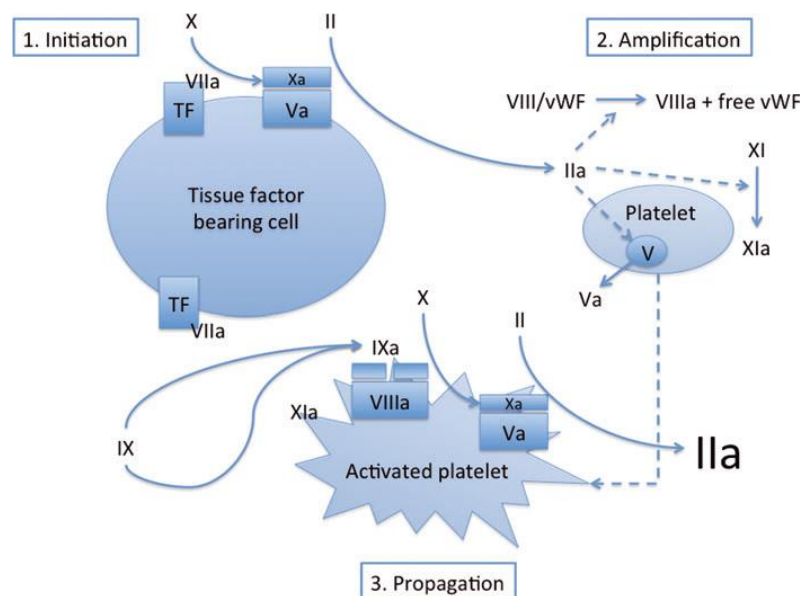
A hemóstase secundária inicia-se segundo os mesmos princípios da hemóstase primária. O trauma tecidual resulta na exposição dos tecidos subendoteliais, sendo que o fator de iniciação do processo consiste na exposição do FT às proteínas do sistema de coagulação sanguínea. Este inicialmente combina-se com o FVIIa para formar o complexo FT-FVIIa, o qual ativa diretamente o FX. O processo vai sendo amplificado à medida que o FVII é ativado pelo FXa, pela sua auto-ativação, resultando na formação de mais complexos FT-FVIIa (Day et al., 2000).

A função do FT é agir como uma proteína reguladora, aumentando a taxa à qual o FVIIa ativa e auto-ativa os fatores IX e X. Embora o complexo FT-FVIIa ative os fatores IX e X, isto não significa que a ativação do FX via FIXa e complexo tenase seja redundante. Uma vez que uma pequena quantidade do FXa foi gerada pela ativação direta do FX via complexo FT-FVIIa, a molécula do FXa coopera com o complexo, resultando na formação preferencial do FXa via FIXa e complexo tenase. O FVIII é ativado pelo FXa e pela trombina num processo de retroalimentação positiva (Day et al., 2000).

O FV é ativado pela trombina e pelo FXa, sendo, então, capaz de se ligar à trombina, concentrando-a no local. Para além disto, o FV aumenta significativamente a taxa pela qual o FXa converte a protrombina (FII) em trombina (FIIa). A formação de trombina é um passo central na hemóstase. Quantidades diminutas desta molécula resultam numa amplificação massiva da cascata da coagulação através do *feedback* positivo mediado pela trombina, que ativa os fatores V, VIII e XI. Para além disto, a trombina constitui um potente agonista das plaquetas, sendo importante para a formação continuada do tampão plaquetário na hemóstase primária. A trombina converte rapidamente o fibrinogénio em monómeros de fibrina e ativa o FXIII, que é responsável pela formação das malhas de fibrina (fibrina reticulada) (Day et al., 2000).

Todos os eventos da hemóstase secundária ocorrem na superfície do tampão plaquetário inicial. A malha de fibrina formada resulta num tampão firme, muito mais sólido do que o tampão plaquetário primário, sendo resistente à degradação proteolítica de enzimas fibrinolíticas, como a plasmina (Day et al., 2000).

**Figura 4. Modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares. As três fases da coagulação ocorrem em superfícies celulares diferentes: a iniciação na tissue factor bearing cell; a amplificação nas plaquetas, à medida que estas vão sendo ativadas; e a propagação na superfície das plaquetas ativadas (Fonte: Wiinberg et al., 2012).**



### 5.1.3 Inibidores da Coagulação

#### 5.1.3.1 Antitrombina

A inibição da coagulação previne a formação excessiva e descontrolada de coágulos. A AT, anteriormente conhecida por AT III, é produzida pelo fígado e tem como principal objetivo a inibição da trombina e do FXa. Para além destes, possui ainda ação inibitória de uma variedade de fatores, incluindo o FXIIa, XIa, caliceína, FIXa e FVIIa. A inibição do FVIIa requer a ligação ao seu cofator, o FT, numa superfície celular. Por outro lado, a trombina, quando ligada às plaquetas, bem como ao coágulo de fibrina, torna-se refratária à inibição pela AT (Weiss & Wardrop, 2010; Javinsky, 2012).

A presença de heparina na superfície das células endoteliais amplifica a função da AT, ajudando a controlar a formação de coágulos na periferia dos vasos lesados, o que concentra o coágulo na zona alvo (Javinsky, 2012).

A deficiência em AT predispõe ao desenvolvimento de trombose, cujo risco é moderado quando a atividade da AT se encontra entre 50 e 75% do normal e alto quando a sua atividade é inferior a 50%. Em Medicina Veterinária, a deficiência em AT é devida, principalmente, ao aumento da sua perda ou ao seu consumo. A maior causa de deficiência em AT nos animais é a doença glomerular, na qual ocorre uma perda seletiva de proteínas de baixo peso molecular. Na coagulação intravascular disseminada (CID), a deficiência em AT é resultante do seu consumo excessivo (Kittrell & Berkwitt, 2012).

### **5.1.3.2 Inibidor do Fator Tecidual**

O inibidor do FT é o regulador chave da via extrínseca. Este encontra-se ligado à superfície das células endoteliais, sendo também libertado em pequenas quantidades por plaquetas ativadas. É metabolizado a nível hepático e renal (Day et al., 2000; Weiss & Wardrop, 2010). Tanto o complexo FT-FVIIa, como o FXa são suscetíveis à inibição pelo inibidor do FT. Aliás, na ausência do FXa, o inibidor do FT é apenas um fraco inibidor do complexo FT-FVIIa. Todavia, quando ligado ao FXa, ambos dão origem a um complexo que consiste num potente inibidor do complexo FT-FVIIa. Contudo, o complexo FXa-FVa é refratário à sua inibição, particularmente, quando se encontra ligado à protrombina. A deficiência em inibidor do FT não se encontra descrita, o que sugere que a sua ausência é incompatível com a vida (Weiss & Wardrop, 2010).

### **5.1.3.3 Proteínas C e S**

Tal como os fatores II, VII, IX e X, a síntese das proteínas C e S é dependente da vitamina K, sendo estas proteínas libertadas pelo fígado na sua forma inativa (Javinsky, 2012).

O complexo da proteína C ativada com a proteína S como cofator é um potente inativador dos fatores Va e VIIIa, os quais são os principais responsáveis pela propagação da coagulação, inibindo assim os complexos tenase e protrombinase (Day et al., 2000; Kittrell & Berkwitt, 2012).

As células endoteliais têm recetores na sua superfície, designados por trombomodulinas, aos quais se liga a trombina. A trombina perde a sua atividade procoagulante quando se liga à trombomodulina nas células endoteliais intactas circundantes e torna-se um potente ativador da proteína C anticoagulante (Day et al., 2000). A ativação da proteína C é dependente do cálcio, sendo marcadamente aumentada pela presença de superfícies fosfolipídicas de carga negativa (Weiss & Wardrop, 2010).

A ativação da proteína C pelo complexo trombina-trombomodulina é proporcional à quantidade de trombina presente e à extensão da resposta da coagulação. A ativação do complexo proteína C-proteína S também contribui para iniciar o processo de fibrinólise, aumentando a atividade fibrinolítica local através da ativação do inibidor da ativação do plasminogénio (Day et al., 2000; Kittrell & Berkwitt, 2012).

Níveis diminuídos de proteína C ou defeitos na síntese das proteínas C e S, resultam no aumento dos níveis dos fatores de coagulação ativados e diminuição da função fibrinolítica (Kittrell & Berkwitt, 2012). Os distúrbios trombóticos atribuídos à deficiência em proteína C demonstram a sua importância como anticoagulante (Weiss & Wardrop, 2010).

#### 5.1.4 Fibrinólise

A fase final da hemóstase inclui a correção da lesão vascular, bem como a lise do coágulo de fibrina, com vista a restabelecer a permeabilidade vascular e o normal fluxo sanguíneo (Day et al., 2000).

A fibrinólise é mediada pela plasmina, produzida pelo fígado como um precursor inativo, o plasminogénio. Assim que o plasminogénio é ativado em plasmina, degrada o fibrinogénio e a fibrina em produtos de degradação da fibrina (PDFs), os quais também possuem ações inibitórias sobre as plaquetas e sobre vários fatores de coagulação. A degradação da fibrina reticulada ou insolúvel resulta na produção de dímeros D (Day et al., 2000; Javinsky, 2012).

O ativador de plasminogénio tecidual (tPA) e o ativador de plasminogénio uroquinase (uPA) são ativadores fisiológicos do plasminogénio e são inibidos pelo inibidor da ativação do plasminogénio tipo 1 (PAI-1) (Kittrell & Berkwitz, 2012). O tPA é tido como o maior ativador intravascular do plasminogénio, enquanto o uPA constitui o seu maior ativador extravascular (Weiss & Wardrop, 2010).

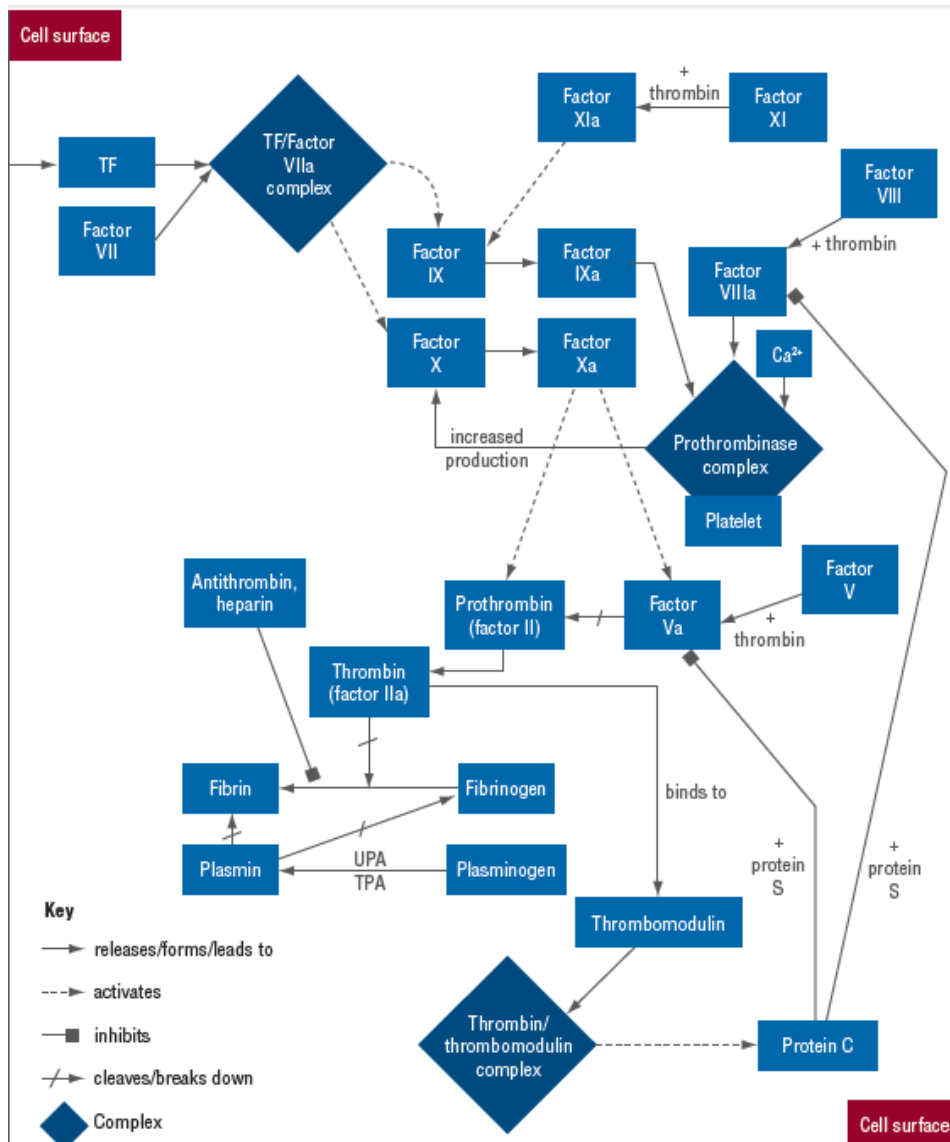
As células endoteliais vasculares sintetizam e libertam o tPA em resposta a uma vasta gama de estímulos, incluindo bradicininas e catecolaminas. Uma pequena quantidade de tPA circula na corrente sanguínea, sendo que a maior parte se encontra ligada ao seu maior inibidor, o PAI-1. A sua atividade enzimática é fraca na ausência de fibrina e apenas o tPA capturado pela fibrina é capaz de converter o plasminogénio em plasmina (Day et al., 2000; Weiss & Wardrop, 2010).

O uPA é sintetizado principalmente pelos rins como um precursor inativo. Este é ativado pelos fatores de contacto como a calicreína, o quininogénio de elevado peso molecular e o FXII, bem como pela plasmina. O FXIIa também ativa o plasminogénio diretamente ou através da ativação do FXI e da pré-calicreína. A calicreína ativa o quininogénio de elevado peso molecular, que também contribui para a conversão do plasminogénio em plasmina (Day et al., 2000). Ao contrário do tPA, o uPA é capaz de ativar o plasminogénio na ausência de fibrina (Weiss & Wardrop, 2010).

A fibrinólise é controlada por inibidores específicos presentes no plasma, que inativam a plasmina e os ativadores de plasminogénio. A plasmina é inibida pela  $\alpha$ 2-antiplasmina e pela  $\alpha$ 2-macroglobulina. O PAI-1 segregado pelas células endoteliais, hepatócitos e plaquetas, constitui o inibidor mais importante do tPA e do uPA (Day et al., 2000).

A hipercoagulabilidade causada pela hipofibrinólise pode ser secundária a uma diminuição do plasminogénio, tPA ou uPA, ou ainda a um aumento do PAI-1 (Kittrell & Berkwitz, 2012).

Figura 5. Interação entre a cascata da coagulação, anticoagulantes endógenos e agentes fibrinolíticos (Fonte: New & Byers, 2011).



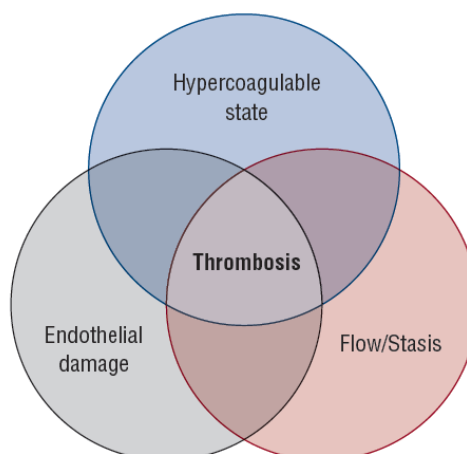
## 5.2 Trombose

Um trombo consiste numa estrutura intravascular sólida ou semissólida composta por fibrina e células sanguíneas, que tende a obstruir o fluxo sanguíneo parcial ou totalmente (Lamb et al., 1996; Weiss & Wardrop, 2010). Os trombos arteriais são compostos essencialmente de plaquetas, ao contrário do que acontece com os trombos venosos que apresentam escassas plaquetas e uma grande quantidade de fibrina na sua constituição. Os trombos arteriais encontram-se normalmente bastante aderentes à parede dos vasos, podendo, no entanto, sofrer deslocamentos à distância, o que pode resultar em embolismo (Konečný, 2010). Os trombos venosos tendem a ser oclusivos, formando grandes moldes do vaso afetado. As consequências do tromboembolismo dependem principalmente do tamanho do trombo e da sua localização (Good & Manning, 2003).

Devido à natureza do sistema vascular, fenômenos como a trombose ou o tromboembolismo podem ter origem em qualquer localização. Como consequência da obstrução vascular parcial ou total, dá-se um comprometimento no fluxo sanguíneo a jusante, possibilitando o desenvolvimento de enfarte. Independentemente da sua localização, os trombos induzem isquemia e inflamação. Para além das suas propriedades obstrutivas, o trombo liberta mediadores vasoativos, nomeadamente, a serotonina e o tromboxano A2 (TXA2), que promovem uma vasoconstrição significativa e diminuem a eficácia da circulação colateral (Good & Manning, 2003).

O conceito apresentado por Rudolph Virchow, em meados de 1800, é fundamental para a compreensão do fenómeno tromboembolismo. A chamada tríade de Virchow enuncia três fatores que predis põem ao aparecimento de trombose: a estase vascular, a lesão endotelial e o estado de hipercoagulabilidade (Van Winkle & Bruce, 1993; Bressler, Himes & Moreau, 2003; Kittrell & Berkwitt, 2012). É de referir que não é necessária a presença de todos os componentes da tríade, uma vez que a presença de um destes aumenta o risco de trombose (Pavlina, 2013).

**Figura 6. Tríade de Virchow (Fonte: Kittrell & Berkwitt, 2012).**



### **5.2.1 Estase Vascular**

Qualquer processo patológico que desencadeie estase vascular está associado a estados protrombóticos. A situação mais comum que leva a estase vascular é a doença cardíaca. A dilatação das câmaras cardíacas diminui a velocidade do fluxo sanguíneo e aumenta a sua turbulência, favorecendo a aglutinação das células sanguíneas. Nestas circunstâncias, a eliminação dos fatores de coagulação encontra-se reduzida, sendo um fator promotor da formação de trombos. O choque, nas suas variadas vertentes, está frequentemente associado a estase vascular e, portanto, a eventos trombóticos (Good & Manning, 2003). Doenças associadas a um aumento da viscosidade sanguínea, como policitémia, leucemia, trombocitose e hiperglobulinémia, são frequentemente acompanhadas de aumento da resistência ao fluxo, estase vascular e aparecimento de trombose (Konečný, 2010).

### **5.2.2 Lesão Endotelial**

O balanço entre as funções protrombótica e antitrombótica é mantido pelo endotélio. Este encontra-se envolvido na vasoconstrição, vasodilatação, coagulação sanguínea e inflamação através da secreção de diversos fatores. A velocidade do fluxo sanguíneo local e a hipoxemia influenciam a secreção destes fatores através de vias de sinalização existentes nas células endoteliais (Konečný, 2010).

A lesão endotelial leva à ativação de citocinas, que expõem proteínas subendoteliais, favorecendo a adesão plaquetária. As substâncias antitrombóticas, nomeadamente, a trombomodulina, o sulfato de heparina, a proteína S e o inibidor do FT não são produzidos, o que resulta na diminuição da ativação da proteína C, assim como na redução funcional da AT. Para além disto, ocorre um aumento na síntese dos fatores protrombóticos, como o FT, e antifibrinolíticos, como o PAI-1 (Good & Manning, 2003).

### **5.2.3 Hipercoagulabilidade**

Em condições hemostáticas normais, a relação entre a cascata da coagulação e os mecanismos responsáveis pela sua regulação são complexos. A visão atual da hemóstase realça a igual importância dos diferentes mecanismos envolvidos na coagulação (Kittrell & Berkwitz, 2012).

Na hemóstase fisiológica, os mecanismos inerentes à ação da AT, da proteína C e do sistema fibrinolítico operam no sentido de manter o sangue fluido na vasculatura. Contrariamente, a hipercoagulabilidade refere-se a um estado de desequilíbrio, que favorece o aparecimento de trombose. Este desequilíbrio tem origem na hiperagregação plaquetária, ativação excessiva ou diminuição da eliminação dos fatores de coagulação, deficiências em anticoagulantes endógenos e hipofibrinólise (Weiss & Wardrop, 2010; Kittrell & Berkwitz, 2012).

Os fatores que promovem a ativação plaquetária incluem a estimulação direta pelas citocinas inflamatórias e pelas células tumorais e a libertação de agonistas plaquetários. A inibição das plaquetas é atenuada pela lesão endotelial, que diminui a disponibilidade da prostaciclina, óxido nítrico e ADPase. A ativação excessiva da coagulação tem como consequência o aumento da expressão e/ou exposição do FT. As endotoxinas e as citocinas inflamatórias, como a IL-6, induzem a expressão do FT nas células endoteliais. A sua rotura expõe o FT extravascular ao espaço vascular. Algumas células malignas expressam o FT, enquanto outras produzem uma protease, designada por procoagulante oncológico, que ativa diretamente o FX. Paralelamente à hiperatividade plaquetária e à ativação descontrolada da coagulação, a carência em anticoagulantes fisiológicos, como a AT, a proteína C e o inibidor do FT, também contribuem para um estado de hipercoagulabilidade. A deficiência em AT, por exemplo, tem origem na diminuição da sua síntese hepática, no aumento da sua perda ou no seu consumo excessivo. Para além disto,



a administração de fármacos, como estrogénios ou L-asparaginase, encontra-se também implicada na diminuição da AT plasmática. A deficiência em proteína C pode estar presente em períodos pós-cirúrgicos ou estar associada a entidades clínicas como sépsis, neoplasias, insuficiência hepática ou cardíaca e CID (Weiss & Wardrop, 2010).

A hipofibrinólise mediada, principalmente, pela regulação positiva do PAI-1 também tem sido implicada na patogénese da hipercoagulabilidade. Tendo em conta que o PAI-1 constitui uma proteína de fase aguda, os seus níveis aumentam em processos inflamatórios (Weiss & Wardrop, 2010).

Resumindo, os estados de hipercoagulabilidade ocorrem secundariamente a diminuição dos níveis de AT, complexo trombina-antitrombina (TAT), proteínas C e S, plasminogénio e tPA, ou pelo aumento da agregação plaquetária e dos níveis de PAI-1 (Konečný, 2010).

### 5.3 Etiologia

As condições tromboembólicas têm sido descritas em inúmeras doenças de etiologia variada (Tabela 1). A informação disponível na literatura é divergente, no entanto, de acordo com Wiinberg et al. (2012), pensa-se que a hiperatividade plaquetária desempenhe um papel importante na sua origem.

**Tabela 1. Fatores etiológicos conhecidos de eventos trombóticos (Fonte: Kittrell & Berkwitt, 2012).**

<b>Categoria</b>	<b>Doença</b>
Endócrina	Hipercortisolismo (hiperadrenocorticismismo e administração de glucocorticoides) Diabetes <i>mellitus</i>
Imunomediada	Anemia Hemolítica Imunomediada Enterite linfocítica (enteropatia com perda de proteína)
Renal	Nefropatia com perda de proteína
Inflamatória/Infecciosa	Pancreatite Sépsis Parvovirose Dirofilariose
Neoplasia	Leucemia aguda Tumores sólidos
Cardíaca	Endocardite Dirofilariose

Os fatores etiológicos de TVP assemelham-se aos descritos em casos de trombose da veia cava cranial, veia esplênica e vasculatura pulmonar. Estas últimas têm sido frequentemente descritas em cães, ao contrário da TVP, em que a informação existente é limitada (Respass et al., 2012).

Em humanos, a TVP está associada a entidades clínicas como Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS), flebite portal, pancreatite e trombose das veias pancreáticas, colecistite, cirurgia do abdómen superior, hepatite crónica com hipertensão portal, distúrbios protrombóticos hereditários ou adquiridos, doenças mieloproliferativas e neoplasia abdominal (carcinomas pancreático e hepatocelular) (Van Winkle & Bruce, 1993; Lamb et al., 1996; Respass et al., 2012).

No cão, a TVP pode ocorrer secundariamente a sépsis, pancreatite aguda necrotizante, nefropatia com perda de proteína, anemia hemolítica imunomediada (AHIM), neoplasia, hepatite crónica, hiperadrenocorticismismo e terapêutica com corticosteróides (Van den Ingh et al., 1995; Díaz Espiñeira, Vink-Nooteboom, Van den Ingh & Rothuizen, 1999; Bressler et al., 2003). Está descrito um caso de erlichiose com TVP. Esta doença infecciosa pode desencadear vasculite, CID e nefropatia com perda de proteína, predispondo ao desenvolvimento de trombose (Lamb et al., 1996). A TVP constitui ainda uma conhecida, mas rara, complicação cirúrgica associada à resolução de shunts portossistémicos (Respass et al., 2012).

Existem poucos casos descritos na literatura de TVP em gatos. Num estudo realizado entre 2001 e 2006 (Rogers, O'Toole, Keating, Penninck & Webster, 2008), sugere-se a presença de doença hepatobiliar como o maior fator de risco. Os resultados do estudo referem ainda as anomalias vasculares no sistema portal e carcinoma metastático como outras causas menos frequentes de TVP em gatos. De acordo com Konečný (2010), a pancreatite e a peritonite podem também estar implicadas no desenvolvimento de TVP nesta espécie.

### **5.3.1 Pancreatite**

A inflamação promove a coagulação por meio da expressão do FT, diminuição da proteína C anticoagulante e aumento da produção dos inibidores da fibrinólise. Qualquer doença que implique uma resposta inflamatória sistémica, como a pancreatite, tem potencial para inibir a fibrinólise, contribuindo para um estado protrombótico (Kittrell & Berkwitt, 2012).

A pancreatite aguda leva à diminuição dos níveis de  $\alpha$ -macroglobulinas, resultando numa fibrinólise deficiente (Good & Manning, 2003).

### **5.3.2 Sépsis**

A sépsis é considerada uma causa de lesão endotelial massiva e generalizada. Nesta, a liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral, interleucinas, fator de ativação plaquetária e óxido nítrico, promovem a lesão e ativação das células endoteliais. Para além da lesão endotelial, a ativação plaquetária e da cascata da coagulação, secundárias à produção e liberação de citocinas inerentes ao processo séptico, promovem um estado de hipercoagulabilidade que contribui para o desenvolvimento de trombose. O sistema fibrinolítico é inibido pela produção do PAI-1. Na presença de CID, há consumo de fatores anticoagulantes e procoagulantes (Good & Manning, 2003).

### **5.3.3 Hepatite**

A ocorrência de TVP em associação com doença hepática tem sido reportada em gatos e em humanos com cirrose. Nestes casos, a hipercoagulabilidade tem origem na diminuição das proteínas C e S e na diminuição de AT (Respass et al., 2012).

O mecanismo de hipercoagulabilidade em cães com doença hepática permanece desconhecido (Respass et al., 2012). Contudo, a associação entre hepatite crónica ativa e TVP não é invulgar, provavelmente devido à liberação de fatores trombóticos pela necrose dos hepatócitos, que ativa a cascata da coagulação e pode resultar em CID (Díaz Espiñeira et al., 1999).

A hipertensão portal secundária a cirrose tem sido associada a TVP em humanos (Van Winkle & Bruce, 1993). A redução do fluxo sanguíneo hepático favorece a formação de trombos, particularmente na presença de outros fatores predisponentes (Díaz Espiñeira et al., 1999).

### **5.3.4 Anemia Hemolítica Imunomediada**

Cerca de 50% dos cães com AHIM possui alterações da coagulação, compatíveis com hipercoagulabilidade. O efeito das citocinas libertadas pelos glóbulos vermelhos lesados e pelo endotélio parece ter um papel importante no desenvolvimento destas alterações. Os cães com AHIM possuem um aumento da proporção de plaquetas ativadas em circulação. Para além disto, a baixa atividade da AT favorece a deposição de fibrina (Kittrell & Berkwitt, 2012).

É ainda de salientar que a hiperbilirrubinémia e o aumento da concentração de fosfatase alcalina sérica (FAS) têm sido descritos como fatores de risco para o desenvolvimento de tromboembolismo em cães com AHIM (Respass et al., 2012).

### **5.3.5 Nefropatia com Perda de Proteína**

A nefropatia com perda de proteína é uma causa potencial de estados protrombóticos, devido à perda de AT (Lamb et al., 1996). Está também associada a um aumento da presença de fatores como o TXA2 e o fibrinogénio (Littman, Dambach, Vaden & Giger, 2000; Lunsford & Mackin, 2007).

A hipoalbuminémia, hipercolesterolémia e policitémia resultam numa diminuição do volume plasmático, que se traduz num maior contacto entre as plaquetas, estimulando a sua agregação (Konečný, 2010).

Em cães, a trombose tem sido reportada em associação com doença glomerular crónica e amiloidose renal (Van Winkle & Bruce, 1993). A deposição de complexos imunes na glomerulonefrite e a deposição de substância amilóide na amiloidose renal resultam num aumento da permeabilidade dos capilares glomerulares às proteínas plasmáticas. A AT é uma pequena proteína plasmática, que é excretada na urina quando o glomérulo se encontra lesado, enquanto a maioria das proteínas procoagulantes é maior e, como tal, não são eliminadas na urina. A proteína C anticoagulante, apesar de possuir um pequeno peso molecular, não é excretada na urina devido à sua carga negativa. Contudo, a perda do seu cofator, a proteína S, resulta na redução funcional da proteína C. Este desequilíbrio entre procoagulantes e anticoagulantes favorece o desenvolvimento de trombose (Kittrell & Berkwitt, 2012).

A deficiência em AT também pode ocorrer em doenças do trato gastrointestinal, nomeadamente, em enteropatias com perda de proteína. Contudo, estas enteropatias não estão associadas a eventos de trombose, uma vez que também ocorre perda de proteínas de maiores dimensões. Nestes casos, ocorre perda de AT e de fatores procoagulantes, estabelecendo-se um equilíbrio hemostático que raramente acarreta riscos tromboembólicos (Good & Manning, 2003; Konečný, 2010).

### **5.3.6 Hiperadrenocorticism**

O hiperadrenocorticism tem sido associado a trombose em cães e na espécie humana. O mecanismo pelo qual os corticosteróides aumentam a predisposição para trombose não é conhecido. Contudo, é possível que esteja relacionado com estados de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise (Van Winkle & Bruce, 1993).

Um estudo realizado em humanos indicou que as concentrações locais de tPA se encontravam reduzidas em indivíduos sujeitos a terapêutica com prednisona. O papel dos corticosteróides no aparecimento de trombose é diminuir a produção endotelial de tPA, levando à diminuição local das concentrações de plasmina, enzima responsável por mediar a lise do trombo (Van Winkle & Bruce, 1993).

Os clínicos devem considerar o risco de trombose quando contemplam o uso de corticosteróides, particularmente em cães com condições protrombóticas subjacentes (Respass et al., 2012).

Num estudo composto por 56 cães com hiperadrenocorticism (Jacoby, Owings, Ortega, Gosselin & Feldman, 2001) verificou-se que as concentrações de fatores procoagulantes, fibrinogénio e plasminogénio se encontravam substancialmente elevadas. A elevada concentração de fibrinogénio aumenta o risco de eventos trombóticos pelo aumento da viscosidade sanguínea, que promove a agregação plaquetária, e pelo aumento da taxa de formação de fibrina (Kerlin et al., 2004). Nestes animais, a deficiência em AT deve-se essencialmente ao seu consumo e não à perda, uma vez que existe um aumento dos complexos TAT (Feldman & Nelson, 2003).

### **5.3.7 Neoplasia**

A neoplasia constitui uma causa frequente de hipercoagulabilidade, tendo uma etiologia multifatorial (Good & Manning, 2003). O mecanismo pelo qual a neoplasia interfere na coagulação está relacionado com um aumento da ativação plaquetária e com um aumento da expressão do FT, uma vez que existem evidências de que a atividade deste fator está aumentada nas células malignas. Para além disto, a lesão endotelial e as alterações de fluxo hemodinâmico também contribuem para o estabelecimento de um estado protrombótico (Kittrell & Berkwitt, 2012).

As neoplasias também podem ser causa de trombose como resultado da invasão direta do lúmen vascular (trombo tumoral) ou através da deformação ou invasão da parede do vaso (Lamb et al., 1996).

### **5.3.8 Anomalias Vasculares Congénitas**

As anomalias vasculares congénitas estão associadas a estados de hipercoagulabilidade devido a perturbações no fluxo sanguíneo portal e a alterações nos coagulantes sanguíneos. No caso concreto de cães com shunts portossistémicos congénitos, foi demonstrado um aumento no FVIII e uma diminuição da atividade da proteína C (Respass et al., 2012).

Quanto mais abrangente é o conhecimento sobre a fisiopatologia do fenómeno tromboembólico, mais doenças com tendências protrombóticas vão sendo documentadas (Good & Manning, 2003). A tabela seguinte (Tabela 2) resume as causas mais frequentes que favorecem o aparecimento de TVP em cães e gatos.

**Tabela 2. Condições clínicas que predisõem a trombose da veia porta em cães e gatos. Adaptado de Schalm's Veterinary Hematology (Weiss & Wardrop, 2010).**

Condição Predisponente	Cão	Gato
Nefropatia com perda de proteína	X	
Neoplasia	X	X
Anemia Hemolítica Imunomediada	X	
Pancreatite Necrotizante	X	X
Hiperadrenocorticism	X	
Administração de glucocorticoides	X	
Shunt Portossistêmico Congênito		X
Sépsis	X	

#### 5.4 Apresentação Clínica

Em medicina veterinária, a trombose é uma entidade médica subestimada, que requer reconhecimento imediato por parte do clínico. Tendo em conta que a sua natureza é multifatorial, a sua apresentação clínica é variável, tornando-se difícil fazer um diagnóstico definitivo em tempo útil (Konečný, 2010).

Os sinais clínicos estão relacionados com a doença primária e com as consequências da obstrução (Van den Ingh et al., 1995). Contudo, em muitos casos, os sinais clínicos são inexistentes ou correspondem a episódios de falha cardíaca, seguida de colapso e morte (Respass et al., 2012).

A suspeita clínica de TVP deve ser considerada em cães que se apresentem com dor abdominal, ascite, choque hipovolémico e SRIS. Para além disto, a presença de trombocitopénia, aumento dos níveis séricos das enzimas hepáticas e hipoalbuminémia devem aumentar a suspeita. É de salientar que a ocorrência destes sinais clínicos em cães com doença hepática concomitante, nomeadamente os sujeitos a uma terapêutica com corticosteróides, não devem ser confundidos com insuficiência hepática crónica descompensada (Respass et al., 2012).

No estudo de Rogers et al. (2008), os sinais clínicos apresentados pelos gatos com TVP foram letargia, vômito, ptialismo, dispneia, distensão abdominal e colapso agudo. No exame clínico, verificou-se dor abdominal, mucosas pálidas e hipotermia. Em gatos com ascite, embora rara, a obstrução da veia porta também deve constar da lista de diagnósticos diferenciais (Mc Connell, Sparkes, Ladlow, Doust & Davies, 2006).

A ascite não está presente em todos os cães com obstrução da veia porta, uma vez que existe potencial para o aumento do fluxo linfático intestinal e para o desenvolvimento de circulação colateral, com o objetivo de neutralizar os efeitos da hipertensão moderada existente. Por outro lado, a retenção de sódio e água e a redução da pressão oncótica,

devido à hipoproteinemia, são fatores que podem promover o desenvolvimento de ascite em cães com hipertensão portal (Lamb et al., 1996).

Apesar de constar do quadro clínico presente em alguns dos animais com TVP, é difícil determinar se a SRIS corresponde a uma situação clínica preexistente ou, efetivamente, a uma síndrome clínica associada à obstrução súbita do fluxo sanguíneo portal (Respass et al., 2012).

Em humanos, a apresentação clínica é variável, dependendo da cronicidade do trombo e do grau de obstrução vascular (Sobhonslidsuk & Reddy, 2002). Assim, no Homem, a TVP é classificada em aguda ou crônica (Respass et al., 2012). Na trombose aguda, o sintoma mais frequente é a dor abdominal, muitas vezes acompanhada de vômito, diarreia, febre e náusea (Sobhonslidsuk & Reddy, 2002). Com a propagação do trombo para a vasculatura mesentérica, seguem-se sinais de enfarte intestinal, como melena, hematoquécia, choque e SRIS. A trombose crônica pode ser assintomática ou manifestar-se através de sinais clínicos secundários a hipertensão portal, pelo que os casos crônicos são muitas vezes “achados” diagnósticos (Sobhonslidsuk & Reddy, 2002; Respass et al., 2012).

## **5.5 Diagnóstico**

### **5.5.1 Ecografia**

A ecografia é um método relativamente sensível para o diagnóstico de TVP, embora seja operador dependente (Respass et al., 2012).

O modo Bidimensional (modo B) permite a observação de uma imagem estática e seccional. A intensidade dos ecos recebidos é convertida numa escala de cinzentos, em que quanto maior a sua amplitude, mais brilhante é o ponto da imagem. Assim, cada onda sonora refletida é visualizada como um ponto, cujas características dependem da localização e intensidade do eco recebido (Gorgas, 2011).

O Doppler é utilizado para detetar e avaliar o fluxo sanguíneo, fornecendo informações sobre as suas características, direção e velocidade. Existem dois tipos de Doppler, nomeadamente, o Doppler cor e o Doppler espectral. No Doppler cor, a energia dos ecos recebidos é convertida num mapa de cores. Por convenção, os ecos que se aproximam da sonda são representados em tons de vermelho, enquanto os ecos que se afastam da mesma apresentam-se em tons de azul (Gorgas, 2011). As velocidades de fluxo mais elevadas são dadas por cores mais claras dentro do respetivo espectro de cores (Szatmári, Sótonyi & Vörös, 2001). O Doppler espectral divide-se em Doppler contínuo e Doppler pulsado. Ambos correspondem a um espectro de velocidades de fluxo, representado graficamente num eixo (x,y). O Doppler contínuo recorre a dois cristais que permitem a transmissão e receção contínua das ondas, tendo a capacidade de avaliar fluxos de velocidades elevadas. No entanto, apresenta falta de seletividade e discriminação em

profundidade. O Doppler pulsado possui um único cristal para ambas as funções, o que limita a sua eficácia na avaliação de fluxos de elevadas velocidades. Ao contrário do Doppler contínuo, as suas vantagens prendem-se com a capacidade de avaliação de fluxos em áreas restritas e de profundidade definida (Gorgas, 2011).

O Doppler cor tem um papel importante na identificação da vasculatura dos órgãos, sendo primordial na identificação ecográfica de anomalias vasculares (Gorgas, 2011). Na avaliação Doppler cor, é essencial calibrar os respetivos parâmetros para poder retirar conclusões reais do estudo realizado. O ganho deve ser ajustado para que o vaso seja colorido uniformemente, sem que a cor seja visualizada no seu exterior (Szatmári et al., 2001). Deve ser selecionada uma frequência de repetição de pulso (FRP) adequada à velocidade do fluxo do vaso em análise, uma vez que uma dada FRP é capaz de detetar apenas uma gama limitada de velocidades (Szatmári et al., 2001). Assim sendo, se a FRP é muito elevada, o intervalo de frequências é muito amplo e os sinais de baixa velocidade não são detetados. Por outro lado, se a FRP é muito baixa, o intervalo de frequências é reduzido para exibir os sinais de velocidade elevada, resultando em artefactos, como o *aliasing* (Gorgas, 2011). O *aliasing* consiste na visualização de um fluxo falsamente turbulento, representado sob a forma de um mosaico de cores, que surge quando a velocidade do fluxo sanguíneo é superior ao limite de velocidade pré-selecionada no equipamento (Szatmári et al., 2001).

#### **5.5.1.1 Sinais Ecográficos**

As características ecográficas da TVP incluem sinais diretos e indiretos. A visualização do trombo no lúmen da veia porta e a inexistência de sinal Doppler cor constituem os sinais diretos de TVP. Por outro lado, a perda de definição das paredes dos vasos porta, a dilatação das veias esplénica e mesentérica cranial e o aparecimento de vasos colaterais portossistémicos, constituem sinais indiretos (Miller & Berland, 1985).

Os trombos são identificados no lúmen vascular como estruturas de ecogenicidade moderada a elevada e ausência de sinal Doppler cor no segmento afetado (Rademacher, 2011). A ecogenicidade do trombo depende da sua cronicidade. Na fase aguda, pode ser anecogénico ou hipoecogénico. Em humanos, na TVP em fase aguda, pode ser apenas detetável uma dilatação venosa secundária ao trombo anecogénico presente no lúmen vascular (Mc Connell et al., 2006).

Na trombose dos segmentos intra-hepáticos da veia porta, a sua ecogenicidade torna-se semelhante à ecogenicidade do restante órgão, sendo mais difícil a sua identificação. Assim, a impossibilidade de visualização dos ramos intra-hepáticos da veia porta constitui um dado sugestivo de trombose (Miller & Berland, 1985).

A redução localizada da perfusão hepática resulta num aumento do fluxo sanguíneo para o restante órgão e, conseqüente, hipertrofia (van den Ingh et al., 1995).



A presença de um fluxo sanguíneo portal normal permite descartar a possibilidade de TVP. No entanto, a confirmação do diagnóstico não deve ser realizada apenas com base no Doppler cor, uma vez que outros fatores podem originar uma redução do fluxo sanguíneo, resultando em sinais fracos ou ambíguos. Como tal, se não for possível observar o trombo no lúmen da veia porta, é importante considerar outros métodos de diagnóstico por imagem (Lamb et al., 1996).

A ecografia tem elevada sensibilidade no diagnóstico de TVP, no entanto, pode ser limitada na distinção entre trombo tumoral e trombo benigno. A presença de uma massa adjacente, dilatação da veia porta ou deformação da sua parede são dados sugestivos de neoplasia (Rogers et al, 2008). De acordo com Lamb et al. (1996), a presença de um fluxo pulsátil ou hepatofugal, secundários a neovascularização ou shunt arterioportal com origem num tumor, também são sinais de trombose neoplásica. Em Medicina Humana, a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é usada na distinção entre trombos benignos e malignos (Mc Connell et al., 2006).

Em casos de TVP, é imperativa a observação ecográfica de todo o sistema venoso portal para identificação de trombos adicionais (Respass et al., 2012). Trombose das veias mesentéricas pode originar lesões de enfarte no intestino e abdómen agudo (Slauson & Gribble, 1971; Van Winkle & Bruce, 1993).

A TVP pode desencadear o aparecimento de hipertensão portal e o desenvolvimento de shunts portossistêmicos adquiridos. O complexo esplenorrenal (veia esplénica-veia gonadal esquerda-veia renal esquerda) é o vaso colateral adquirido mais frequentemente identificado em animais com hipertensão portal (Willard, Bailey, Hauptman & Mullaney, 1989; Van Winkle & Bruce, 1993; Zwingenberger, 2009). A presença de líquido abdominal livre num animal com TVP é sugestiva de hipertensão portal (Van den Ingh et al., 1995; Barr & Gaschen, 2011).

No estudo de Respass et al. (2012), a ecografia com Doppler cor diagnosticou 87% dos cães com TVP. Nos restantes casos (13%), o exame ecográfico não identificou a TVP devido a fraca visualização do sistema portal em cães com peito profundo, presença de ascite e interferência causada por gás ou alimento gástrico. No mesmo estudo, a ausência de ecogenicidade do trombo foi definida como um fator que influencia a sua deteção e, conseqüentemente, o diagnóstico de TVP.

Figura 7. Ausência de sinais de Doppler cor no lúmen da veia porta (seta) (Fonte: McConnell et al., 2006).

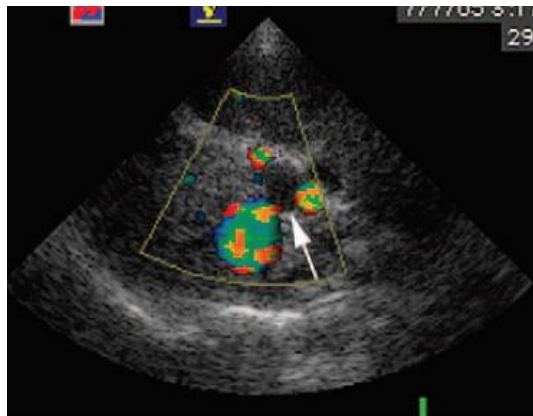
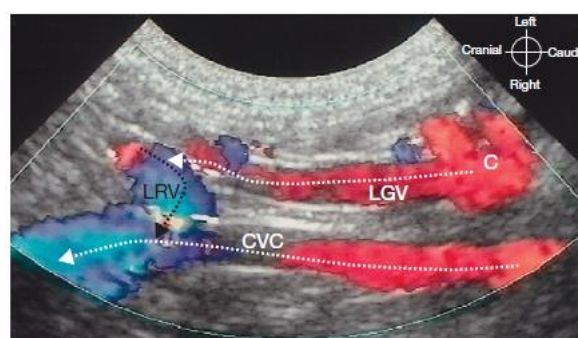


Figura 8. Trombo no interior dos ramos lobares da veia porta (t) (Fonte: Lamb et al., 1996).

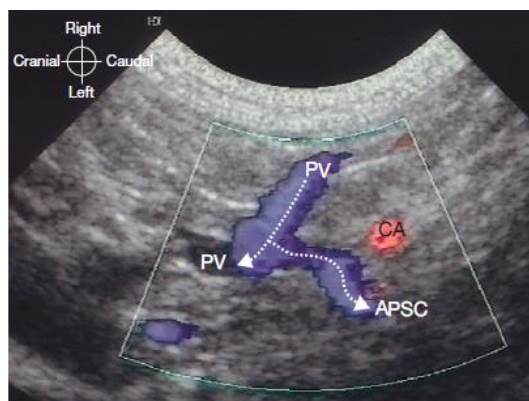


Figura 9. Veia gonadal esquerda dilatada, secundária ao desenvolvimento de circulação colateral (esplenorrenal) (Fonte: Szatamári & Rothuizen, 2006).



**Legenda:** CVC- veia cava caudal; LGV- veia gonadal esquerda; LRV- veia renal esquerda; C- vasos portossistêmicos colaterais.

**Figura 10. Origem do APSC (Fonte: Szatmári & Rothuizen, 2006)**



**Legenda:** PV- veia porta; CA- artéria celíaca.

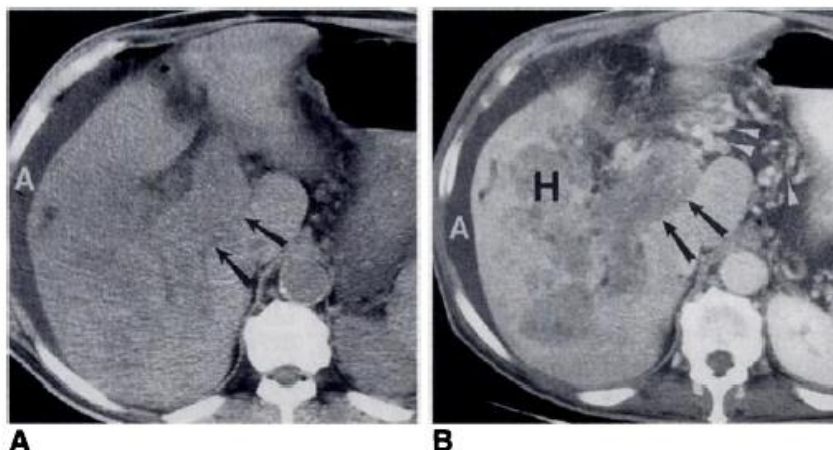
### **5.5.2 Tomografia Computorizada**

Na Tomografia Computorizada (TC), um trombo apresenta-se como uma estrutura isodensa ou ligeiramente hipodensa face aos tecidos adjacentes. Os lobos hepáticos supridos por um ramo portal obstruído podem apresentar-se hipodensos devido a depleção de glicogénio, deposição focal de gordura ou falha na deposição de meio de contraste (Parvey, Raval & Sandler, 1994). A TC pode ainda ser útil no diagnóstico de shunts extra-hepáticos adquiridos, resultantes da TVP (Zwingenberger, 2009).

A angiotomografia tem-se tornado o método de diagnóstico de eleição no estudo de estruturas vasculares em humanos, apresentando um grande potencial para a avaliação da vasculatura hepática e portal dos animais de companhia. O principal objetivo é obter uma imagem da vasculatura portal no momento da opacificação máxima de contraste, com o mínimo de artefacto. Os trombos apresentam-se como defeitos de preenchimento no interior de vasos contrastados (Zwingenberger, 2009). Se o contraste for suficiente, vasos parcialmente obstruídos podem ser facilmente identificados (Miller & Berland, 1985).

Em humanos, a angiotomografia tornou-se o *gold standard* para avaliar a propagação mesentérica do trombo, tendo a vantagem de permitir a identificação de isquémia intestinal (Respass et al., 2012).

**Figura 11. Trombose da veia porta secundária a carcinoma hepatocelular (Fonte: Parvey et al., 1994).**



**Legenda:** A: Trombo hipodenso no interior da veia porta dilatada (setas). B: Após contraste, trombo tumoral hipodenso (setas) e carcinoma hepatocelular (H). APSCs entre o fígado e o estômago (cabeças de seta). A – ascite.

### **5.5.3 Diagnóstico Laboratorial**

A hipercoagulabilidade e as doenças que lhe estão associadas apresentam uma fisiopatologia complexa, que dificulta o diagnóstico laboratorial de fenômenos tromboembólicos (Weiss & Wardrop, 2010).

Os marcadores laboratoriais associados à ativação da coagulação incluem o perfil de coagulação, o complexo TAT, os PDFs, os dímeros D e a tromboelastografia. Apesar de terem sido todos propostos como métodos de diagnóstico para fenômenos tromboembólicos em humanos, apenas os estudos com dímeros D demonstraram ter utilidade clínica (Nelson & Andreasen, 2003).

É de salientar que quando se seleciona um método de diagnóstico para testar a existência de um trombo patológico, a sensibilidade do teste é provavelmente mais importante que a sua especificidade, uma vez que, ainda que os falsos positivos não sejam desejáveis, os falsos negativos são potencialmente fatais (Nelson & Andreasen, 2003).

#### **5.5.3.1 Perfil de Coagulação**

O perfil de coagulação, designadamente, o tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e o tempo de protrombina (TP), avaliam o risco de hemorragia devido à deficiência de fatores de coagulação. Nos episódios tromboembólicos, apesar de existirem variações de aumento e diminuição dos tempos de coagulação, estas alterações são inespecíficas, não contribuindo para o diagnóstico (Weiss & Wardrop, 2010). Ainda assim, alguns clínicos propõem que a existência de uma diminuição do TP ou do TTPa é sugestiva de estados de hipercoagulabilidade, não existindo, contudo, evidências do seu valor diagnóstico (Donahue,

Brooks & Otto, 2011). De facto, no estudo de Nelson & Andreasen (2003), não foram observadas diferenças no perfil de coagulação entre o grupo doente e o grupo controlo.

#### **5.5.3.2 Complexo Trombina-Antitrombina**

O complexo TAT é um indicador da inibição da trombina pela AT, pelo que a concentração plasmática deste complexo é uma forma indireta de quantificar a formação de trombina *in vivo*. Assim sendo, uma concentração elevada do complexo TAT constitui uma evidência de um estado de hipercoagulabilidade ativo.

A concentração do complexo TAT é calculada pelo método ELISA e é utilizada para a caracterização de síndromes trombóticas em cães, gatos e cavalos (Weiss & Wardrop, 2010).

#### **5.5.3.3 Produtos de Degradação da Fibrina**

A determinação de PDFs constitui um método de diagnóstico útil na deteção da ativação da fibrinólise. A análise consiste na associação de plasma com partículas de latex revestidas com anticorpos monoclonais anti-PDF, produzindo-se uma reação de aglutinação (Weiss & Wardrop, 2010).

Concentrações elevadas de PDFs são indicadores de uma desregulação na formação de trombina e da formação generalizada de fibrina. Contudo, concentrações elevadas de PDFs também podem dever-se a doença hepática grave, com redução da excreção hepática, e a doença renal devido a diminuição da sua eliminação (Donahue et al., 2011).

Os PDFs revelaram ser um método de diagnóstico pouco útil na deteção de trombose incipiente (Donahue et al., 2011). De facto, no estudo de Nelson & Andreasen (2003), os animais com tromboembolismo revelaram valores normais de PDFs, tendo comprovado a sua reduzida sensibilidade no diagnóstico deste tipo de fenómenos, particularmente quando ainda não existe progressão para CID.

#### **5.5.3.4 Dímeros D**

Os dímeros D são um produto de degradação da fibrina, que constitui um neoantigénio formado após a degradação da fibrina reticulada pela plasmina. A sua determinação é efetuada tendo por base um ensaio com anticorpos monoclonais, em que os métodos disponíveis incluem a turbidimetria, aglutinação manual com latex, imunofluorescência e ELISA. Entre estes, a imunoturbidimetria é atualmente o método de eleição para determinar a concentração de dímeros D em cães e gatos (Weiss & Wardrop, 2010).

Os dímeros D são os únicos marcadores laboratoriais que revelaram ser determinantes na deteção precoce de fenómenos tromboembólicos em humanos. Ao contrário de outros PDFs, os dímeros D são específicos para a coagulação e para a fibrinólise ativa (Nelson & Andreasen, 2003). A quantificação dos dímeros D revelou ser sensível, mas não específica

no diagnóstico de fenómenos tromboembólicos, tendo assim utilidade diagnóstica comprovada na sua exclusão clínica. Em humanos, é utilizada como fator de prognóstico em síndromes trombóticas (Weiss & Wardrop, 2010).

O estudo de Nelson & Andreasen (2003) descreve a utilidade dos dímeros D no diagnóstico de doenças tromboembólicas em cães. Neste estudo, concentrações >500 ng/mL foram 100% sensíveis no diagnóstico, com uma especificidade de 70%. Concentrações >1000 ng/mL, obtiveram uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 94%. Com concentrações de dímeros D mais elevadas, nomeadamente >2000 ng/mL, verificou-se uma sensibilidade de 34% e uma especificidade de 98,5%. Os resultados obtidos sugerem que concentrações mais elevadas de dímeros D são associadas a fenómenos tromboembólicos, apresentando uma maior especificidade. Nenhum dos pacientes com tromboembolismo obteve concentrações <250 ng/mL, o que permite concluir que os falsos negativos são raros. Desta forma, concentrações de dímeros D <250 ng/mL permitem excluir a suspeita de tromboembolismo (Nelson & Andreasen, 2003).

#### **5.5.3.5 Tromboelastografia**

A tromboelastografia foi descrita, pela primeira vez, por Hartert, em 1948, como um método que mede a velocidade e intensidade da coagulação em sangue total (Konečný, 2010; Donahue et al., 2011). Permite avaliar a função hemostática de uma forma global, incluindo todas as etapas do processo de coagulação, nomeadamente, hemóstase primária, secundária e fibrinólise (Respass et al., 2012). Tem utilidade diagnóstica na identificação de doentes com desequilíbrios hemostáticos, que favorecem o aparecimento de trombose (Donahue et al., 2011).

A tromboelastografia representa-se sob a forma de um gráfico do processo de coagulação, refletindo a cinética e resistência de um coágulo de fibrina incipiente e sua subsequente fibrinólise. Assim, podem obter-se informações sobre a qualidade do coágulo e sobre a sua taxa de formação (Donahue et al., 2011).

A tromboelastografia tem sido usada em doentes humanos como método de diagnóstico de estados de hipo e hipercoagulabilidade, bem como na monitorização de transfusões sanguíneas e terapêuticas anticoagulantes (Weiss & Wardrop, 2010).

### **5.6 Tratamento**

O tratamento da trombose tem como objetivo a diminuição da trombogénese e/ou o aumento da trombólise (Haldane, 2007). Uma vez que o trombo é constituído por plaquetas e fibrina, a terapêutica antitrombótica ideal deve atuar sobre ambos (Blann, Landray & Lip, 2002). Como não existem dados consistentes provenientes de estudos bem delineados, a terapêutica da trombose deve ser acompanhada de uma monitorização estrita, em paralelo com uma boa terapêutica de suporte (Wiinberg et al., 2012). Em muitos casos, a doença

subjacente pode ser complexa, no entanto, é imperativo minimizar a lesão vascular que dela resulta (Konečný, 2010). Em alguns casos, a cura da doença primária pode ser possível, sendo benéfica para a terapêutica a curto e longo prazo (Good & Manning, 2003).

O tratamento da trombose inclui, então, três classes de fármacos, nomeadamente, os anticoagulantes, os antiagregantes plaquetários e os trombolíticos. Os primeiros dois previnem a formação e o crescimento do trombo, enquanto os últimos lisam o trombo já existente (Hirsh, Dalen & Guyatt, 2001). A terapêutica profilática com recurso a agentes antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, deve ser instituída não só em casos de elevado risco de tromboembolismo, como também na prevenção de recidivas (Konečný, 2010). A terapêutica assenta essencialmente em protocolos com um único agente, no entanto, a utilização combinada de agentes pertencentes a diferentes classes tem-se tornado popular em Medicina Humana, tendo demonstrado ser mais eficaz em algumas situações clínicas (Wiinberg et al., 2012).

### **5.6.1 Antiagregantes Plaquetários**

Os antiagregantes plaquetários afetam a função plaquetária, ou seja, a hemóstase primária (Haldane, 2007). A sua função consiste em inibir as vias de ativação plaquetária ou interferir com os recetores membranários. Os agentes mais utilizados dividem-se em três classes, nomeadamente, AINEs, que são inibidores da ciclooxigenase, tienopiridinas, que são antagonistas dos recetores de ADP e os inibidores da glicoproteína (GP) IIb-IIIa, que são antagonistas do recetor de fibrinogénio (Dunn & Brooks, 2009).

Os agentes antiagregantes plaquetários estão mais indicados para os casos de trombose arterial, porque estes trombos têm maior quantidade de plaquetas (Haldane, 2007).

#### **5.6.1.1 Inibidores da Ciclooxigenase**

O ácido acetilsalicílico, um AINE, é o fármaco antiagregante plaquetário mais utilizado em Medicina Veterinária (Haldane, 2007; Dunn & Brooks, 2009). É um inibidor da ciclooxigenase que previne a formação de prostaglandinas e tromboxano. O TXA<sub>2</sub> é um produto da cascata do ácido araquidónico, gerado após a ativação da enzima ciclooxigenase. A função do TXA<sub>2</sub> consiste no aumento e ativação da agregação plaquetária (Good & Manning, 2003; Haldane, 2007). A inativação da ciclooxigenase pelo ácido acetilsalicílico promove uma diminuição da síntese de TXA<sub>2</sub> e provoca um defeito funcional nas plaquetas. A acetilação da ciclooxigenase induzida pelo ácido acetilsalicílico é irreversível, persistindo durante o tempo de vida das plaquetas, ou seja, 7 a 10 dias (Dunn & Brooks, 2009; Konečný, 2010).

O ácido acetilsalicílico, embora possua uma elevada especificidade para a ciclooxigenase, é muito pouco eficaz na inibição de outras vias da ativação plaquetária. Não possui capacidade para evitar a agregação plaquetária induzida pela trombina, inibindo apenas

parcialmente a agregação induzida pelo ADP e por elevadas quantidades de colagénio (Blann et al., 2002).

Os gatos são mais sensíveis aos efeitos do ácido acetilsalicílico relativamente aos cães. A semivida do fármaco é mais prolongada na espécie felina, com variações individuais na duração da ação, o que torna difícil calcular a dose correta e a sua eficácia clínica (Haldane, 2007). Existe ainda a necessidade de realização de mais ensaios clínicos que demonstrem as propriedades antiagregantes plaquetárias do ácido acetilsalicílico na espécie felina (Konečný, 2010). As características farmacocinéticas do ácido acetilsalicílico e os seus efeitos terapêuticos são muito mais consistentes na espécie canina (Haldane, 2007).

A terapêutica profilática com ácido acetilsalicílico encontra-se recomendada em cães com nefropatia com perda de proteína e com AHIM. No primeiro caso, a dose indicada é 0,5 a 5mg/kg SID ou BID, e na AHIM a dose recomendada é 0,5mg/kg SID (Lunsford & Mackin, 2007). Num estudo retrospectivo sobre AHIM em cães (Weinkle et al., 2005), o aumento da sobrevivência foi atribuído, em parte, à administração de baixas doses de ácido acetilsalicílico (0,5mg/kg PO). Contudo, dada a natureza retrospectiva do referido estudo, não foi possível determinar se as propriedades profiláticas do ácido acetilsalicílico podem ou não influenciar a formação do trombo inicial (Dunn & Brooks, 2009).

É de salientar que existem outros AINEs com vários graus de atividade antiagregante, no entanto, os seus efeitos tendem a ser reversíveis (Haldane, 2007).

#### **5.6.1.2 Tienopiridinas**

As tienopiridinas são antagonistas dos recetores de ADP, que inibem a agregação plaquetária. O clopidogrel e a ticlopidina são exemplos desta classe de fármacos (Haldane, 2007).

Os derivados das tienopiridinas inibem a agregação plaquetária induzida por agonistas como o fator de ativação plaquetário e o colagénio. Desta forma, diminuem drasticamente a ligação do ADP ao seu recetor na membrana das plaquetas. Este mecanismo de inibição parece ser independente da cicloxigenase. Para além desta ação inibitória, as tienopiridinas promovem a diminuição da resposta plaquetária à trombina, colagénio, fibrinogénio e fVW (Blann et al., 2002). As tienopiridinas são metabolizadas no fígado pelo citocromo p450 e a inibição da agregação plaquetária ocorre 3 dias após o início da terapêutica (Dunn & Brooks, 2009).

A administração de ticlopidina em gatos tem sido associada a efeitos secundários gastrointestinais, como vómito e anorexia (Haldane, 2007; Dunn & Brooks, 2009). O clopidogrel é bem tolerado na dose de 18,75 a 75 mg PO SID (Hogan et al., 2004). Em cães, o clopidogrel tem sido usado empiricamente na dose de 1 a 2mg/kg SID (Dunn & Brooks, 2009).



### **5.6.1.3 Inibidores da Glicoproteína IIb-IIIa**

A ativação da GP IIb-IIIa é a fase final da via comum da agregação plaquetária, independentemente do estímulo inicial. A ligação do fibrinogénio ao recetor da GP IIb-IIIa leva à transformação do fibrinogénio em coágulos estáveis. Assim sendo, os fármacos capazes de inibir a ligação do fibrinogénio à GP IIb-IIIa constituem potentes antiagregantes plaquetários (Haldane, 2007; Dunn & Brooks, 2009).

Os fármacos inibidores da GP IIb-IIIa desenvolvidos para uso clínico em humanos são o abciximab e o eptifibatide. O primeiro são anticorpos monoclonais que se ligam ao recetor, enquanto o segundo é um inibidor competitivo do fibrinogénio (Dunn & Brooks, 2009).

Num estudo realizado em gatos com lesão arterial induzida (Bright, Dowers & Powers, 2003), a administração de abciximab em associação com o ácido acetilsalicílico foi mais eficaz na prevenção da formação de trombos, quando comparada com a administração isolada de ácido acetilsalicílico. A administração de eptifibatide está contraindicada no gato, porque demonstrou ser potencialmente fatal nesta espécie. Até hoje, não foram realizados estudos clínicos com os inibidores da GP IIb-IIIa em cães (Dunn & Brooks, 2009).

### **5.6.2 Anticoagulantes**

Os anticoagulantes têm ação na hemóstase secundária, diminuindo a eficácia da estimulação dos fatores de coagulação e aumentando a via anticoagulante (Good & Manning, 2003; Haldane, 2007). Inibem a formação de fibrina, no entanto, não têm ação na dissolução dos coágulos de fibrina preexistentes. Esta classe de fármacos tem indicação profilática em doentes em risco de trombose e nos com doença tromboembólica confirmada (Dunn & Brooks, 2009).

Os fármacos anticoagulantes mais usados em Medicina Veterinária são a heparina e os antagonistas da vitamina K (Haldane, 2007). A heparina tem sido o anticoagulante de eleição na profilaxia e no tratamento de trombose em Medicina Humana e em Medicina Veterinária (Dunn & Brooks, 2009). Atua como cofator na ligação às proteases séricas ativadas, em associação com a AT. A sua administração exógena, na forma de heparina não fracionada (HNF) ou de heparina de baixo peso molecular (HBPM), aumenta a velocidade desta via anticoagulante (Good & Manning, 2003).

#### **5.6.2.1 Heparina Não Fracionada**

A heparina liga-se à AT, neutraliza a trombina e inibe outras proteases séricas ativadas, como os fatores IXa, Xa, XI e XIIa (Konečný, 2010).

A trombina e o FXa são muito sensíveis à inibição pela AT. A inativação da trombina requer a formação de um complexo ternário, cujos intervenientes são a heparina, a AT e a trombina. Desta forma, a heparina constitui um anticoagulante indireto, exercendo a maior parte do seu efeito pela estimulação da atividade da AT (Dunn & Brooks, 2009).

Devido à grande variação do peso molecular da HNF, esta possui um perfil farmacocinético complexo que se traduz num efeito anticoagulante imprevisível. As moléculas de maiores dimensões são rapidamente metabolizadas, podendo ser excretadas antes de produzirem o seu efeito. Para além disto, a HNF administrada subcutaneamente tem baixa biodisponibilidade, porque as suas moléculas possuem uma carga fortemente negativa e estabelecem ligações fortes com as proteínas plasmáticas, macrófagos e células endoteliais. Esta variabilidade farmacocinética característica da HNF justifica a disparidade de doses terapêuticas publicadas na literatura (Haldane, 2007; Dunn & Brooks, 2009).

A HNF promove a diminuição da viscosidade sanguínea, a redução da função plaquetária, o aumento da permeabilidade vascular e o aumento da fibrinólise (Haldane, 2007).

A variabilidade na dose terapêutica eficaz de HNF está diretamente relacionada com efeitos secundários, nomeadamente, risco de hemorragia. Assim sendo, a dose de HNF prescrita deve basear-se no TTPa, no TP e na atividade anti-Xa plasmática (Konečný, 2010). No entanto, importa salientar que no cão e no gato existe uma fraca relação entre o aumento de TTPa e a dose de heparina (Haldane, 2007).

Em Medicina Veterinária, utilizam-se doses empíricas de HNF (50 a 500 UI/kg cada 6 a 12 horas). A sua administração pode ser endovenosa ou subcutânea, uma vez que a sua absorção oral é diminuta (Dunn & Brooks, 2009).

#### **5.6.2.2 Heparina de Baixo Peso Molecular**

A HBPM são fragmentos da HNF obtidos através da despolimerização enzimática. Tal como a HNF, a HBPM possui um pentassacarídeo que se liga à AT, promovendo a inibição do FXa. Devido às suas dimensões, a maioria das moléculas da HBPM não permite a formação do complexo ternário, envolvendo a AT e a trombina (Dunn & Brooks, 2009). Os fragmentos da HBPM não possuem uma carga tão negativa como a HNF, o que se traduz numa menor ligação às proteínas e, portanto, numa maior biodisponibilidade. As características farmacocinéticas da HBPM são, então, mais previsíveis face à HNF, porque a primeira apresenta uma semivida constante e mais prolongada. As complicações hemorrágicas da HBPM são muito menos frequentes, porque esta constitui um fraco inibidor da trombina. Para além disso, ao contrário da HNF, a HBPM tem um efeito reduzido na permeabilidade vascular e na função plaquetária (Haldane, 2007).

A HNF e a HBPM demonstraram efeitos semelhantes nos ensaios clínicos em humanos, no entanto, a HNF tem sido substituída de forma gradual pela HBPM devido às suas propriedades farmacocinéticas mais vantajosas (Dunn & Brooks, 2009).

As diferenças interespecíficas na farmacocinética da HBPM dificultam a extrapolação direta da Medicina Humana. A farmacocinética da HBPM, nomeadamente da dalteparina e da enoxaparina, tem sido estudada em gatos e cães saudáveis, utilizando a atividade anti-Xa como monitorização do seu efeito anticoagulante. Apesar da atividade anti-Xa ser bastante

útil na definição da farmacocinética da HNF e da HBPM, os seus efeitos anticoagulantes *in vivo* são complexos, não se limitando apenas à inibição do FXa (Dunn & Brooks, 2009). As doses necessárias para manter os efeitos desejados na atividade anti-Xa (igual ou superior a 0.5 UI/mL) foram 150 UI/kg a cada 4 horas para a dalteparina e 1.5 mg/kg a cada 6 horas para a enoxaparina (Alwood et al., 2007). Os estudos em gatos revelaram uma rápida absorção e eliminação dos referidos fármacos, com o pico de ação 2 a 3 horas após a administração (Dunn & Brooks, 2009).

As vantagens da utilização da HBPM face à HNF consistem na diminuição da frequência de administração, menor necessidade de monitorização e diminuição de episódios hemorrágicos (Konečný, 2010).

### **5.6.2.3 Antagonistas da Vitamina K**

A varfarina é um derivado sintético da cumarina e faz parte da primeira geração de antagonistas da vitamina K. Inibe a produção dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X) e as proteínas anticoagulantes C e S. Em humanos, a rápida inibição das proteínas C e S resulta num período transitório de hipercoagulabilidade, razão pela qual a administração de heparina deve ser prolongada por 2 a 3 dias após o início da administração de varfarina. Este fenómeno não está descrito em cães e gatos (Haldane, 2007; Dunn & Brooks, 2009). Tendo em conta o risco de hemorragia fatal e a necessidade estrita de monitorização contínua, a terapêutica com varfarina não é frequentemente utilizada em Medicina Veterinária (Haldane, 2007).

A atividade anticoagulante da varfarina manifesta-se 4 a 5 dias após o início da terapêutica. A varfarina é administrada por via oral na dose inicial de 0,2 mg/kg BID em cães e 0,1 a 0,2 mg/kg SID em gatos. A monitorização do tratamento é crucial para proceder a ajustes na dose terapêutica, uma vez que o efeito anticoagulante da varfarina apresenta uma grande variação individual. Podem ocorrer complicações hemorrágicas graves, logo os proprietários devem estar conscientes do risco do tratamento e da necessidade de um estreito acompanhamento do animal (Dunn & Brooks, 2009).

### **5.6.3 Agentes Trombolíticos**

Os agentes trombolíticos promovem a lise dos trombos preexistentes, potenciando as vias fibrinolíticas endógenas, como a estreptoquinase, e mimetizando as moléculas trombolíticas naturais, como o tPA recombinante (Blann et al., 2002). A sua ação leva à transformação do plasminogénio inativo em plasmina, potenciando a fibrinólise (New & Byers, 2011).

O objetivo da terapêutica trombolítica é restaurar rapidamente a circulação, pelo que o uso destes agentes está indicado em doentes com prognóstico muito reservado, que dificilmente sobreviveriam sem uma rápida reperfusão (Hackner, 2009).

Os agentes trombolíticos devem ser administrados nas 4 a 8 horas que se seguem à formação do trombo. Se este intervalo de tempo for alargado, o risco de morte súbita aumenta devido a lesões de reperfusão. As vantagens associadas à terapêutica com agentes trombolíticos incluem a rápida lise do trombo, diminuição do período de hospitalização e recuperação clínica mais célere (Haldane, 2007). Apesar dos benefícios, o risco de hemorragia é considerável e deve ser tido em conta na escolha da terapêutica. Condições clínicas como hemorragia interna ativa, hipertensão, cirurgia ou biópsia recentes e ulceração gastrointestinal são contra-indicações à sua utilização (Hackner, 2009). Em Medicina Veterinária, a experiência na utilização destes agentes é limitada, não existindo recomendações baseadas na evidência. O rácio risco benefício não é ainda bem conhecido, sendo que estão ainda por determinar protocolos seguros e eficazes (Hackner, 2009).

#### **5.6.3.1 Estreptoquinase**

A estreptoquinase deriva de uma bactéria do género *Streptococcus* e é utilizada como agente fibrinolítico exógeno (Haldane, 2007). A sua semivida é de 30 minutos e aumenta os tempos de coagulação até 24 horas após a administração (New & Byers, 2011). É considerada um agente pouco específico, levando à lise generalizada de trombos no organismo e, conseqüentemente, a hemorragias. Pela sua origem, a estreptoquinase é um antigénio, logo a sua administração repetida resulta na formação de anticorpos neutralizantes e pode originar reacções de hipersensibilidade em humanos (Blann et al., 2002).

A uroquinase é semelhante à estreptoquinase, sendo mais específica na dissolução da fibrina (Pavlina, 2013).

Apesar dos riscos associados a este tipo de terapêutica, a recuperação clínica está descrita em 4 cães com tromboembolismo não pulmonar sujeitos a terapêutica com estreptoquinase (Hackner, 2009). No cão, as doses de carga variam entre 5,200 e 18,000 U/kg e podem ser administradas 1 a 3 vezes durante 30 minutos. As doses de manutenção vão de 2083 a 9000 U/kg/h, numa infusão de 3 a 10h por dia (Hackner, 2009).

Está igualmente descrito o uso de estreptoquinase em gatos com tromboembolismo aórtico. No doente felino, a dose de carga é 90,000 U durante 20 a 30 minutos, seguida de uma dose de manutenção de 45,000 U/kg/h durante 3 horas ou mais. Com esta posologia, a maioria dos animais apresentou dissolução dos trombos. No entanto, as complicações hemorrágicas foram frequentes, tendo-se verificado uma elevada taxa de mortalidade (Hackner, 2009).

### **5.6.3.2 tPA Recombinante**

Este agente é produzido pela tecnologia do DNA recombinante, mimetizando a molécula endógena que ativa o sistema fibrinolítico (Blann et al., 2002). O seu mecanismo de ação está relacionado com a formação de um complexo entre a fibrina, o tPA e o plasminogénio (New & Byers, 2011). Ao contrário da estreptoquinase, o tPA recombinante não induz reações de hipersensibilidade e é considerado mais específico na dissolução de trombos. No entanto, possui uma semivida mais curta, o que implica a sua administração em infusão contínua para uma maior eficácia terapêutica (Blann et al., 2002). Não obstante da sua especificidade, doses elevadas de tPA também podem originar hemorragias. Como qualquer fármaco desta classe, pode causar lesões de reperfusão (Pavlina, 2013).

Na espécie humana, o tPA evidenciou maiores taxas de recuperação e menos efeitos secundários comparativamente à estreptoquinase (Hackner, 2009).

Em gatos com tromboembolismo aórtico, um estudo revelou que o tratamento foi eficaz em 43% dos animais. Contudo, 50% morreu durante o tratamento, na maioria dos casos, devido a lesões de reperfusão (Hackner, 2009). No gato, a dose é 0,25 a 1 mg/kg/h até uma dose total de 1 a 10 mg/kg (New & Byers, 2011).

O tPA foi utilizado em associação com heparina, tendo obtido resultados positivos num pequeno número de cães com tromboembolismo pulmonar. Na espécie canina, a dose recomendada é 1 mg/kg IV durante 15 a 20 minutos, a cada 60-180 minutos até melhoria clínica, podendo repetir quando necessário (Hackner, 2009).

### **5.6.4 Protocolo Terapêutico**

Em Medicina Humana, a terapêutica anticoagulante está recomendada para a trombose aguda da veia porta, para prevenir a propagação do trombo e promover a recanalização da veia porta (Respass et al., 2012). Quando iniciada de imediato, a terapêutica anticoagulante instituída durante 6 meses está associada a uma recanalização completa em 50% dos doentes, recanalização parcial em 40% e ausência de recanalização em apenas 10%. A recanalização espontânea é rara (Valla & Condat, 2000; Condat & Valla, 2006).

O tratamento inicial inclui a administração de HBPM durante 1 a 2 semanas, seguido da administração de antagonistas da vitamina K por 3 a 6 meses. Existem terapêuticas alternativas, como a embolectomia e a utilização de agentes trombolíticos. Contudo, estas abordagens não apresentam benefícios face à terapêutica anticoagulante, podendo, inclusivamente, acarretar mais riscos (Respass et al., 2012).

A terapêutica anticoagulante em casos de trombose crónica é controversa. Em Medicina Humana, os doentes com trombose crónica da veia porta podem desenvolver hipertensão portal e situações de hemorragia recorrente devido a varizes esofágicas e hiperesplenismo com pancitopenia. Os cães com hipertensão portal não desenvolvem este tipo de

complicações, pelo que o risco da terapêutica anticoagulante nestes animais é menor (Respass et al., 2012).

Em Medicina Veterinária, nos casos de trombose aguda, a heparina é o pilar da terapêutica, podendo ser utilizada em associação com agentes trombolíticos. A terapêutica com varfarina é introduzida após a heparina ter atingido os níveis terapêuticos ideais (Hohenhaus, 2005).

Nos casos crónicos, para prevenir a recorrência de fenómenos tromboembólicos, o fármaco de eleição é a varfarina. No entanto, em cães e gatos, existem ainda poucos estudos acerca da dose ótima e da duração do tratamento (Hohenhaus, 2005).

Apesar de se poderem fazer extrapolações da Medicina Humana, as indicações terapêuticas para animais com trombose aguda ou crónica da veia porta são ainda escassas. São necessárias avaliações prospetivas dos benefícios e das consequências da administração a longo prazo de agentes anticoagulantes e trombolíticos (Respass et al., 2012).

### **5.7 Prognóstico**

Os fenómenos tromboembólicos encontram-se bem caracterizados em humanos, estando associados a significativas taxas de morbilidade e mortalidade. Infelizmente, em Medicina Veterinária, existe pouca informação disponível (Konečný, 2010).

No estudo de Respass et al. (2012), foram identificados alguns fatores de prognóstico. Observou-se que cães com trombose aguda da veia porta, SRIS ou trombos em mais do que uma localização apresentam menor probabilidade de sobrevivência. No momento do diagnóstico, os cães com trombose aguda apresentam frequentemente taxas de oclusão superiores a 75% e, por isso, maior índice de fatalidade. Os cães com trombose crónica têm melhor prognóstico face aos cães com trombose aguda, possivelmente devido a menores taxas de oclusão e posterior estabelecimento de circulação colateral (Respass et al., 2012). No presente estudo (Respass et al., 2012), verificou-se que a presença de trombocitopenia constitui um indicador de mau prognóstico, refletindo um elevado consumo causado pela coagulação excessiva. Como já foi referido, a presença de trombos concomitantes em outras localizações está igualmente associada a um mau prognóstico. Na realidade, estes animais exibiram contagens de plaquetas mais baixas, em comparação com aqueles com trombos confinados à veia porta.

De acordo com Respass et al. (2012), a terapêutica com agentes anticoagulantes, trombolíticos ou ambos em simultâneo, revelou ter uma influência positiva no prognóstico, aumentando a taxa de sobrevivência.

### **III - ESTUDO RETROSPETIVO – IMPORTÂNCIA DO EXAME ECOGRÁFICO NO DIAGNÓSTICO DE TROMBOSE DA VEIA PORTA: A PROPÓSITO DE 4 CASOS CLÍNICOS**

#### **1. Objetivos**

Na presente dissertação, foi realizado um estudo retrospectivo referente a 4 casos clínicos de TVP em cães e gatos. O seu objetivo consistiu na determinação da etiologia e dos achados ecográficos que permitiram o diagnóstico. Em dois dos casos, foi possível obter a confirmação do diagnóstico após realização de necropsia.

#### **2. Material e Métodos**

Os casos aqui apresentados referem-se a 4 animais, observados na Clínica Veterinária Azevet, Hospital Veterinário de Massamá e Referência Veterinária. Foi recolhida uma anamnese detalhada, com o registo de dados referentes ao género, idade, raça e historial de vacinações e desparasitações. Todos os animais incluídos no estudo foram submetidos a um exame clínico completo, realização de análises hematológica e bioquímica e a um estudo ecográfico da cavidade abdominal.

No que respeita às características da amostra, dois dos animais incluídos no estudo eram da espécie felina, enquanto os outros dois pertenciam à espécie canina. Relativamente aos felinos, um era do género feminino e o outro do género masculino, com idades compreendidas entre os 12 e os 19 anos, ambos doméstico de pelo curto. Os canídeos incluídos neste estudo eram também de géneros diferentes, um macho e uma fêmea, com idades compreendidas entre os 5 meses e os 14 anos, o primeiro de raça labrador retriever e o segundo de raça indeterminada.

#### **3. Resultados**

##### **Caso 1**

##### **Identificação do Animal e Anamnese**

Gata de 12 anos de idade, esterilizada, doméstico de pelo curto. Desparasitação interna e externa em dia e não vacinada. Apresentou-se à consulta com história de hiporexia, perda de peso e vômito esporádico desde há duas semanas. Nas últimas 48 horas, o estado geral agravara-se com aparecimento de diarreia de intestino delgado, anorexia e prostração.

##### **Exame Clínico**

Ao exame clínico, o animal apresentava-se letárgico, com desidratação de 6 a 8%, desconforto abdominal à palpação e esplenomegalia.

## Lista de Problemas

Tendo em conta a anamnese e o exame clínico apresentados, elaborou-se a seguinte lista de problemas: anorexia, perda de peso, vômito, diarreia de intestino delgado e esplenomegalia.

## Exames Complementares de Diagnóstico

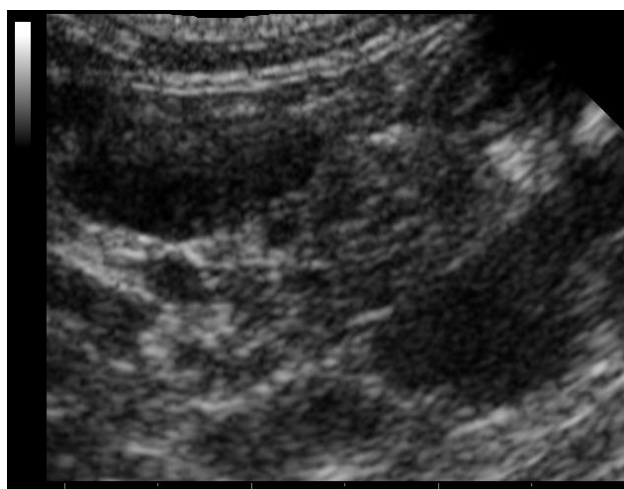
A análise hematológica revelou leucocitose com neutrofilia madura e sinais de citotoxicidade nos neutrófilos, monocitose e trombocitopénia. A bioquímica hemática não apresentou alterações. Os testes serológicos para FIV e FeLV foram negativos.

O estudo radiográfico da cavidade abdominal confirmou a presença de esplenomegalia, não tendo sido detetadas outras alterações relevantes.

No exame ecográfico da cavidade abdominal, observou-se um trombo hipocogénico na bifurcação dos ramos hepáticos da veia porta, ao nível da *porta hepatis*, e aumento do seu calibre a montante. A avaliação Doppler cor e espectral da veia porta identificou um fluxo hepatopetal de velocidade reduzida em redor do trombo, sugestivo de obstrução venosa parcial e hipertensão portal. Verificou-se ainda uma dilatação vascular generalizada dos tributários da veia porta, esplenomegalia e espessamento difuso das ansas intestinais, compatível com congestão. Foi ainda possível observar uma lesão nodular no corpo do pâncreas e adenopatia moderada dos linfonodos mesentéricos.

Para confirmar a presumível etiologia neoplásica, foi aconselhada a realização de PAAF ecoguiada da lesão pancreática e do linfonodo mesentérico. De forma a verificar a presença de uma síndrome paraneoplásica de hipercoagulabilidade, foi também proposta a realização de provas de coagulação.

**Figura 12. Nódulo no corpo do pâncreas (original).**

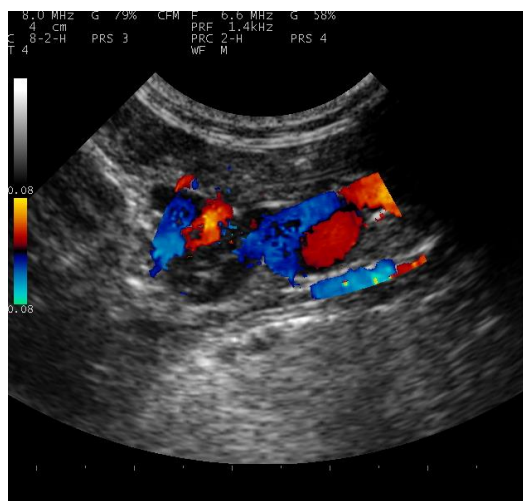




**Figura 13. Trombo hipoeecogénico na veia porta, com dilatação a montante (original).**



**Figura 14. Avaliação Doppler cor, demonstrando defeito de preenchimento no lúmen da veia porta (original).**



**Figura 15. Linfadenopatia mesentérica (original).**



### **Diagnóstico**

Com base nos exames complementares, foi realizado o diagnóstico presuntivo de TVP, possivelmente secundária a neoplasia pancreática.

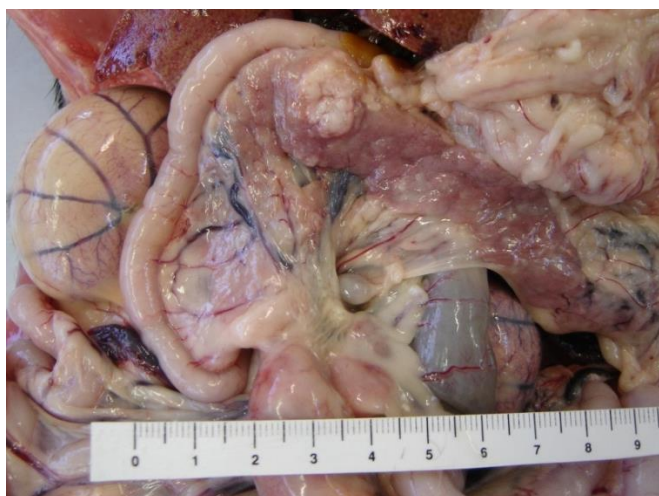
### **Prognóstico**

Tendo em conta o prognóstico reservado, o proprietário solicitou a realização de eutanásia e não autorizou a realização de outros exames complementares de diagnóstico. Foi apenas autorizada a realização de necropsia.

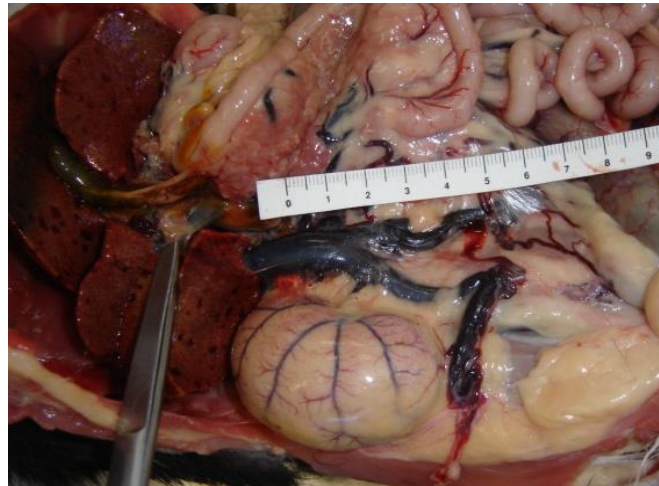
### **Necropsia**

Macroscopicamente, o fígado apresentava cor ferruginosa e lesões focais, de cor ora negra, ora esbranquiçada. A veia cava posterior encontrava-se ingurgitada na sua porção retro hepática e a veia porta apresentava um trombo. No pâncreas, observou-se uma massa com 1,5 cm de diâmetro, sólida, de cor esbranquiçada e umbilicada. Verificou-se a hipertrofia do linfonodo mesentérico e do esternal profundo. Ao nível do baço, observou-se congestão esplénica e o pulmão apresentava congestão e edema.

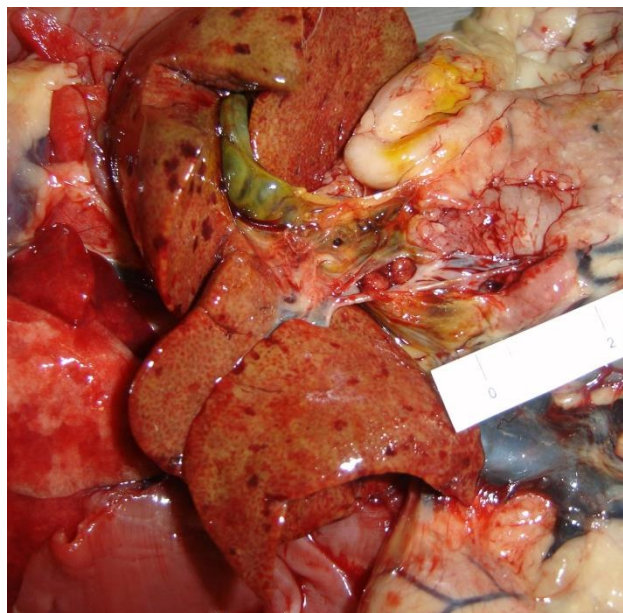
**Figura 16. Nódulo pancreático (original).**



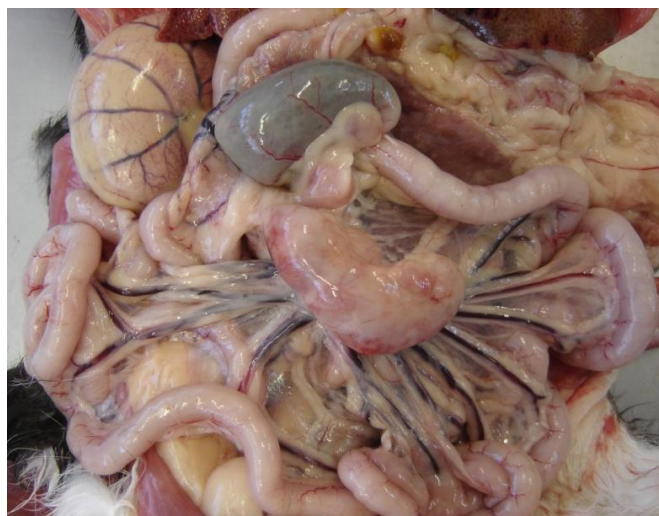
**Figura 17. Dilatação da veia cava caudal (original).**



**Figura 18. Trombose da veia porta - presença de dois coágulos na bifurcação dos seus ramos hepáticos (original).**



**Figura 19. Linfadenopatia dos linfonodos mesentéricos (original).**



Microscopicamente, no fígado, observaram-se lesões de telangiectasia maculosa, lesões degenerativas dispersas de tipo macrovacuolar e lesões de hepatite focal arrastada, caracterizada por presença de infiltrados periportais de células inflamatórias mononucleadas. Ao nível do pâncreas, verificou-se a presença de adenocarcinoma tubular do pâncreas exócrino. O linfonodo mesentérico apresentava extensas zonas de necrose e o baço apresentava-se hemorrágico.

O exame *post mortem* confirmou a presença de TVP, adenocarcinoma tubular do pâncreas exócrino, congestão esplênica e linfadenite reativa dos linfonodos mesentéricos.

## **Caso 2**

### **Identificação do Animal e Anamnese**

Gato, macho inteiro, 19 anos de idade, doméstico de pelo curto. Desparasitação interna e externa em dia, sem profilaxias vacinais. Apresentou-se à consulta com história de poliúria/polidipsia (PU/PD), vômito ocasional, inapetência, anorexia e perda de peso.

### **Exame Clínico**

Ao exame clínico, o animal apresentou uma baixa condição corporal (2/5), desidratação de 6%, halitose, ataxia e apoio plantígrado.

### **Lista de Problemas**

Com base na anamnese e no exame clínico, a lista de problemas inclui anorexia, perda de peso, vômito, PU/PD e ataxia.

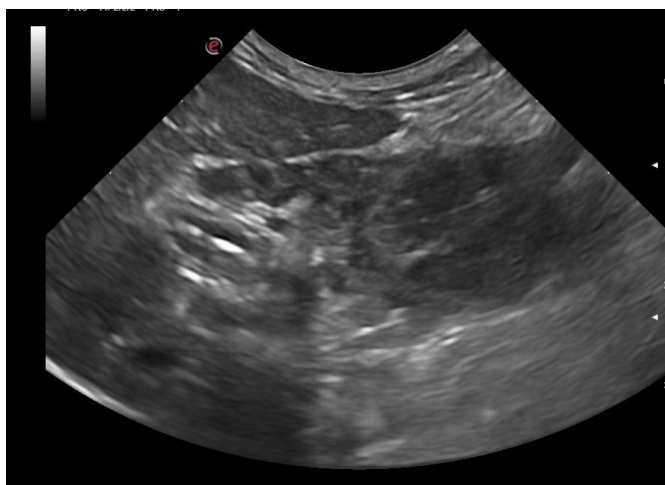
## Exames Complementares de Diagnóstico

O hemograma não apresentou alterações. Relativamente à bioquímica sérica, as alterações encontradas foram aumento da ureia [58,1 mg/dl (17,6 - 32,8)] e creatinina [2,1 mg/dl (0,8-1,8)] e hipocaliémia grave [1,8 mEq (3,4 - 4,6)].

A urianálise revelou diminuição da densidade urinária (1019), hematúria e proteinúria. A urina foi encaminhada para cultura e o resultado foi negativo.

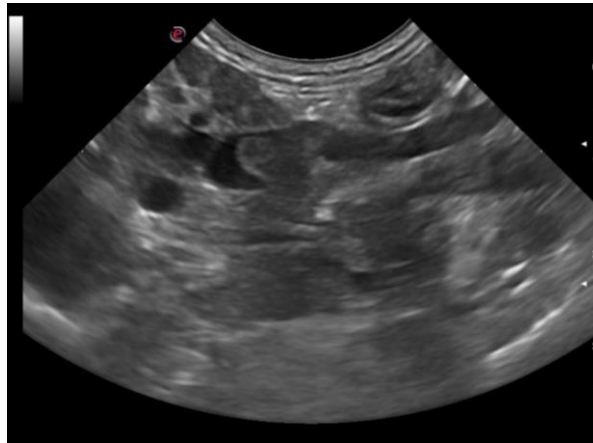
O estudo radiográfico da cavidade abdominal não apresentou alterações dignas de registo. Na ecografia abdominal, foi identificada uma lesão nodular no corpo do pâncreas com forma circular, limites mal definidos e irregulares, ecotextura heterogénea, ecogenicidade mista e natureza multiquística no seu interior. A gordura mesentérica adjacente ao nódulo pancreático apresentava ecogenicidade aumentada (reativa), aspeto grosseiro, ecotextura heterogénea e superfície irregular. As alterações descritas são compatíveis com peritonite inflamatória ou invasão neoplásica da gordura peritoneal. Verificou-se a presença de um trombo hipocogénico na veia porta, ao nível da *porta hepatis*, caudal à sua bifurcação nos ramos hepáticos. Apresentava forma tubular, natureza sólida e imóvel, ausência de fluxo na avaliação Doppler cor do segmento descrito e preenchimento do lúmen vascular de aproximadamente 50%. Foi observada uma relação de continuidade com a massa do corpo pancreático adjacente. A veia porta apresentava aumento de calibre no segmento descrito, mas o seu diâmetro a montante, bem como o dos seus tributários, mantinha-se conservado. A avaliação Doppler cor e espectral da veia porta identificou um fluxo hepatopetal de velocidade mantida em redor do trombo, sugestivo de obstrução venosa parcial. Observou-se uma lesão nodular no baço, com localização subcapsular no hilo do corpo esplénico, compatível com neoplasia primária ou metastática, hematoma, granuloma e hiperplasia nodular. Os rins apresentavam uma imagem sugestiva de nefropatia degenerativa crónica, com esclerose e mineralização distrófica associada. Foi identificado sedimento hipocogénico vesical sugestivo de detritos ou elementos celulares.

**Figura 20. Nódulo pancreático (original).**

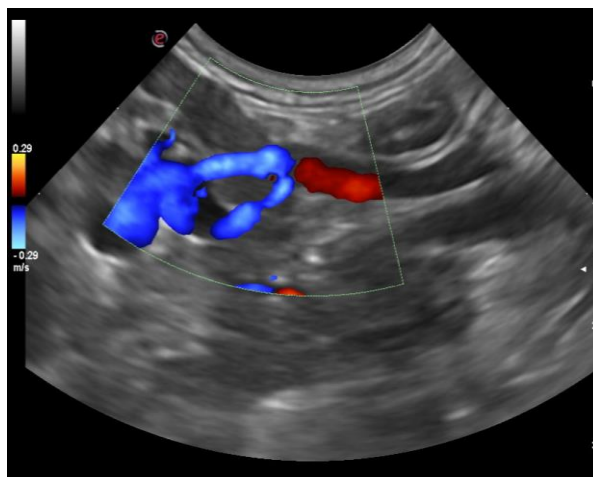




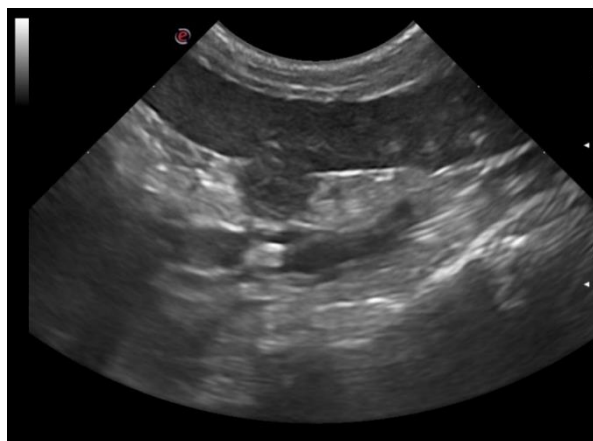
**Figura 21. Trombose tumoral da veia porta - neoplasia infiltrativa (original).**



**Figura 22. Avaliação Doppler cor, evidenciando o defeito de preenchimento luminal devido à presença do trombo (original).**



**Figura 23. Nódulo subcapsular no hilo do corpo esplênico (original).**



### **Diagnóstico**

Com base nos exames complementares, foi realizado o diagnóstico presuntivo de neoplasia pancreática em fase de metastização, com invasão e trombose tumoral da veia porta.

### **Prognóstico**

Tendo em conta o prognóstico reservado, o proprietário solicitou a realização de eutanásia, permitindo a execução da necropsia.

### **Necropsia**

Macroscopicamente, ao nível do pâncreas, na região do hilo hepático, verificou-se a presença de um nódulo de perfil irregular, com 4 cm de eixo maior, lobulado, causando compressão e invasão portal, encontrando-se aderente ao plexo celíaco. O diafragma apresentava um nódulo esbranquiçado, com 0,7 cm de diâmetro. Observou-se ainda a presença de múltiplos nódulos milimétricos esbranquiçados, firmes, com localização subpleural. O baço exibia um nódulo subcapsular com 0,5 cm. Os rins encontravam-se atrofiados, com múltiplas depressões corticais e focos de calcificação ao corte.

**Figura 24. Adenocarcinoma pancreático (original).**



**Figura 25. Metástase esplénica (original).**



Microscopicamente verificou-se a presença de adenocarcinoma do pâncreas com invasão do plexo celíaco e compressão vascular, portal e arterial. Metastização em órgãos como o pulmão, diafragma e baço (implantação peritoneal). Os rins apresentavam nefrite intersticial crônica grave, com calcificação extensa.

O exame *post mortem* confirmou a presença de adenocarcinoma do pâncreas em fase de metastização, com invasão local da veia porta. Ao nível dos rins, verificou-se a existência de nefrite intersticial crônica.

### **Caso 3**

#### **Identificação do Animal e Anamnese**

Canídeo, macho inteiro, 5 meses de idade, de raça labrador retriever. Profilaxias médicas em dia. Apresentou-se à consulta com história de letargia e desorientação pós-prandial, vômito, polidipsia e distensão abdominal, tendo sido referenciado para ecografia abdominal.

#### **Exame Clínico**

Ao exame clínico, o animal apresentava letargia, condição corporal diminuída (2/5) e abdômen distendido.

#### **Lista de Problemas**

Tendo em conta a anamnese e o exame clínico apresentados, elaborou-se a seguinte lista de problemas: sintomatologia neurológica pós-prandial, vômito, polidipsia e distensão abdominal.



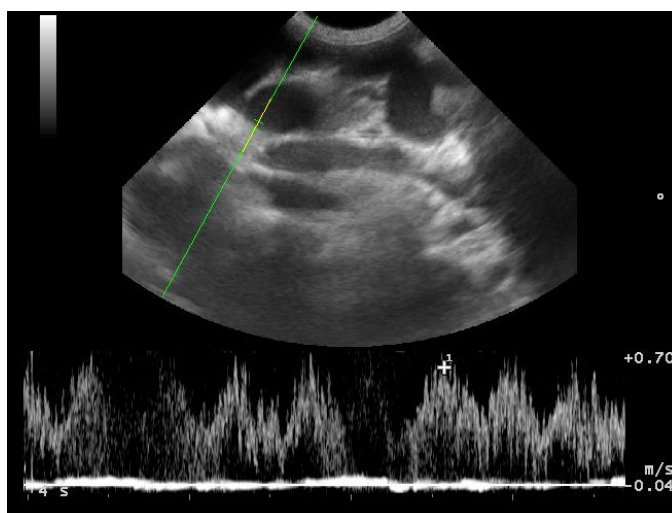
## Exames Complementares de Diagnóstico

A análise hematológica não apresentou alterações. A bioquímica sérica revelou ligeiro aumento da ALT [204 U/l (17-78)] e da FAS [150 U/l (13-83)] e hipoalbuminemia.

Ao exame ecográfico, foi possível observar uma discreta microhepatia, com contornos regulares, ecotextura homogênea e ecogenicidade mantida. Verificou-se uma dilatação aneurismal marcada e tortuosa de um ramo intra-hepático da veia porta, com fluxo turbulento e pulsátil, compatível com malformação arteriovenosa. Observou-se a presença de duas estruturas endoluminais nos ramos intra-hepáticos da veia porta, com natureza sólida e imóvel, ausência de fluxo na avaliação Doppler cor do segmento vascular afetado e dilatação venosa marcada a montante, sugestivas de TVP. Em ambos os casos, o preenchimento do lúmen vascular era superior a 90%. A veia porta apresentava-se aumentada de diâmetro, superior a qualquer um dos seus tributários, com um rácio porta/aorta de 1,38. A avaliação Doppler cor e pulsado demonstrou um fluxo hepatofugal, pulsátil e turbulento, sugestivo de hipertensão portal. Verificou-se a presença de líquido livre distribuído por toda a cavidade abdominal, em quantidade moderada, anecogénico e sem ecos em suspensão, compatível com ascite. Foi ainda possível observar múltiplos vasos aberrantes de pequeno calibre, natureza tortuosa e fluxo positivo na avaliação Doppler cor, localizados entre o hilo esplénico e o rim esquerdo (anastomose esplenorrenal), no mesentério (anastomoses mesentéricas) e envolvendo a veia cava caudal, compatíveis com APSCs.

Para fundamentar o diagnóstico de malformação arteriovenosa, procedeu-se à quantificação dos ácidos biliares pré-prandiais [9  $\mu\text{mol/l}$  (0-8)] e pós-prandiais [60  $\mu\text{mol/l}$  (0-30)] e da amónia [95  $\mu\text{mol/l}$  (0-60)]. Foi proposta a realização de angiotomografia para despiste de outras malformações portossistémicas concomitantes.

**Figura 26. Avaliação Doppler espectral, evidenciando um fluxo pulsátil e hepatofugal (original).**



**Figura 27. Dilatação da veia porta (original).**



**Figura 28. Trombose do ramo intra-hepático da veia porta (original).**



**Figura 29. Doppler cor, evidenciando defeito de preenchimento na veia porta (original).**



**Figura 30. Vasos colaterais adquiridos - anastomose esplenorrenal (original).**



### **Diagnóstico**

Com base nos exames complementares, foi realizado o diagnóstico de malformação arteriovenosa hepática, complicada por TVP.

### **Prognóstico**

Os proprietários foram informados da possibilidade de resolução cirúrgica da malformação diagnosticada. No entanto, tendo em conta as complicações já existentes e as despesas inerentes, optaram apenas por instituir uma terapêutica médica sintomática para controlo de ascite e encefalopatia hepática.

## **Caso 4**

### **Identificação do Animal e Anamnese**

Canídeo, fêmea, não esterilizada, 14 anos de idade, raça indeterminada. Desparasitação interna e externa em dia. Profilaxias vacinais em atraso. Apresentou-se à consulta com história de hiporexia, diarreia de intestino grosso e poliúria.

### **Exame Clínico**

Ao exame clínico, o animal apresentava prostração, mucosas ictéricas e dor abdominal.

### **Lista de Problemas**

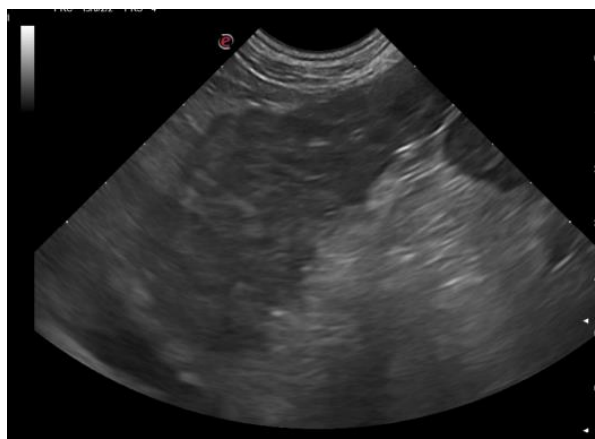
Com base na anamnese e no exame clínico, elaborou-se a seguinte lista de problemas: diarreia de intestino grosso, icterícia e dor abdominal.

### Exames Complementares de Diagnóstico

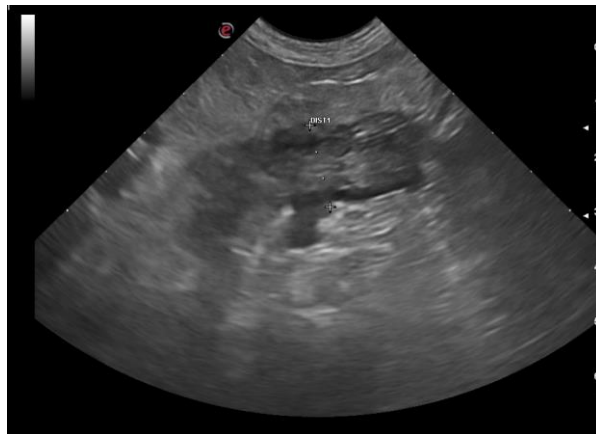
O hemograma revelou leucocitose [ $30,6 \times 10^9$  ( $6 - 17 \times 10^9$ )]. A bioquímica hemática apresentava aumento da ALT [234 U/l (17-78)] e da FAS [1183 U/l (13-83)]. O ionograma revelou-se normal.

Na ecografia abdominal, verificou-se microhepatia secundária a hepatite crónica micronodular. O parênquima hepático apresentava aspeto grosseiro, ecotextura heterogénea e ecogenicidade mista, sendo possível observar zonas hiperecogénicas que alternavam com zonas de ecogenicidade mantida/diminuída. A veia porta extra-hepática e os seus segmentos vasculares intra-hepáticos apresentavam diâmetro diminuído. A vesícula biliar encontrava-se moderadamente volumosa, com parede de espessura e ecogenicidade aumentadas e superfície luminal irregular. Identificou-se a presença de conteúdo hipo e hiperecogénico móvel, formando ligeiras linhas de sombra acústica posterior. Alterações sugestivas de colecistite crónica com lamas e areias biliares. Esplenomegalia ligeira, com ecogenicidade diminuída e dilatação marcada da veia esplénica e dos seus aferentes intra-esplénicos, compatível com congestão venosa esplénica. O pâncreas apresentava alterações sugestivas de pancreatite aguda, tais como dimensões aumentadas em toda a sua extensão, limites irregulares, ecogenicidade difusamente diminuída e marcada reação peritoneal peripancreática. No segmento distal da veia esplénica, foi possível observar uma estrutura hipoeecogénica intravascular, tubular, imóvel, aderente à superfície endotelial que provocava oclusão quase total do lúmen vascular. A referida estrutura prolongava-se para o interior da veia porta, através da inserção da veia esplénica na veia porta, e estendia-se cranialmente ao longo do seu lúmen, não atingindo a *porta hepatis*. Provocava obstrução venosa significativa, com dilatação da veia esplénica e das veias mesentéricas a montante. A avaliação Doppler cor dos segmentos descritos confirmou a redução espacial do fluxo venoso e, portanto, a presença de uma estrutura intravascular, compatível com trombose da veia esplénica e da veia porta. Presença de gastroduodenocolite secundária à pancreatite em curso.

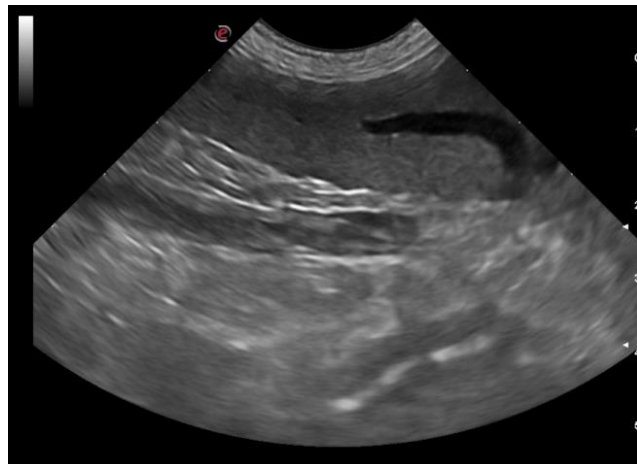
**Figura 31. Hepatite crónica micronodular (original).**



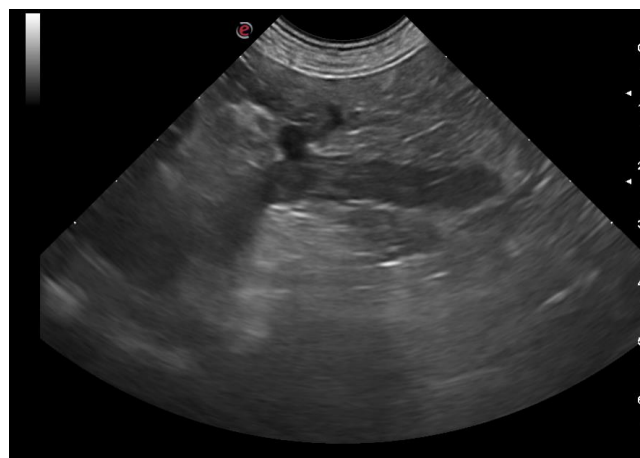
**Figura 32. Pancreatite com reação peritoneal peripancreática (original).**



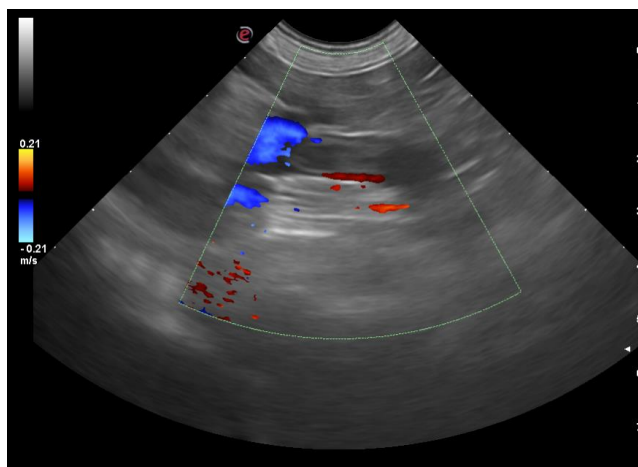
**Figura 33. Esplenomegalia, congestão venosa e trombose da veia esplênica (original).**



**Figura 34. Trombose do segmento proximal da veia porta (original).**



**Figura 35. Avaliação Doppler cor do segmento proximal da veia porta, evidenciando o defeito de preenchimento sugestivo de trombose (original).**



### **Diagnóstico**

Com base nos exames complementares, foi realizado o diagnóstico presuntivo de hepatite crônica, pancreatite aguda e trombose venosa esplênica e portal concomitante.

### **Prognóstico**

Uma vez que o prognóstico era reservado, os proprietários decidiram solicitar a realização de eutanásia, não tendo sido autorizada a realização de necropsia.

## **4. Discussão**

Em Medicina Veterinária, a TVP é uma situação clínica rara, com poucos casos descritos na literatura científica. Tendo isto em conta, a divulgação de novos dados relativamente a este complexo fenómeno é da maior importância. Por este motivo, e porque se considera que a trombose é, de alguma forma, subestimada nos animais de companhia, o desenvolvimento do presente trabalho revelou-se bastante interessante.

Como é possível verificar pelo presente estudo, o diagnóstico por imagem representa uma ferramenta essencial para determinar a presença de TVP. Na nossa realidade clínica, a ecografia é o método de diagnóstico mais acessível, permitindo muitas vezes um diagnóstico definitivo. O exame ecográfico toma o seu destaque devido à eficácia comprovada na avaliação dos fluxos sanguíneos, assim como na identificação de trombos no interior do lúmen vascular. O diagnóstico definitivo advém da observação do trombo no lúmen da veia porta e da inexistência de sinal Doppler cor. Na ausência de sinais diretos, a perda de definição das paredes dos vasos porta, a dilatação das veias esplênica e mesentérica cranial e o aparecimento de vasos colaterais portossistémicos podem levar a um diagnóstico presuntivo (Miller & Berland, 1985). Como já foi referido neste trabalho, a

TVP divide-se em aguda e crónica, em que os animais que apresentam sinais clínicos são afetados pela trombose aguda, enquanto os casos crónicos se revelam assintomáticos. O exame ecográfico permite identificar a cronicidade do trombo com base na sua ecogenicidade, possibilitando o diagnóstico de uma trombose crónica que não é detetada clinicamente. No estudo de Respass et al. (2012), a ecografia com Doppler cor diagnosticou 87% dos cães com TVP. As suas principais limitações prenderam-se com a fraca visualização do sistema portal em cães com peito profundo, presença de ascite e interferência causada por gás ou alimento gástrico. No mesmo estudo, a ausência de ecogenicidade do trombo foi identificada como um fator que influencia a sua deteção e, consequentemente, o diagnóstico ecográfico de TVP.

Ao longo da presente dissertação, foi abordada a sua etiologia multifatorial e, de facto, quanto mais se sabe relativamente à fisiopatologia da trombose, mais doenças com condições protrombóticas vão sendo documentadas. Nos casos aqui apresentados, nomeadamente, no que diz respeito aos doentes felinos, a presença de neoplasia pancreática, uma das quais infiltrativa, foi identificada como causa da trombose. Nos restantes casos, foram identificadas causas como anomalia vascular congénita, cirrose e pancreatite concomitantes.

No caso 1, a realização de ecografia abdominal identificou um trombo hipoeecogénico na bifurcação dos ramos hepáticos da veia porta, ao nível da *porta hepatis*, e aumento do seu calibre a montante. A juntar aos dados anteriormente referidos, a avaliação Doppler cor e espectral da veia porta identificou um fluxo hepatopetal de velocidade reduzida em redor do trombo, compatível com obstrução venosa parcial e hipertensão portal. Para além disto, a dilatação vascular generalizada dos tributários da veia porta corroboram o diagnóstico de trombose. No decorrer do exame ecográfico, determinou-se a presença de uma lesão nodular no corpo do pâncreas e adenopatia dos linfonodos mesentéricos, dados altamente sugestivos de neoplasia. Nesse sentido, a realização de PAAF ecoguiada da lesão e do linfonodo mesentérico teriam sido determinantes para obter a confirmação da etiologia neoplásica, contudo, os proprietários optaram por solicitar a realização de eutanásia devido ao mau prognóstico. O diagnóstico definitivo foi obtido *post mortem*, com base na realização da necropsia que identificou macroscopicamente a presença de um trombo na veia porta. Paralelamente, a análise microscópica determinou a presença de um adenocarcinoma tubular do pâncreas exócrino, o que sugere a etiologia neoplásica da trombose. Segundo Kittrell & Berkwitt (2012), o mecanismo pelo qual a neoplasia interfere na coagulação está relacionado com um aumento da ativação plaquetária e com um aumento da expressão do FT, existindo evidências de que a atividade deste fator está aumentada nas células malignas. Para além disto, a lesão endotelial e as alterações de fluxo hemodinâmico contribuem também para o estabelecimento de um estado protrombótico. Em humanos, os carcinomas pancreático e hepatocelular são os mais associados a este tipo de fenómenos

(Van Winkle & Bruce, 1993). Na espécie felina, apesar de a neoplasia constituir um dos fatores predisponentes para o aparecimento de TVP, os casos descritos na literatura estão associados a doença hepática concomitante. No estudo de Rogers et al. (2008), composto por 6 animais, todos evidenciaram doença hepática como fator predisponente, não fazendo referência a neoplasia pancreática isolada. O caso 1 sugere que as neoplasias pancreáticas também devem ser consideradas, por si só, uma condição passível de originar TVP em felídeos.

No caso 2, o exame ecográfico revelou a presença de um trombo hipocogénico na veia porta, ao nível da *porta hepatis*, caudal à sua bifurcação nos ramos hepáticos, apresentando aumento de calibre no segmento descrito. A avaliação Doppler cor identificou a ausência de fluxo e um defeito de preenchimento vascular de aproximadamente 50%. Em redor do trombo, o fluxo foi definido como hepatopetal, de velocidade mantida, compatível com obstrução venosa parcial. De acordo com o respetivo exame ecográfico, o trombo teria uma origem tumoral, tendo sido observada uma relação de continuidade com uma massa adjacente existente no corpo do pâncreas. Para além desta massa, o baço também exibiu um nódulo, sugerindo uma neoplasia em fase de metastização. Assim sendo, os proprietários decidiram recorrer à eutanásia, permitindo a realização da necropsia com vista a um diagnóstico definitivo. Com base nas análises macro e microscópica, obteve-se o diagnóstico de adenocarcinoma do pâncreas em fase de metastização, confirmando a invasão portal observada na ecografia. Tal como afirma Lamb et al. (1996), a invasão direta do lúmen vascular e a deformação ou invasão da parede do vaso por uma neoplasia pode ser causa de trombose, tomando a designação de trombose tumoral.

No caso 3, na ecografia abdominal, identificou-se a presença de duas estruturas endoluminais nos ramos intra-hepáticos da veia porta, ausência de fluxo na avaliação Doppler cor do segmento vascular afetado e dilatação venosa marcada a montante, alterações consistentes com o diagnóstico de TVP. No decorrer do exame ecográfico, a observação de um vaso intra-hepático tortuoso e dilatado, um rácio porta/aorta superior a 0,8, sinais ecográficos de hipertensão portal, APSCs e fluxo portal pulsátil e hepatofugal revelaram-se fortemente sugestivos de malformação arteriovenosa concomitante. A malformação arteriovenosa hepática resume-se a uma comunicação anómala entre a artéria hepática e os ramos intra-hepáticos da veia porta (Zwingenberger, 2009) Para fundamentar o diagnóstico, procedeu-se à quantificação dos ácidos biliares pré e pós-prandiais e da amónia. Estes encontram-se aumentados em comunicações portossistémicas anómalas, uma vez que estas anomalias vasculares impedem a sua metabolização no fígado, o que contribui para a sua acumulação em circulação. Tendo isto em conta, o aumento dos referidos parâmetros contribuiu para consolidar o diagnóstico, justificando a sintomatologia neurológica pós-prandial exibida pelo animal, que se encontrava já com sinais de encefalopatia hepática. É de referir que, de acordo com a literatura, a TVP está descrita



como uma complicação secundária de anomalias vasculares. De acordo com Respass et al. (2012), as anomalias vasculares congénitas têm potencial para desencadear estados de hipercoagulabilidade devido a perturbações no fluxo sanguíneo portal e a alterações nos coagulantes sanguíneos. Os casos descritos na literatura resumem-se a shunts portossistémicos congénitos, não existindo nenhum caso de TVP secundária a malformação arteriovenosa congénita nos animais de companhia. Neste caso, é possível comprovar esta associação, em que os achados tromboembólicos observados no sistema venoso portal intra-hepático são provavelmente consequência da hipertensão portal que se desenvolveu em resposta à malformação arteriovenosa hepática. De facto, a hipertensão portal tem sido associada a TVP, uma vez que a redução do fluxo sanguíneo hepático favorece a formação de trombos (Van Winkle & Bruce, 1993; Díaz Espiñeira et al., 1999). Neste caso, a TVP, apesar de não ser causa primária de hipertensão portal, contribuiu, posteriormente, para o agravamento do quadro clínico preexistente.

No caso 4, aquando do exame ecográfico, foi possível observar uma estrutura hipocogénica no segmento distal da veia esplénica, prolongando-se para o interior da veia porta, através da inserção da veia esplénica na veia porta. A obstrução venosa causava dilatação da veia esplénica e das veias mesentéricas a montante. A avaliação Doppler cor dos segmentos descritos confirmou a redução do fluxo venoso e a presença de uma estrutura intravascular, compatível com trombose da veia esplénica e da veia porta. O fígado apresentava-se atrofiado, evidenciando no seu parênquima alterações ecográficas compatíveis com hepatite crónica micronodular. Paralelamente, o pâncreas exibia dimensões aumentadas em toda a sua extensão, ecogenicidade diminuída e marcada reação peritoneal peripancreática, alterações altamente sugestivas de pancreatite aguda. Com base nos achados ecográficos, realizou-se o diagnóstico presuntivo de hepatite crónica e pancreatite aguda, que possivelmente estiveram na origem da trombose venosa esplénica e portal. Díaz Espiñeira et al. (1999) defendem que a associação entre hepatite crónica ativa e TVP não é invulgar, provavelmente devido à libertação de fatores trombóticos pela necrose dos hepatócitos, que ativa a cascata da coagulação. Para além disto, o desenvolvimento de hipertensão portal secundária a cirrose leva à redução do fluxo sanguíneo, favorecendo a formação de trombos, particularmente na presença de outros fatores predisponentes, como a pancreatite. Esta leva à diminuição dos níveis de  $\alpha$ -macroglobulinas, resultando numa fibrinólise deficiente (Good & Manning, 2003). Neste caso, é possível demonstrar que o aparecimento de TVP é potenciado pela associação de dois fatores predisponentes passíveis de originar estados de hipercoagulabilidade.

Nos casos aqui apresentados, o recurso ao exame ecográfico permitiu não só a identificação da doença primária, como o diagnóstico de TVP, com dados relativos ao grau de obstrução vascular, desenvolvimento de circulação colateral e número de trombos existentes. Estes dados constituem critérios clínicos objetivos que possibilitaram a definição

de um prognóstico e tiveram um papel fundamental na tomada de decisão dos proprietários, sendo, por isso, da maior relevância no desfecho clínico. Perante o prognóstico extremamente reservado, 3 dos 4 animais presentes no estudo foram submetidos a eutanásia solicitada pelos proprietários.

Relativamente às possibilidades de tratamento, apesar de existir uma grande panóplia de fármacos com ação em fenómenos tromboembólicos, não é ainda conhecido um protocolo terapêutico devidamente seguro e eficaz. Todas as classes de fármacos estão associadas a um risco considerável de hemorragia, exigindo uma monitorização constante, o que condiciona a possibilidade de tratamento. Os agentes trombolíticos, que eram tidos como uma oportunidade de tratamento para casos agudos, acabaram por se revelar controversos, tendo resultado em algumas mortes. Assim sendo, o tratamento continua a assentar, essencialmente, em anticoagulantes como a heparina e a varfarina.

Em Medicina Veterinária, a trombose, nomeadamente a TVP, continua a ser negligenciada pela comunidade clínica, existindo, certamente, muitos casos por diagnosticar. Nesse sentido, é importante reter que, em animais com condições protrombóticas previamente diagnosticadas, o exame ecográfico deve ser sistemático, com observação de todo o sistema venoso portal para procura de fenómenos trombóticos.

## **5. Conclusão**

A TVP tem sido subdiagnosticada, existindo ainda escassos relatos da sua presença em animais de companhia. Tendo isto em conta, o propósito deste trabalho foi dar a conhecer as causas mais frequentes, assim como os métodos de diagnóstico mais eficazes, com vista a obter um diagnóstico assertivo em tempo útil, de forma a aumentar as hipóteses de sobrevivência.

O seu carácter etiológico multifatorial dificulta o diagnóstico, sendo que uma atuação clínica precoce nem sempre é possível, o que leva, na maioria das vezes, a eutanásias devido ao mau prognóstico existente. Para além disto, o tratamento apresenta taxas de sucesso baixas e acarreta riscos que grande parte dos proprietários não estão dispostos a assumir, o que faz da TVP um diagnóstico potencialmente fatal.

Em todos os casos incluídos no estudo, o exame ecográfico desempenhou um papel preponderante na obtenção do diagnóstico de TVP e da doença primária que esteve na sua origem. Assim, os achados ecográficos, nomeadamente, no que diz respeito ao grau de obstrução vascular, ao desenvolvimento de circulação colateral e à existência de um ou mais trombos em diferentes localizações, permitiram tirar conclusões acerca do prognóstico, possibilitando aos proprietários uma tomada de decisão consciente e sustentada.

Em suma, o presente trabalho pretende sensibilizar a comunidade veterinária para que a TVP se torne uma preocupação real e não apenas um “achado” diagnóstico aquando do exame ecográfico.

#### IV - BIBLIOGRAFIA

- Alwood, A., Downend, A., Brooks, M., Slensky, K., Fox, J., Simpson, S., et al. (2007). Anticoagulant effects of low molecular weight heparins in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 21(3):378-387.
- Barr, F., & Gaschen, L. (2011). *BSAVA Manual of canine and feline ultrasonography*. British Small Animal Veterinary Association.
- Berent, A., & Tobias, K. (2009). Portosystemic vascular anomalies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 39(3):513-41.
- Blann, A., Landray, M., & Lip, G. (2002). ABC of antithrombotic therapy: An overview of antithrombotic therapy. *British Medical Journal* , 325:262-265.
- Bressler, C., Himes, L., & Moreau, R. (2003). Portal vein and aortic thromboses in a Siberian husky with ehrlichiosis and hypothyroidism. *Journal of Small Animal Practice* , 44, 408-410.
- Buob, S., Johnston, A., & Webster, C. (2011). Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 169–186.
- Carlisle, C., Wu, J., & Heath, T. (1995). Anatomy of the portal and hepatic veins of the dog: a basis for systematic evaluation of the liver by ultrasonography. *Veterinary Radiology & Ultrasound* , 36(3):227-233.
- Condat, B., & Valla, D. (2006). Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* , 3:505–515.
- Condat, B., Pessione, F., Hillaire, S., Denninger, M., Guillin, M., Poliquin, M., et al. (2001). Current outcome of portal vein thrombosis in adults: Risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* , 120:490–497.
- Cullen, J., van den Ingh, T., Bunch, S., Rothuizen, J., Washabau, R., & Desmet, V. (2006). Morphological classification of circulatory disorders of the canine and feline liver. In *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases* (pp. 41-59). Saunders Elsevier.
- Day, M., Mackin, A., & Littlewood, J. (2000). *BSAVA Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine*. British Small Animal Veterinary Association.
- Díaz Espiñeira, M., Vink-Nooteboom, M., Van den Ingh, T., & Rothuizen, J. (1999). Thrombosis of the portal vein in a miniature schnauzer. *Journal of Small Animal Practice* , 40(11):540-543.
- Donahue, S., Brooks, M., & Otto, C. (2011). Examination of hemostatic parameters to detect hypercoagulability in dogs with severe protein-losing nephropathy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* , 21(4): 346–355.
- Dunn, M., & Brooks, M. (2009). Antiplatelet and anticoagulant therapy. In J. Bonagura, & D. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV* (pp. 24-28). Saunders Elsevier.
- Ellenport, C. (1986). Sistema digestivo do carnívoro. In R. Getty, Sisson & Grossman: *Anatomia dos animais domésticos. 5ª Ed. Vol.2* (pp. 1445-1464). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Ettinger, S., & Feldman, E. (2010). *Textbook of veterinary internal medicine (7th edition)*. Saunders Elsevier.
- Evans, H., & Lahunta, A. (2013). *Miller's Anatomy of the dog (4th edition)*. Saunders Elsevier.

- Feldman, E., & Nelson, R. (2003). *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders.
- Furneaux, R. (2011). Liver haemodynamics as they relate to portosystemic shunts in the dog: A review. *Research in Veterinary Science* , 91 (2), 175-180.
- Good, L., & Manning, A. (2003). Thromboembolic disease: predispositions and clinical management. *Compendium: Continuing Education for the Practicing Veterinarian* , 25(9): 660-675.
- Gorgas, D. (2011). Physical principles. In F. Barr, & L. Gaschen, *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography* (pp. 1-14). British Small Animal Veterinary Association.
- Hackner, S. (2009). Pulmonary thromboembolism. In J. Bonagura, & D. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV* (pp. 689-697). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Haldane, S. (2007). Update on thromboembolic disease: diagnosis and treatment. *Science Week 2007 – Small Animal Medicine Chapter meeting* (pp. 57-61). Australian College of Veterinary Scientists.
- Hall, E., Simpson, J., & Williams, D. (2005). *BSAVA Manual of canine and feline gastroenterology (2nd edition)*. British Small Animal Veterinary Association.
- Hirsh, J., Dalen, J., & Guyatt, G. (2001). The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest* , 119:1S-2S.
- Hogan, D., Andrews, D., Green, H., Talbott, K., Ward, M., & Calloway, B. (2004). Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 225:1406-1411.
- Hohenhaus, A. (2005). Thrombosis and embolism in the dog and cat. *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, (pp. 385-387). Orlando, Florida.
- Hunt, G. (2004). Effect of breed on anatomy of portosystemic shunts resulting from congenital diseases in dogs and cats: a review of 242 cases. *Australian Veterinary Journal* , 82 (12), 746-749.
- Hunt, G., Bellenger, C., Borg, R., Youmans, K., Tisdall, P., & Malik, R. (1998). Congenital interruption of the portal vein and caudal vena cava in dogs: six case reports and a review of the literature. *Veterinary Surgery* , 27, 203-215.
- J., B., Dowers, K., & Powers, B. (2003). Effects of the glycoprotein IIb-IIIa antagonist abciximab on thrombus formation and platelet function in cats with arterial injury. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine* , 4(1):35-46.
- Jacoby, R., Owings, J., Ortega, T., Gosselin, R., & Feldman, E. (2001). Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome; discussion 1006-7. *Archives of surgery* , 136(9):1003-1006.
- Javinsky, E. (2012). Hematology and immune-related disorders. In S. Little, *The Cat: Clinical Medicine and Management* (pp. 643-703). Elsevier Saunders.
- Johnson, S. (1987). Portal hypertension. Part I. Pathophysiology and clinical consequences. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian* , 9, 741-748.
- Kalt, D., & Stump, J. (1993). Gross anatomy of the canine portal vein. *Anatomia, Histologia, Embryologia* , 191-197.

- Kerlin, B., Cooley, B., Isermann, B., Hernandez, I., Sood, R., Zogg, M., et al. (2004). Cause-effect relation between hyperfibrinogenemia and vascular disease. *American Society of Hematology* , 103(5):1728-34.
- Khan, I., & Vitums, A. (1971). Portosystemic communications in the cat. *Research in Veterinary Science* , 12:215–218.
- Kitrell, D., & Berkwitz, L. (2012). Hypercoagulability in dogs: pathophysiology. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians* , 34(4):E1-5.
- Konecny, F. (2007). Pulmonary embolism and vascular injury: what role plays thrombin? *JRMS* , 12, 203-216.
- Konečný, F. (2010). Thromboembolic conditions, aetiology diagnosis and treatment in dogs and cats. *Journal Acta Veterinaria Brno* , 79: 497–508.
- Lamb, C. (1990). Abdominal ultrasonography in small animals: examination of the liver, spleen and pancreas. *Journal of Small Animal Practice* , 31, 5-14.
- Lamb, C., Wrigley, R., Simpson, K., Hijfte, M., Garden, O., Smyth, J., et al. (1996). Ultrasonographic diagnosis of portal vein thrombosis in four dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* , 37(2):121-129.
- Legendre, A., Krahwinkel, D., Carrig, C., & Michel, R. (1976). Ascites associated with intrahepatic arteriovenous fistula in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 168(7):589-591.
- Littman, M., Dambach, D., Vaden, S., & Giger, U. (2000). Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in soft coated wheaten terriers: 222 cases 1983-1997). *Journal Veterinary Internal Medicine* , 1, 68-80.
- Lunsford, K., & Mackin, A. (2007). Thromboembolic therapies in dogs and cats: an evidence-based approach. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 37(3):579-609.
- Maddison, J. (2013). Hepatoencephalopathy. In R. Washabau, & M. Day, *Canine and feline gastroenterology* (pp. 135-139). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Mathieu, D., Vasile, N., & Grenier, P. (1985). Portal thrombosis: dynamic CT features and course. *Radiology* , 154:737-741.
- Mc Geady, T., Quinn, P., FitzPatrick, E., & Ryan, M. (2006). *Veterinary embryology (1st edition)*. Blackwell Publishing.
- McConnel, J., Sparkes, A., Ladlow, J., Doust, R., & Davies, S. (2006). Ultrasonographic diagnosis of unusual portal vascular abnormalities in two cats. *Journal of Small Animal Practice* , 47, 338-343 .
- Miller, V., & Berland, L. (1985). Pulsed Doppler duplex sonography and CT of portal vein thrombosis. *American Journal of Roentgenology* , 145(1): 73-76.
- Nelson, O., & Andreasen, C. (2003). The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 17, 830-834.
- New, H., & Byers, C. (2011). Pulmonary thromboembolism. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians* , E1- E7.
- Parvey, H., Raval, B., & Sandier, C. (1994). Portal vein thrombosis: imaging findings. *American Journal of Roentgenology* , 162(1):77-81.

- Pavlina, S. (2013). Feline arterial thromboembolism: a terrible fate. *Veterinary Technician* , E1-4.
- Rademacher, N. (2011). Liver. In F. Barr, & L. Gaschen, *BSAVA Manual of canine and feline ultrasonography* (pp. 85-99). British Small Animal Veterinary Association.
- Respass, M., O'Toole, T., Taeymans, O., Rogers, C., Johnston, A., & Webster, C. (2012). Portal vein thrombosis in 33 dogs: 1998 –2011. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 26 (2), 130-137.
- Rogers, C., O'Toole, T., Keating, J., Penninck, D., & Webster, C. (2008). Portal vein thrombosis in cats: 6 cases (2001-2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 22(2):282-287.
- Schaeffer, I., Kirpensteijn, J., Wolvekamp, W., Van den Ingh, T., & Rothuizen, J. (2001). Hepatic arteriovenous fistulae and portal vein hypoplasia in a Labrador retriever. *Journal of Small Animal Practice* , 42, 146-150.
- Schermerhorn, T., Pembleton-Corbett, J., & Kornreich, B. (2004). Pulmonary thromboembolism in cats. *Journal Veterinary Internal Medicine* , 18, 533-535.
- Slauson, D., & Gribble, D. (1971). Thrombosis complicating renal amyloidosis in dogs. *Veterinary Pathology* , 8:352-363.
- Sobhonslidsuk, A., & Reddy, K. (2002). Portal vein thrombosis: A concise review. *The American Journal of Gastroenterology* , 97:535–541.
- Szatmári, V., & Rothuizen, J. (2006). Ultrasonographic identification and characterization of congenital portosystemic shunts and portal hypertensive disorders in dogs and cats. In *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases* (pp. 15-39). Saunders Elsevier.
- Szatmári, V., Rothuizen, J., van den Ingh, T., van Sluijs, F., & Voorhout, G. (2004). Ultrasonographic findings in dogs with hyperammonemia: 90 cases (2000–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 224:717–727.
- Szatmári, V., Sótonyi, P., & Vörös, K. (2001). Normal duplex Doppler waveforms of the major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Veterinary Radiology and Ultrasound* , 42,93-107.
- Szatmári, V., van den Ingh, T., & Rothuizen, J. (2004). Ultrasonographic diagnosis of acquired portosystemic collaterals in six cats. *14 th congress of the European College of Veterinary Internal Medicine- Companion Animals*, (p. 207). Barcelona.
- Valla, D., & Condat, B. (2000). Portal vein thrombosis in adults: Pathophysiology, pathogenesis and management. *Journal of Hepatology* , 32, 865-871.
- van den Ingh, T., Rothuizen, J., & Meyer, H. (1995). Circulatory disorders of the liver in dogs and cats. *Veterinary Quarterly* , 17 (2), 70-76.
- Van Winkle, T., & Bruce, E. (1993). Thrombosis of the portal vein in eleven dogs. *Veterinary Pathology* , 30(1):28-35.
- Vitums, A. (1959). Portal vein in the dog. *Zbl Veterinary Medicine* , 7, 723-741.
- Vitums, A. (1959). Portosystemic communications in the dog. *Acta Anatómica (Basel)* , 39, 271-299.

Weinkle, T., S., C., Randolph, J., Warner, K., Barr, S., & Erb, H. (2005). Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 226(11):1869-1880.

Weiss, D., & Wardrop, K. (2010). *Schalm's veterinary hematology (6th edition)*. Wiley-Blackwell.

Wiinberg, B., Jessen, L., Tarnow, I., & Kristensen, A. (2012). Diagnosis and treatment of platelet hyperactivity in relation to thrombosis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* , 22(1): 42-58.

Willard, M., Bailey, M., Hauptman, J., & Mullaney, T. (1989). Obstructed portal venous flow and portal vein thrombus in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 194:1449-1451.

Zwingenberger, A. (2009). CT diagnosis of portosystemic shunts. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 39(4):783-792.