

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

ADEMILA SOARES FERNANDES REIS

**UTILIZAÇÃO DE PRESÍLHAS DE POLÍMEROS BIOMIMÉTICOS PARA
OCCLUSÃO DE VASOS ANÔMALOS**

CAMPOS DOS GOYTACAZES

2024

ADEMILA SOARES FERNANDES REIS

**UTILIZAÇÃO DE PRESÍLHAS DE POLÍMEROS BIOMIMÉTICOS PARA
OCCLUSÃO DE VASOS ANÔMALOS**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal na área de Concentração de Sanidade Animal.

ORIENTADOR: Prof. Dr. André Lacerda de Abreu Oliveira
COORIENTADOR: Dr. Sérgio Henrique Seabra

CAMPOS DOS GOYTACAZES

FEVEREIRO/2024

ADEMILA SOARES FERNANDES REIS

**UTILIZAÇÃO DE PRESÍLHAS DE POLÍMEROS BIOMIMÉTICOS PARA
OCLUSÃO DE VASOS ANÔMALOS**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal na área de Concentração de Sanidade Animal.

Aprovada em 26 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Paula Gebe Abreu Cabral

Dr. Josias Alves Machado

Coorientador Dr. Sérgio Henrique Seabra

Orientador Dr. André Lacerda de Abreu Oliveira

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, pois sem Ele eu não teria chegado até aqui, e por seus planos e sonhos serem maiores e melhores que os meus, hoje posso me ver realizando tantos feitos. Ao longo desses dois anos, se não fosse Deus em diversos momentos da minha vida, eu teria desistido, mas até aqui Ele me sustentou, por isso, a Ele meu maior agradecimento.

Aos meus pais Roseni e Ademir e ao meu irmão Ademir Filho, que nunca mediram esforços para me incentivar em cada passo que eu dou, e confiaram em mim desde a minha graduação, e vibram e se alegram como se essa vitória fosse também a deles. Isso não tem preço. Amo vocês com tudo que há em mim família.

Ao meu esposo João Pedro, que é meu maior incentivador e, por muita das vezes, acredita mais em mim do que eu mesma. Obrigada por ser meu lugar de paz e por sonhar meus sonhos, como se fossem os seus. Eu te amo para sempre, amor da minha vida.

Agradeço à minha amiga e irmã do coração Bianca Andrade (Bianquinha), por ser uma das minhas maiores incentivadoras, por sempre me jogar para cima e me mostrar que sou capaz de superar os obstáculos. Como sua amizade e seu amor me fizeram bem nesse tempo e todos os outros dias! Obrigada por nunca me deixar sozinha independente de qualquer distância. Te amo muito. Para sempre.

Meu agradecimento também para uma grande amizade que Deus me presenteou através deste trabalho, minha amiga Laura Martins, não tenho palavras para expressar o quanto seu apoio e cumplicidade fizeram total diferença no decorrer deste tempo. Obrigada por tudo.

Agradeço ao meu orientador André Lacerda, que um dia me viu bolsista de universidade aberta e me apresentou uma oportunidade que eu nunca havia cogitado, que me abriu tantas portas, proporcionando muito aprendizado e bagagem que vou levar para a vida inteira. Obrigada por confiar e acreditar que eu era capaz. Você é um incentivador que fez e faz toda a diferença na minha vida. Minha eterna gratidão. É um prazer aprender com você todos os dias.

Agradeço ao meu coorientador Sérgio Seabra, por sempre depositar tanto amor e entusiasmo na pesquisa, faz toda a diferença trabalhar desta forma. Estamos juntos agora para o próximo desafio, o doutorado. Mais uma vez, muito obrigada Professor.

Agradeço a TODOS os amigos que fiz durante esses dois anos nessa instituição, foi por causa de vocês que tudo foi mais leve, e até os dias mais pesados foram amenizados, porque estávamos juntos! Espero levar vocês para vida toda! Vocês moram no meu coração!

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”
Josué 1:9

RESUMO

Os shunts portossistêmicos são comuns na rotina cirúrgica veterinária de pequenos animais. São causados por anomalias nos vasos que comunicam o sangue do sistema portal diretamente à circulação sistêmica, sem percorrer o fígado, para a remoção das toxinas sanguíneas. Se houver um shunt, o fígado é privado de fatores que melhoram seu desenvolvimento (fatores hepatotróficos), o que resulta na falha do fígado em atingir o tamanho normal, causando atrofia hepática e, conseqüentemente, levando à insuficiência hepática. Conseqüentemente, essas substâncias se acumulam na circulação sistêmica e modificam funções importantes do sistema nervoso central, sendo a encefalopatia hepática a maior causadora de sinais clínicos nos pacientes acometidos com desvio portossistêmico. O diagnóstico do shunt portossistêmico é baseado no histórico relatado do paciente, anamnese, e exame físico minucioso, correlacionados aos laudos de exames laboratoriais e de imagem simples e avançados. A identificação do vaso anômalo ocorre por intermédio dos exames de imagem complementares ou em achados trans cirúrgicos. O manejo clínico controla os sinais clínicos relacionados às alterações secundárias do desvio portossistêmico, mas não resolve a diminuição da perfusão hepática, reforçando assim, que apenas o procedimento cirúrgico é curativo. Neste contexto, as técnicas cirúrgicas para os shunts extra-hepáticos envolvem o fechamento do vaso. O uso de ligaduras para este fim não possui bons resultados devido ao desenvolvimento de complicações como hipertensão portal. Diante disso, pode ser feito a diminuição gradativa do shunt, utilizando um constritor ameroide, banda de celofane ou oclusores hidráulicos. O prognóstico após a atenuação do vaso é considerado satisfatório, com baixas complicações pós-operatórias e regressão definitiva do quadro. Com este estudo, buscamos comprovar a eficácia de um anel ameroide composto de um material biomimético produzido a partir de 50% de Poliacido Lático (PLA) e 50% de Poliuretano (TPU), que permite a oclusão gradual do vaso e evita reações colaterais ao processo. A relevância é representada em se estabelecer técnica segura e eficaz dentre as diversas já descritas para o tratamento dos shunts portossistêmicos, visando reduzir custos de importação e obtenção. A metodologia consistirá na realização da implementação do anel biomimético para oclusão de jugulares externas esquerdas de coelhos da espécie (*Oryctolagus Cuniculus*), comparando com a técnica do material já descrito em literatura.

Palavras-Chave: shunts portossistêmicos, vasos anômalos, oclusão vascular, cães, anel ameroide.

ABSTRACT

Portosystemic shunts are common in routine veterinary surgery for small animals. They are caused by abnormalities in the vessels that communicate blood from the portal system directly to the systemic circulation, without circulation to the liver, to remove blood toxins. If there is a shunt, the liver is deprived of factors that improve liver development (hepatotrophic factors), which results in the failure of the liver to reach normal size, causing liver atrophy and consequently leading to liver failure. Consequently, these substances accumulated in the systemic circulation and modified important functions of the central nervous system, with hepatic encephalopathy being the main cause of clinical signs in patients affected by portosystemic shunt. The diagnosis of portosystemic shunt is based on the patient's reported history, anamnesis, thorough physical examination and correlation with reports of simple and advanced laboratory and imaging tests. The identification of the anomalous vessel occurs through complementary imaging exams or transsurgical findings. Clinical management controls the clinical signs related to changes secondary to portosystemic shunting, but does not resolve the increase in liver perfusion, thus reinforcing that only the surgical procedure is curative. In this context, surgical techniques for extrahepatic shunts involve closing the vessel. The use of ligatures for this purpose does not have good results due to the development of complications such as portal hypertension. Therefore, the shunt can be gradually lowered using an ameroid constrictor, cellophane band or hydraulic occluders. The prognosis after vessel attenuation is considered overwhelming, with low postoperative consequences and definitive regression of the condition. With this study we seek to prove the effectiveness of an ameroid ring composed of a biomimetic material produced from 50% Lactic Polyacid (PLA) and 50% Polyurethane (TPU), which allows gradual occlusion of the vessel and avoids parallel reactions to the process. The relevance is represented by establishing a safe and relevant technique among the several already described for the treatment of portosystemic shunts, reducing import and delivery costs. The methodology will consist of implementing a biomimetic ring for occlusion of the external jugular veins of rabbits of the species (*Oryctolagus Cuniculus*), comparing it with the technique of materials already described in the literature.

Keywords: portosystemic shunts, anomalous vessels, vascular occlusion, dogs, ameroid ring.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 FÍGADO	12
2.1.1 VASCULARIZAÇÃO HEPÁTICA	13
2.1.2 FISILOGIA HEPÁTICA	14
2.2 DESVIOS PORTOSSISTÊMICOS	17
2.2.1 FISIOPATOLOGIA DO SHUNT	20
2.2.2 PREVALÊNCIA	21
2.2.3 SINAIS CLÍNICOS	22
2.2.4 DIAGNÓSTICO	24
2.2.4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	24
2.2.4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	25
2.2.4.2.1 EXAMES DE IMAGEM	26
2.2.4.3 DIGNÓSTICO DIFERENCIAL	29
2.2.5 TRATAMENTO	30
2.2.5.1 TRATAMENTO CLÍNICO	30
2.2.5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO	31
2.2.5.2.1 SHUNTS PORTOSSISTÊMICOS INTRAHEPÁTICOS	32
2.2.5.2.2 SHUNTS PORTOSSISTÊMICOS EXTRAHEPÁTICOS	33
2.2.5.2.2.1 LIGADURA	33
2.2.5.2.2.2 OCLUSORES HIDRÁULICOS	34
2.2.5.2.2.3 BANDAGEM DE CELOFANE	34
2.2.5.2.2.4 CONSTRITOR DE ANEL AMEROIDE	35
2.2.5.2.2.5 BIOMATERIAIS PARA IMPRESSÃO 3D	36
2.2.6 PÓS-OPERATÓRIO	37
2.2.7 PROGNÓSTICO	38

3 MATERIAL E MÉTODO	39
3.2 ENSAIOS DE IMPRESSÃO 3D DE ANÉIS BIOMIMÉTICOS	40
3.3 PROTOCOLO ANESTÉSICO	41
3.4 OCLUSÃO VASCULAR	41
3.5 PROTOCOLO ANTIMICROBIANO E ANALGÉSICO	43
3.6 EUTANÁSIA	43
3.7 AVALIAÇÕES ANATOMOFISIOLÓGICAS	43
3.7.1 AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA	43
3.7.2 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA	45
3.7.3 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA	46
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DE DADOS	49
4 RESULTADO E DISCUSSÃO	50
5 CONCLUSÃO	59
6 REFERÊNCIAS	60

LISTA DE ABREVIATURAS

PLA – Políácido Láctico

TPU – Poliuretano

3D – Tridimensional

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

RMA – Ressonância Magnética

UEA – Unidade de Experimentação Animal da Universidade Estadual do Norte Fluminense

UENF – Universidade Estadual do Norte Fluminense

CEUA – Comissão de Ética de Uso Animal

ANOVA – Análise de Variância

HE – Hematoxilina-Eosina

1 INTRODUÇÃO

Os shunts portossistêmicos são comuns na rotina cirúrgica veterinária de pequenos animais. São causados por anomalias nos vasos que comunicam o sangue do sistema portal diretamente à circulação sistêmica sem percorrer o fígado, para a remoção das toxinas sanguíneas. Os vasos anômalos podem ser classificados em intra ou extra-hepáticos, de acordo com a localização envolvendo ou não o parênquima do fígado (BERENT *et al.*, 2009; JOHNSTON, 2018).

Os shunts extra-hepáticos congênitos acontecem com maior frequência em cães do que em gatos (BERENT & TOBIAS, 2009). Cerca de 94% dos desvios extra-hepáticos consistem em: shunt espleno caval, shunt gastrofrênico esquerdo, shunt gastroázigos e os associados à veia ázigos direita (WHITE *et al.*, 2017). Os shunts intra-hepáticos congênitos são mais comuns em cães de raças grandes e, frequentemente, associados aos sintomas mais graves, em decorrência do aumento do aporte sanguíneo que passa pelo fígado (BERENT & TOBIAS, 2009). Os desvios portossistêmicos adquiridos são ocasionados por diversos vasos anômalos, extra-hepáticos e sinuosos, ocasionados por hipertensão na circulação portal (BUSSADORI, 2008).

Dentre os exames fundamentais para o diagnóstico dos shunts, os exames hematológicos, bioquímica sérica e a avaliação hepática através da dosagem de ácidos biliares são de suma importância, comumente indicando alterações hepáticas. Os exames de imagem como a tomografia computadorizada e a ultrassonografia abdominal são essenciais para a detecção e localização do vaso, possibilitando o preciso planejamento cirúrgico. O tratamento clínico é apenas de suporte, sendo o tratamento cirúrgico resolutivo para os desvios portossistêmicos na grande maioria dos casos (NELSON, 2011).

Neste contexto, as técnicas cirúrgicas para os shunts extra-hepáticos envolvem o fechamento do vaso. O uso de ligaduras para este fim não possui bons resultados devido ao desenvolvimento de complicações como hipertensão portal. Diante disso, pode ser feita a diminuição gradativa do shunt, utilizando um constritor ameroide, banda de celofane ou oclusores hidráulicos. O prognóstico após a atenuação do vaso é considerado satisfatório, com baixas complicações pós-operatórias e regressão definitiva do quadro (WALLACE, 2022).

Com este estudo, buscamos comprovar a eficácia de um anel ameroide composto de um material biomimético produzido a partir de 50% de Poliláctico (PLA) e 50% de Poliuretano (TPU), que permite a oclusão gradual do vaso e evita reações colaterais ao processo.

A relevância é representada em se estabelecer uma técnica segura e eficaz dentre as diversas já descritas para o tratamento dos shunts portossistêmicos.

A hipótese é que, com este novo material de impressão 3D, seja desenvolvido com o intuito de ocasionar obstrução vascular tempo dependente do vaso anômalo de forma eficiente, evitando as complicações pós-operatórias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FÍGADO

O fígado é um órgão classificado como a maior glândula do corpo e possui funções endócrinas e exócrinas. As substâncias endócrinas são disponibilizadas na circulação sanguínea e auxiliam a metabolização de proteínas, carboidratos e gordura. A excreta exócrina é a bile, que fica acondicionada e concentrada na vesícula biliar para ser eliminada pelo duodeno, posteriormente. A bile também é responsável pelo metabolismo de certos fármacos metabolizados e possui produtos do metabolismo da hemoglobina. Os produtos eliminados na corrente sanguínea após a digestão do trato gastrointestinal são lançados na circulação sanguínea e percorrem o fígado antes de entrarem na circulação (NELSON, 2011).

A localização hepática compreende a porção torácica interna do abdômen em sua maior extensão do lado direito, e menor do lado esquerdo. A face convexa e/ou diafragmática do fígado fica em íntimo contato ao músculo diafragma, e a face côncava e/ou visceral fica direcionada para os outros órgãos, sendo que nesta, ocorre a marcação pelo hilo hepático, local onde penetram os vasos hepáticos, ductos biliares e a veia porta deixando o fígado imediatamente relacionado à vesícula biliar (KONIG *et al.*, 2017).

Na maioria das espécies, o fígado possui quatro lobos no total, e os lobos direitos e esquerdos estão subdivididos em medial e lateral e o lobo caudado compreende o processo papilar e o processo caudado. De acordo com o crescimento, o fígado projeta impressões em toda a extensão do seu peritônio, e essa adaptação gera depressões causadas pelo contato direto com o formato dos órgãos adjacentes como, por exemplo, o estômago, o duodeno, a porção inicial do pâncreas, e o rim direito, principalmente no polo cranial e por alguns seguimentos intestinais. Pode haver também sucinta impressão esofágica devido ao contato com a margem esquerda dorsal hepática (KONIG *et al.*, 2017).

A face livre do fígado é quase totalmente revestida por membrana serosa. Ele se funde à cápsula fibrosa subjacente que circunda o órgão como um todo. Esse tecido conjuntivo no interior do lóbulo conduz vasos sanguíneos para o órgão. As trabéculas mais finas delimitam o parênquima hepático em incontáveis pequenas unidades: os lóbulos hepáticos. Esses lóbulos são pequenas unidades funcionais visíveis a olho nu do fígado, e são formados de lâminas de hepatócitos que rodeiam as cavidades cheias de sangue, conhecidas como sinusoides hepáticas (KONIG *et al.*, 2017).

2.1.1 VASCULARIZAÇÃO HEPÁTICA

O fígado é um órgão amplamente vascularizado (Figura 1) através da artéria hepática e da veia porta, que penetram na porta hepática na face visceral do órgão. Seu abastecimento nutricional se dá através da artéria hepática, ramo da artéria celíaca, proporcionando, em menor quantidade, suprimento em volume sanguíneo e, em maior quantidade, suporte de oxigênio. Já a veia porta supre grande parte do fluxo sanguíneo, e o remanescente fica para o suprimento de oxigênio. Ambos os vasos se ramificam ao longo dos septos fibrosos juntamente aos tributários do ducto hepático (HAERS *et al.*, 2007).

As artérias hepáticas suprem a demanda de irrigação estrutural do fígado, juntamente à cápsula hepática, os ductos biliares, às paredes dos vasos sanguíneos e à parte nervosa antes de, enfim, percorrerem ligados aos ramos da veia porta através dos sinusoides hepáticos. Desta forma, as células parênquimas têm contato com o sangue misto da veia porta e da artéria hepática, garantindo recebimento de nutrientes de ambas (KONIG *et al.*, 2017).

A via extra-hepática do sistema porta, por intermédio de suas ramificações da veia porta, são: as veias mesentéricas craniais; veias mesentéricas caudais; veia gástrica esplênica; e a veia gastroduodenal; das quais, são responsáveis por coletar sangue de órgãos importantes da cavidade abdominal, tais como: estômago, pâncreas, intestinos, baço. Desse modo, a veia porta transporta até ao fígado cerca de 80% de sangue, conseqüentemente, ricos em nutrientes resultantes dos órgãos aqui já citados. No mesmo momento a artéria hepática fornece os 20% restantes, compostos por sangue oxigenado. Portanto, a passagem do sangue misto proveniente da veia porta e da artéria hepática nos sinusoides hepáticos, garante a nutrição dos hepatócitos, levando ao desempenho efetivo de suas funções. E assim, em condições habituais de homeostase, o sistema porta hepático permite que o fígado exerça suas funções metabólicas, digestivas e desintoxicantes (KONIG *et al.*, 2017).

A introdução do fluxo venoso hepático tem início com uma única veia central no centro de cada lóbulo do fígado. Essa veia retém o sangue misto da artéria hepática e da veia porta nos sinusoides hepáticos em contato com os hepatócitos. As veias adjacentes centrais se unem para formar as veias sublobulares, as quais se fundem umas com as outras para formarem as veias hepáticas. Elas exteriorizam o órgão por sua face diafragmática até dar continuidade na veia cava caudal (HAERS *et al.*, 2007).

A drenagem linfática do fígado ocorre pelos linfonodos portais, os quais se localizam no interior do omento menor, em proximidade ao hilo hepático. O fígado é innervado por nervos simpáticos e parassimpáticos. Ele abriga fibras aferentes e eferentes do tronco vagal ventral e fibras simpáticas do gânglio celíaco (HAERS *et al.*, 2007).

O fígado está intimamente relacionado ao mesentério ventral presente durante o desenvolvimento embrionário, não possui funções de sustentação, mas transporta os vasos sanguíneos, nervos e vasos linfáticos. É dividido em três partes distintas: o ligamento falciforme, um vestígio do mesentério ventral que se prolonga entre o fígado, o diafragma e a parede do corpo ventral, incluindo a veia umbilical durante o desenvolvimento fetal, e é erradicado após o nascimento para formar o ligamento redondo; os ligamentos hepatoduodenal e hepatogástrico, que se prolongam desde a porta do fígado até o duodeno e o estômago, respectivamente. Constituem o omento menor e transportam o ducto biliar para o duodeno e a veia porta, e a artéria hepática para o fígado. Ele também contém as artérias gástricas esquerda e direita onde se fixa à curvatura menor do estômago. A fixação do fígado é alcançada pelos vasos sanguíneos que penetram o órgão e por continuações de suas coberturas serosas e fibrosas no diafragma (KONIG *et al.*, 2017).

A sustentação mecânica hepática é proporcionada pelos ligamentos triangular esquerdo, triangular direito e coronário. O ligamento coronário circunda a veia cava caudal durante sua breve passagem do fígado para o diafragma. Seu contorno é irregular e sua margem eleva os ligamentos triangulares. Os ligamentos triangulares se prolongam entre a parte dorsal do fígado de cada lado e o diafragma (KONIG *et al.*, 2017).

2.1.2 FISILOGIA HEPÁTICA

O fígado tem diferentes funções na manutenção da homeostase do sistema corporal. Tem responsabilidade pelo metabolismo de gorduras, carboidratos e proteínas. Ele faz isso em conjunto com o sistema circulatório, o sistema linfático e o sistema endócrino.

A maioria dos fatores de coagulação também é sintetizada no fígado, assim como os anticoagulantes. Além disso, apresenta papel importante na modificação do sistema imune através do vasto sistema de reserva retículo endotelial, contribuindo também para a saúde do trato gastrointestinal pela produção de bile e síntese de hormônios, como a gastrina. Inclusive, o fígado é um órgão reserva para diversas substâncias, como: vitaminas, gordura, glicogênio e alguns metais como zinco e cobre. O sistema hepático garante ainda a eliminação de metabólicos tóxicos como a amônia, aminoácidos, drogas e toxinas (MAYHEW & WEISSE, 2018).

O metabolismo de proteínas é uma das funções mais importantes do fígado. O fígado produz diversas proteínas, com exceção daquelas sintetizadas pelo sistema imunológico (citadas como gamaglobulinas ou imunoglobulinas). Ele realiza isso transformando aminoácidos em proteínas, sendo a principal delas, a albumina. Outras proteínas corpóreas produzidas incluem alfa, beta, proteínas de coagulação e incontáveis enzimas. Sendo assim, o fígado é responsável por aproximadamente 20% do total de proteínas corporais produzidas. E ainda que exista vasta capacidade de reserva funcional para produção de proteína plasmática pelo fígado, a hipoproteinemia pode ser resultado de falência hepática severa (MAYHEW & WEISSE, 2018).

A albumina é produzida pelo fígado, portanto, casos clínicos de hipoalbuminemia só irão ocorrer quando houver perda de até 80% de massa hepática, tornando-a afuncional e refletindo tal alteração. Quando está em quantidades normais no organismo, a albumina desempenha papel importante na manutenção da pressão de fluido nas artérias e nas veias. Quando ela fica deficiente, esses fluidos extravasam e se acumulam nas cavidades abdominais e torácicas. E esse líquido é denominado ascite quando ocorre na cavidade abdominal e derrame pleural quando ocorre na cavidade torácica. A albumina ainda tem a função de transportar compostos pela circulação sanguínea, sendo alguns deles: cálcio, vitaminas, hormônios, ácidos graxos, medicamentos e bilirrubinas (BERENT & TOBIAS, 2009).

O metabolismo dos carboidratos ocorre com auxílio dos hormônios insulina e glucagon, desse modo, o sistema hepático mantém o nível normal de glicose no sangue. Alterações nos níveis de glicose sanguínea podem ter consequências como insulinomas ou diabetes mellitus. Em condições de homeostase, a glicose armazenada nos hepatócitos é chamada de glicogênio, sendo este utilizado como reservatório por longos períodos de jejum com ingestão mínima ou nula de carboidratos. O fígado também tem capacidade de produzir glicose a partir de proteínas e gorduras. Quando se tem uma condição de anormalidade do funcionamento hepático, o organismo tem dificuldade de regular o nível de glicose sanguínea, levando aos quadros de

hipoglicemia. Sendo assim, a ingestão de calorias é de suma importância no tratamento da mesma (MAYHEW & WEISSE, 2018).

O fígado realiza o metabolismo lipídico através da regulação de gordura na corrente sanguínea. Isso ocorre com a conversão de quantidades excessivas de carboidratos e proteínas em ácidos graxos, responsável pela produção do colesterol. O acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos é denominado de lipidose hepática, doença muito comum nos felinos domésticos (MAYHEW & WEISSE, 2018).

Os fatores de coagulação são produzidos no fígado, com exceção do fator VIII e o fator de Von Villebrand, que são produzidos, principalmente, pelo endotélio vascular. As anormalidades de coagulação podem resultar de deficiências de vitamina K, uma vitamina lipossolúvel que, na ausência da emulsificação gordurosa dietética pelos sais biliares, não é absorvida. É também responsável pela carboxilação dos fatores pró-coagulação dependentes de vitamina K II, VII, IX e X em suas formas ativas. Além disso, é produzida a maioria dos anticoagulantes e agentes fibrinolíticos, clinicamente importantes, como plasminogênio, antitrombina III, α 2-macroglobulina e α 2-antiplasmina. Animais com doença hepatobiliar significativa devem, portanto, possuir exames de coagulação realizados antes de intervenções invasivas (DUFORT & MATROS, 2005).

Devido à capacidade de reserva funcional muito significativa do fígado e o fato de que, muitos fatores de coagulação precisam ser severamente esgotados antes de causarem coagulopatias clinicamente detectáveis, muitos animais com doença hepática significativa podem ainda manter resultados normais no teste de triagem de coagulação e apenas 2% poderiam ter hemorragias espontâneas (BERENT & TOBIAS, 2009; DUFORT & MATROS, 2005; MAYHEW & WEISSE, 2018).

No que corresponde ao sistema reticuloendotelial, o fígado colabora com a maior proporção da função do sistema imunológico do corpo, responsável principalmente pela fagocitose de substâncias endógenas e substâncias exógenas. Células específicas, chamadas células de Kupffer, são macrófagos hepáticos que revestem o interior de todo o fígado. Essas células fazem parte do sistema imunológico que agem eliminando e degradando substâncias trazidas para o fígado pela veia porta. Alguma dessas substâncias podem ser bactérias, toxinas, produtos e nutrientes químicos. Com disfunção hepática ou anomalias vasculares que levam ao sangue portal contornando o fígado, a função do sistema reticuloendotelial hepático pode ser reduzida. Além disso, foi demonstrado que a icterícia pós hepática obstrutiva prejudica a função habitual do sistema reticuloendotelial. Também através de endotoxinas bacterianas, agentes anestésicos e outras drogas. A substância pode não ser removida da corrente sanguínea devido

ao comprometimento da função do sistema reticuloendotelial hepático. Isso pode ocasionar endotoxemia sistêmica sepse ou sensibilidade exacerbada a certos medicamentos (MAYHEW & WEISSE, 2018).

A bile é composta de eletrólitos, colesterol, ácidos biliares, bilirrubina e globulina. Aproximadamente 80% da bilirrubina é produzida como um produto de degradação da hemoglobina, que ocorre durante a destruição natural ou patológica dos eritrócitos pelo sistema reticuloendotelial. O restante é produzido pelo metabolismo de várias proteínas, como a mioglobina. A bilirrubina liga-se à albumina na corrente sanguínea e é transportada para o fígado nesta forma conjugada. É produzida e secretada pelos hepatócitos nos canalículos biliares e armazenada na vesícula biliar. Quando o alimento digerido entra no duodeno, a colecistocinina é liberada das células na superfície da mucosa do intestino delgado, resultando em contração da vesícula biliar e relaxamento do esfíncter de Oddi, facilitando assim a passagem da bile para o duodeno. Os sais biliares atuam para emulsionar as gorduras, auxiliando na sua digestão e absorção. Eles também se ligam às endotoxinas no intestino e impedem sua absorção na circulação portal. No intestino, a bilirrubina é degradada em urobilinogênio por bactérias. O urobilinogênio é convertido em urobilina ou estercobilina e, aproximadamente 90%, é excretado nas fezes. Os 10% restantes são reabsorvidos na circulação portal, transportado para o fígado e reexcretado na bile. Uma pequena parte desse urobilinogênio reabsorvido é excretado na urina. A estercobilina dá às fezes sua característica cor marrom, então, a aparência acólica (branca ou marrom claro) é causada pela diminuição do fluxo da bile (BERENT & TOBIAS, 2009; MAYHEW & WEISSE, 2018).

2.2 DESVIOS PORTOSSISTÊMICOS

Os desvios portossistêmicos podem ser congênitos ou adquiridos. Eles se diferem devido à etiologia congênita se manifestar ainda na fase embrionária, e a forma adquirida surge secundariamente à hipertensão portal levando a uma série de alterações hepáticas e seus prejuízos. Os desvios congênitos comumente levam à presença de um único shunt intra-hepático ou extra-hepático, ao mesmo tempo que, os adquiridos ocorrem geralmente de forma extra-hepática em pequenas ou grandes proporções. Em um animal de companhia sadio, o sangue que sai dos intestinos, baço e pâncreas, entra na veia porta que, então, direciona o sangue para ser devidamente filtrado pelo fígado (TOBIAS KM, 2018). Dessa forma, o fígado metaboliza e desintoxica esse sangue. Se houver um *shunt*, o fígado é privado dos fatores que melhoram seu desenvolvimento (fatores hepatotróficos), o que resulta na falha do fígado em

atingir o tamanho normal, causando atrofia hepática e, conseqüentemente, levando à insuficiência hepática (BERENT & TOBIAS, 2009).

Os *shunts* portossistêmicos são anomalias vasculares patológicas que se estabelecem entre a circulação venosa portal (veia porta e seus ramos tributários) e a circulação sistêmica (veia cava caudal ou veia ázigos), não fazendo a passagem fisiológica pelos sinusoides e parênquima hepático. Podem ocorrer devido à persistência da vascularização fetal ou às alterações durante o desenvolvimento embrionário. Em seu fluxo habitual, o sangue proveniente do estômago, intestino, baço e pâncreas, entram na circulação portal e são perfundidos no fígado através da rede de sinusoides antes de se direcionarem para a veia hepática e, conseqüentemente, a veia cava caudal. O fluxo da veia porta contém nutrientes, hormônios tróficos (intestinal e pancreático), produtos bacterianos e toxinas derivadas do intestino (BERENT & WEISSE, 2010).

Nos cães, o desvio portossistêmico congênito deriva de falhas embriológicas no desenvolvimento dos sistemas venosos vitelínico e cardinal. E desvios portossistêmicos adquiridos derivam da recanalização de conexões vasculares embriológicas vestigiais pré-existentes entre sistemas cava e portal como uma consequência de hipertensão portal (RADINSKY, 2013; RICCIARDI, 2017). Os *shunts* adquiridos são usualmente múltiplos, tortuosos e extra-hepáticos, e são, frequentemente, encontrados próximos aos rins. Porém, as conexões podem ocorrer com vasos gonadais, torácicos internos ou outros vasos tributários do sistema venoso de drenagem. As causas mais comuns para os *shunts* adquiridos são: cirrose hepática, hipertensão portal não cirrótica, mal formação arteriovenosa hepática e hipoplasia venosa portal. Os gatos quase sempre apresentam *shunts* extra-hepáticos, sendo o gástrico esquerdo o mais comum (BERENT & TOBIAS, 2009).

Cerca de 33% dos desvios portossistêmicos congênitos são intra-hepáticos em cães e gatos. Os extra-hepáticos únicos são vistos em até 75% dos cães e gatos e, de acordo com a literatura, os *shunts* extra-hepáticos em cães consistem em: *shunt* esplenocaval, *shunt* gastrofrênico esquerdo, *shunt* gastroázigos, e aqueles associados à veia gástrica direita, com a localização mais encontrada sendo a portocaval (Figura 1). Os vasos anômalos intra-hepáticos são encontrados, em sua grande maioria, em cães de raças maiores, enquanto os extra-hepáticos são vistos em raças menores (BERENT & TOBIAS, 2009). Alguns desvios como porto-ázigos ou porto-frênico podem ser associados aos sinais clínicos menos graves pela possibilidade de compressão intermitente pelo diafragma ou dilatação estomacal. Cães com desvios intra-hepáticos geralmente têm o maior volume de sangue portal divergido pelo *shunt*, resultando em sinais clínicos mais severos em uma idade mais jovem (RADINSKY, 2013).

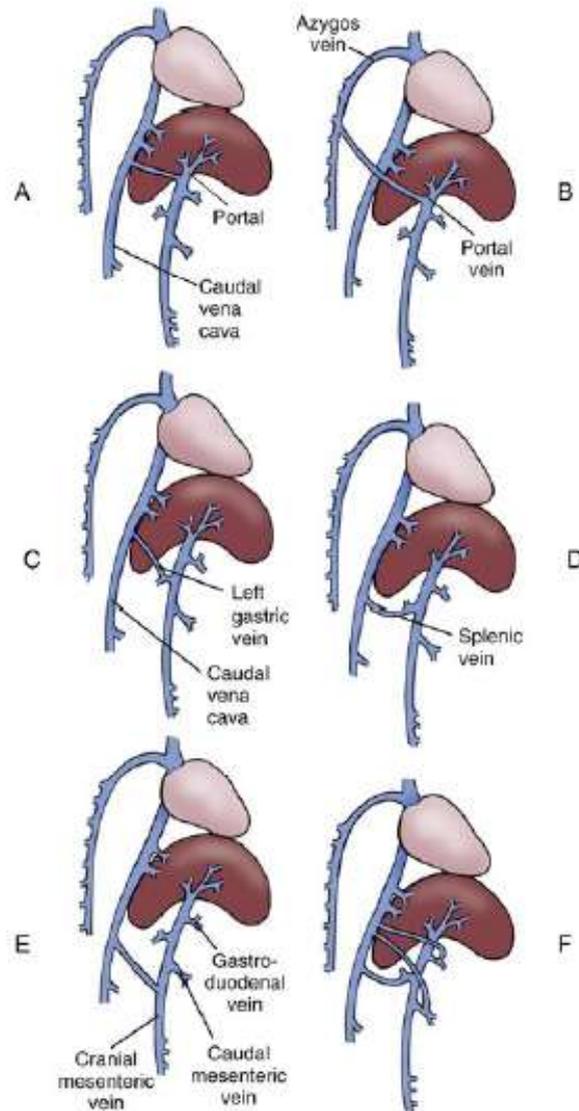


Figura 1 - Desvios portossistêmicos descritos em cães e gatos. A: Veia porta a veia cava caudal. B: Veia porta a veia ázigos. C: Veia gástrica esquerda a veia cava caudal. D: Veia esplênica a veia cava caudal. E: Veia gástrica esquerda, mesentérica cranial, mesentérica caudal ou veia gastroduodenal a veia cava caudal. F: Combinações das veias anteriores (BERENT & TOBIAS, 2018).

A hipoplasia venosa portal pode ocorrer de maneira isolada ou em associação ao *shunt* portossistêmico e com ou sem a presença de hipertensão portal associada. Tem sido preconizado que a displasia microvascular e a hipoplasia portal podem representar as veias vitelinas embrionárias, resultando em desvio direto do sangue das veias portais para as veias centrais e, finalmente, para a circulação sistêmica, resultando em desvios microvasculares. Pacientes indicando tais alterações podem apresentar sinais clínicos e alterações histológicas similares aos desvios portossistêmicos, entretanto, podem ser menos graves e demonstrar, após um período de vida maior, um bom prognóstico a longo prazo apenas com tratamento clínico. As raças mais acometidas são o Cairn Terrier e o Yorkshire Terrier (BERENT & TOBIAS, 2009; RADINSKY, 2013).

A malformação hepática arteriovenosa é uma condição rara em que um ramo da artéria hepática se comunica diretamente com a veia porta por múltiplos desvios vasculares aberrantes no fígado. Isso cria um sistema de alta pressão, resultando em fluxo sanguíneo hepatofugal e arterialização portal, em decorrência da hipertensão portal excessiva, os *shunts* portossistêmicos extra-hepáticos são formados para descomprimir o sistema portal (BERENT & TOBIAS, 2009; RADINSKY, 2013).

2.2.1 FISIOPATOLOGIA DO SHUNT

A presença dos desvios portossistêmicos permitem que incontáveis substâncias que, fisiologicamente seriam metabolizadas e/ou excretadas pelo fígado, sofram desvio da circulação venosa portal para o sistema venoso sistêmico. O fígado funcional e saudável atua como um catalizador de diversas substâncias neurotóxicas que são absorvidas através da barreira do trato gastrointestinal. Se, porventura, a função hepática está prejudicada, ou há existência de anomalias vasculares, o sistema hepático não consegue realizar adequadamente suas funções metabólicas e a remoção de substâncias tóxicas na circulação sanguínea. Consequentemente, essas substâncias se acumulam na circulação sistêmica e modificam funções importantes do sistema nervoso central, sendo a encefalopatia hepática a maior causadora de sinais clínicos nos pacientes acometidos com *shunt* portossistêmico (BERENT & TOBIAS, 2018).

Os compostos tóxicos mais frequentemente encontrados na circulação sanguínea em decorrência dos desvios portossistêmicos são: amônia, benzodiazepínicos endógenos, ácido gama-aminobutírico (GABA), e glutamina. Podem se comportar como falsos neurotransmissores e o aumento da concentração de tais compostos na corrente sanguínea demonstra comprometimento do funcionamento hepático (RADINSKY, 2013). As citadas substâncias tóxicas têm ação sinérgica e potencial para o desencadeamento de encefalopatia hepática. Essas substâncias impossibilitam as funções dos neurônios, depressão da atividade elétrica e interferência com o metabolismo oxidativo, dentre outros prejuízos. Esses efeitos associados à permeabilidade da barreira hematoencefálica observada na encefalopatia hepática, causam o comprometimento da função cerebral (JALAN *et al.*, 2003; BERENT & TOBIAS, 2009).

A ocorrência de encefalopatia hepática foi associada à constipação, azotemia, uso de medicamentos sedativos ou anestésicos, DL-metionina, sangramento gastrointestinal, hipocalcemia, alcalose, hipovolemia, hipóxia, hipoglicemia, refeições ricas em proteínas,

infecção e transfusão com hemácias armazenadas. Entretanto, também é considerada uma síndrome neurológica que pode ser revertida, pois a sua manifestação ocorre em decorrência da perda de até 70% da função do fígado (BERENT & TOBIAS, 2018).

A fisiopatologia da encefalopatia hepática ainda é considerada de causa desconhecida, mas acredita-se que a exposição do córtex cerebral às toxinas citadas anteriormente, se acumulam na circulação sistêmica, principalmente a amônia. Em situações de homeostase do organismo, essa amônia é produzida no intestino grosso pela degradação bacteriana de ureia, aminoácidos, aminas e purinas, é transportada pelo sistema porta para o fígado onde deveria ser transformada em ureia e glutamina para, posteriormente, serem excretadas pelas vias renais. Nos casos de *shunt* portossistêmico, a eliminação da amônia não ocorre de forma efetiva, levando ao aumento dos níveis séricos de amônia na circulação sanguínea, esse acúmulo pode levar a edema cerebral e, conseqüentemente, à encefalopatia hepática (JALAN *et al.*, 2003).

Já o GABA, neurotransmissor inibitório produzido por bactérias entéricas e, habitualmente, metabolizado no fígado, também apresenta receptores com locais de ligação para barbitúricos, benzodiazepínicos e substâncias similares aos benzodiazepínicos: os ligantes (JALAN *et al.*, 2003). Quando os receptores benzodiazepínicos endógenos se ligam ao complexo de receptores GABA, pode ocorrer depressão do sistema nervoso central e estes ligantes estão em elevadas concentrações na circulação sanguínea em cães com SP (BERENT & TOBIAS, 2009).

Os distúrbios de coagulação que determinam a falência hepática são multifatoriais e dependem da integração entre a coagulação, a anticoagulação e os sistemas fibrinolíticos. As hemorragias espontâneas são incomuns, mas as complicações podem ser induzidas quando associadas às úlceras gastrointestinais, drogas anticoagulantes concomitantes, procedimentos invasivos, como cirurgia, aspiração ou biópsia. As causas de coagulopatia com falência hepática incluem diminuição da síntese dos fatores (II, V, IX, XII), aumento do uso de fatores, demonstrado pelo aumento de atividade do fator VIII, aumento da fibrinólise e liberação de tromboplastina, síntese anormal de coagulantes (disfibrinogenemia), diminuição da contagem e função plaquetária, deficiência de vitamina K1 e aumento da produção de anticoagulantes (BERENT & TOBIAS, 2009; KELLEY *et al.*, 2013).

2.2.2 PREVALÊNCIA

Os cães com maior incidência dos desvios portossistêmicos extra-hepáticos congênitos são os de raça. Os *shunts* únicos são geralmente congênitos e, frequentemente, observados em

pacientes jovens entre dois e três anos de idade, entretanto, cães com mais de 10 anos de idade também já foram diagnosticados. Os *shunts* extra-hepáticos são mais diagnosticados na rotina de raças pequenas e miniaturas como o Yorkshire Terrier, Maltês, Lhasa Apso, Schnauzer miniatura, Poodle, Bichon Frise, Jack Russel Terrier, Shih Tzu e Pequinês (BELLUMORI *et al.*, 2013). São hereditários, principalmente, no Yorkshire Terrier e no Maltês, mas podem apresentar hereditariedade em outras raças (O'LEARY *et al.*, 2014). Os *shunts* intra-hepáticos são mais comuns em cães de raças grandes como Pastor Alemão, Golden Retriever, Doberman, Labrador Retriever e Samoeda (KROTSCHHECK, 2007). Não foram descritas predisposições de gênero para essas anomalias na espécie canina.

Os *shunts* múltiplos adquiridos são, frequentemente, diagnosticados em animais entre um e sete anos de idade, e os desvios porto-sistêmicos adquiridos ocorrem secundários à fibrose hepato-portal ou doença infiltrativa que tem sido retratada em cães jovens de quatro meses de idade. As raças mais afetadas são Pastor Alemão, Doberman, Cocker Spaniel, embora todas as raças possam ser afetadas (BERENT & TOBIAS, 2009; WINKLER *et al.*, 2003).

2.2.3 SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos variam de gravidade a partir da localização do *shunt* e do volume de sangue portal desviado (BERENT E TOBIAS, 2009). As manifestações clínicas observadas podem ser de origem gastrointestinal e urinária, mas a maior parte dos sinais clínicos surgem de origem neurológica a partir do desenvolvimento de encefalopatia hepática. O quadro clínico, na maior parte dos casos, é variável de animal para animal e resulta da combinação de diversos sinais clínicos de origem neurológica, gastrointestinal e urinário (NELSON; NELSON, 2011).

Os históricos apresentados pelos animais acometidos com desvios portossistêmicos variam consideravelmente. Os animais acometidos são normalmente observados com sensibilidade anestésica, inanição, diminuída estatura corporal e/ou perda de peso. Outras anormalidades são observadas no comportamento devido às alterações neurológicas, como ataxia, convulsões, cegueira, *head pressing*. Outros sinais mais comuns e inespecíficos podem incluir anorexia, depressão, alterações do trato gastrointestinal (vômito, diarreia, constipação), sialorreia intensa, polidipsia ou poliúria e mudanças de comportamento (BERENT & TOBIAS, 2009).

Alguns pacientes são encaminhados para avaliação por apresentarem disfunções do trato urinário, como hematúria, disúria, polaciúria, estrangúria e obstrução uretral associada aos urólitos de urato. Em decorrência da diminuição da produção de ureia, a excreção renal da

amônia é aumentada e o metabolismo do ácido úrico diminuído, e a formação de cálculos de urato de amônio é comum, podendo ser associada à infecção urinária bacteriana (BERENT & TOBIAS, 2009).

O desenvolvimento de encefalopatia hepática está associado ao aparecimento de sinais neurológicos aparentes. As manifestações clínicas deste são reversíveis na maioria dos casos e a gravidade varia de acordo com a estágio da doença. Sinais de encefalopatia hepática podem variar desde extremamente leves, difíceis de identificar como uma anormalidade significativa (letargia e lentidão), até mudanças severas (ataxia, fraqueza, estupor, bater de cabeça, andar em círculos, convulsões e coma). Esses sinais podem ser constantes ou intermitentes e, em algumas situações, pioram após a alimentação, especialmente em casos de dieta com alto teor de proteína de origem animal (RADINSKY, 2013).

A encefalopatia hepática pode complicar após hemorragia gastrointestinal causada por parasitas ou ulcerações. Os sinais neurológicos na maioria dos casos estão presentes nos cães acometidos, quando em menos da metade dos casos apresentam sinais do trato urinário. Pacientes assintomáticos são diagnosticados quando apresentam microhepatia e hipoalbuminemia descobertas enquanto são avaliados em exames de rotina (CHOI *et al.*, 2013).

A ascite é uma alteração clínica comumente observada em pacientes com *shunt* portossistêmico congênito e/ou hipoalbuminemia importante devido à hipertensão adjacente. As alterações hepáticas nos hepatócitos acarretam a diminuição da produção de albumina e outras proteínas, levando ao declínio das concentrações na circulação dessas proteínas e, conseqüentemente, a diminuição da pressão oncótica. Portanto, nos quadros de hipoproteinemia grave é comum se o animal tiver uma enteropatia de proteínas concomitante, que pode ser associada à ulceração/sangramento do trato gastrointestinal ou doença inflamatória intestinal (BERENT & WEISSE, 2010; BERENT & TOBIAS, 2009).

Estudos clínicos demonstram que, em pacientes com sinais clínicos ausentes ou leves, os desvios portossistêmicos são considerados com base nas anormalidades detectadas nos exames pré-operatórios para cirurgias eletivas. Em outros animais, os sinais clínicos podem se manifestar com idade mais avançada e serem associados às outras condições progressivas ou adquiridas. Os sinais clínicos característicos são mais comuns em cães com *shunts* portocavais (88%) do que com *shunts* porto-ázigos (58%). Além disso, os vasos anômalos inseridos caudalmente ao fígado demonstraram mais sinais clínicos (91%) do que aqueles inseridos próximos ao diafragma e craniais ao fígado (67%), como visto nos *shunts* porto-ázigos e portofrênico (FUKUSHIMA *et al.*, 2014).

2.2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do *shunt* portossistêmico é baseado no histórico relatado do paciente, anamnese, exame físico minucioso e correlacionando aos laudos de exames laboratoriais e de imagem simples e avançadas. A identificação do vaso anômalo ocorre por intermédio dos exames de imagem complementares ou em achados transcirúrgicos (KONSTANTINIDIS *et al.*, 2023).

2.2.4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os exames laboratoriais incluem hematologia, bioquímica sérica e análise urinária. Os animais acometidos podem ter diversas anormalidades ou não demonstrar alterações laboratoriais. As alterações hematológicas podem incluir microcitose com eritrocitose normocrômica, anemia leve não regenerativa, células alvo ou poiquilocitose. A baixa concentração de ferro pode ser a causa da microcitose em cães com desvio portossistêmico congênito (FROWDE *et al.*, 2014).

Os testes bioquímicos revelam redução nas concentrações de albumina sérica, colesterol e ureia. A baixa concentração de ureia resulta da redução de conversão de amônia em ureia no ciclo hepático da ureia, mas a poliúria e a polidipsia vista em muitos pacientes acometidos pode contribuir (RADLINSKY, 2013; FOSSUM, 2008). A baixa concentração de albumina sérica também pode ser encontrada, todavia, alguns animais podem apresentar níveis normais de albumina. A hipocolesterolemia é normalmente vista associada à hipoalbuminemia (TAMS, 2003).

Aumento moderado ou marcante nas enzimas hepáticas alanina aminotransferase sérica, aspartato aminotransferase, e fosfatase alcalina. A concentração de manganês pode estar elevada em cães com desvios portossistêmicos, pois esse elemento é normalmente excretado via conjugação hepática e pode ser implicado na encefalopatia hepática. A bilirrubina sérica geralmente é normal (RADLINSKY, 2013). A hipoglicemia é rara e os tempos de coagulação são geralmente normais. A densidade urinária pode estar baixa ou ocorre a cristalúria com cristais de biurato. Se houver litíase por urato pode haver hematúria, piúria e proteinúria (RADLINSKY, 2013).

Os ácidos biliares são mensurados para avaliação da função hepática, a mensuração é realizada pré e pós prandial, pois cerca de 20% dos cães acometidos pelos *shunts* apresentam uma elevação dos ácidos biliares no período pós prandial, porém, nem sempre manifestarão

sinais clínicos importantes. Podem ter baixo nível de proteína C, o que ocorre também em doenças hepatobiliares (BERENT & TOBIAS, 2009). A hiperamonemia é muito específica para insuficiência hepática, mas sua mensuração simples não é sensível, mesmo em encefalopatia hepática. Por isso, deve ser medida depois de seis a oito horas pós prandial, e processada logo após a colheita (RADINSKY, 2013).

Ocasionalmente, o diagnóstico de *shunts* extra-hepáticos acontece durante a laparotomia exploratória se o veterinário for familiarizado com a anatomia abdominal. A maioria dos vasos anômalos extra-hepáticos termina na veia cava caudal, cranial à veia renal junto ao forame epiploico. Porém, podem acompanhar a curvatura menor do estômago e terminar na veia frênica ou veia hepática esquerda cranial ao fígado. Os desvios porto-ázigos, geralmente, são localizados na altura do diafragma ao nível do hiato aórtico. É raro um segundo vaso anômalo, além das regiões citadas, num mesmo animal. Já os intra-hepáticos são mais difíceis de serem detectados durante uma cirurgia exploratória (BERENT & TOBIAS, 2009).

2.2.4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Para diagnóstico definitivo dos *shunts* são necessários exames de imagem específicos, tais como: ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada, cintilografia, angiografia e ressonância magnética. O histórico clínico compatível com o desvio portossistêmico, em associação às outras alterações observadas ao exame físico do paciente (inanição, fígado não localizado na palpação abdominal, rins protuberantes, criptorquidismo, sopro audível em ausculta cardíaca, alterações neurológicas), são capazes de aumentar ainda mais a suspeita. Sabendo disso, é imprescindível a realização de exames laboratoriais e imagiológicos para obter um diagnóstico definitivo (SANTOS *et al.*, 2019)

Através de uma ultrassonografia abdominal com auxílio de *doppler*, poderemos observar a diminuição do número de vasos hepáticos e venosos portais, atrofia hepática e vasos anômalos. Isso torna os desvios extra-hepáticos mais difíceis de serem localizados, devido ao tamanho dos pacientes, à variabilidade na localização do *shunt* e à presença de gás no trato gastrointestinal. Com o auxílio da angiografia na tomografia, a observação é facilitada e possibilita a obtenção de informações importantes sobre a localização do *shunt* na anatomia abdominal (KONSTANTINIDIS *et al.*, 2023).

2.2.4.2.1 EXAMES DE IMAGEM

O método diagnóstico de ultrassonografia abdominal com *doppler* é uma forma simples, de baixo custo, não invasiva e muito eficiente para diagnosticar os desvios portossistêmicos. A sensibilidade e a especificidade demonstrada variam de 80% até 100%, e o seu aumento se dá com a utilização de *doppler* (Figura 2), concomitantemente, fornecendo a possibilidade de determinar a posição exata e a morfologia do vaso anômalo. Vale ressaltar que a experiência do ultrassonografista é imprescindível para a realização do diagnóstico de maneira correta e para a diminuição dos falsos-negativos (SANTILLI *et al.*, 2003).

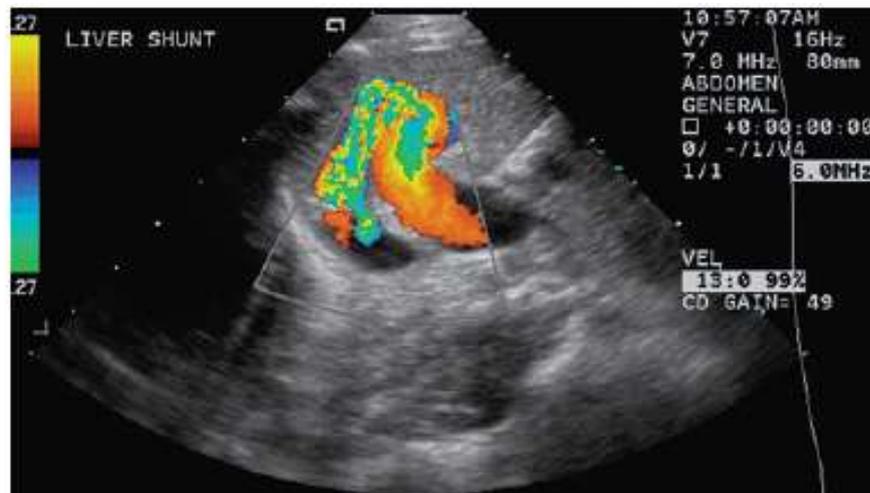


Figura 2 - Imagem ultrassonográfica com *Doppler* demonstrando um grande e tortuoso desvio portossistêmico intra-hepático (RADLINSKY, 2013).

Os achados ultrassonográficos comuns em animais com desvios portossistêmicos incluem a diminuição do número de veias hepáticas e portais, o fígado subjetivamente menor e a presença de um vaso anômalo (SZATMARI *et al.*, 2004). Os *shunts* extra-hepáticos são mais difíceis de diagnosticar, através de ultrassonografia, do que os intra-hepáticos, devido ao pequeno tamanho do paciente, tamanho do vaso, localização variável, presença de gás no intestino e pulmões obscurecendo a imagem, além da atividade do paciente durante o exame (SANTILLI *et al.*, 2003). A avaliação ultrassonográfica também permite a visualização de todo o abdômen, incluindo o trato urinário para diagnosticar a presença de possíveis urólitos de urato de amônio, bem comuns, secundariamente, a esta alteração. Para um diagnóstico preciso na imagem ultrassonográfica é necessário ter a suspeita clínica bem estabelecida, já que a localização do desvio portossistêmico tem necessidade de avaliação minuciosa das estruturas vasculares do abdômen (SZATMARI *et al.*, 2004).

A angiografia por tomografia computadorizada (Figura 3) é um procedimento minimamente invasivo e rápido. Este método permite diagnosticar desvios portossistêmicos extra-hepáticos múltiplos e simples, além de desvios portossistêmicos intra-hepáticos. Esse meio diagnóstico é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de distúrbios vasculares associados ao fígado. As reconstruções tridimensionais permitem compreender com maiores detalhes a anatomia, auxiliando no planejamento cirúrgico e identificando os desvios portossistêmicos. Isso ocorre por meio de aplicação de contraste durante uma injeção venosa periférica única, tornando possível a obtenção de imagens de todos os tributários portais e ramos a serem preenchidos (ZWINGENBERGER *et al.*, 2014).

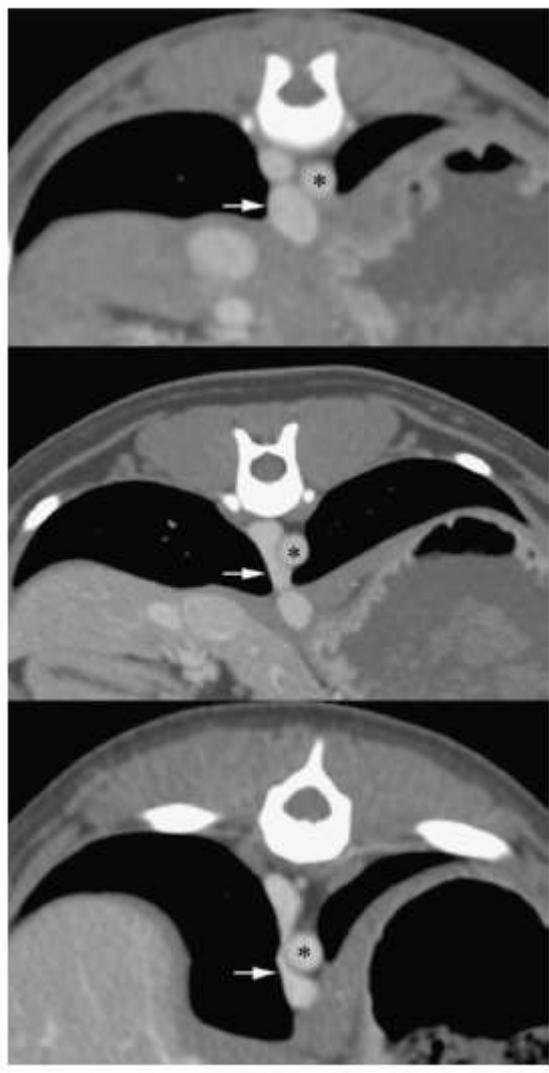


Figura 3 - Imagens de uma tomografia computadorizada. Imagens transversais de três cães com derivação espleno ázigos. O desvio portossistêmico é indicado por uma seta, e a aorta é indicada por asterisco (NELSON, 2011).

A portografia mesentérica é mais uma opção diagnóstica, que era realizada com uma certa frequência para diagnosticar os vasos aberrantes antes da introdução de técnicas menos invasivas. Essa modalidade diagnóstica é altamente invasiva por ser intraoperatória, uma laparotomia, mas é considerada sensível para detecção dos desvios. Outro benefício da portovenografia é a oportunidade de medir as pressões venosas portais, auxiliando o cirurgião na tomada de decisão. A principal limitação da portografia mesentérica é sua natureza invasiva, além dos altos custos e exposição da equipe cirúrgica à radiação (JOHNSTON *et al.*, 2018).

A ressonância magnética (Figura 4) com angiografia (RMA) é também utilizada como técnica diagnóstica para os desvios portossistêmicos, sendo assim, considerada padrão ouro para detecção de vasos anômalos. A angiografia por ressonância magnética fornece imagens tridimensionais do *shunt* com riqueza de detalhes, facilitando a identificação do vaso anômalo. Outra opção também encontrada seria a modalidade 3D (Figura 5), onde a posição anatômica exata do vaso é prontamente evidenciada pela ressonância. Porém, nesse exame, a dificuldade encontrada é a demora e o alto custo. A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de um único *shunt* são altas através desse meio diagnóstico. Embora seja uma modalidade promissora para diagnóstico, a angiotomografia fornece detalhes semelhantes, além de poder ser realizada mais rapidamente e com custo financeiro mais baixo, não desmerecendo a qualidade superior da ressonância magnética (BERENT & TOBIAS, 2009).

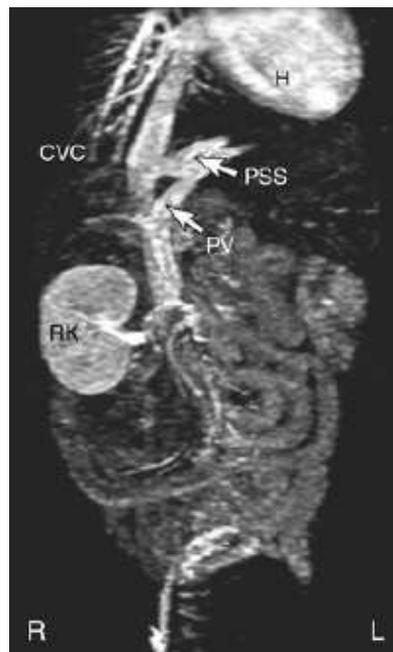


Figura 4 - Imagem de uma angiografia por ressonância magnética de um cão jovem com *shunt* portossistêmico intra-hepático (PSS). O contraste da veia caudal cava (CVC), está se comunicando com a veia porta (PV) através do desvio porto-sistêmico (BERENT & TOBIAS, 2009).

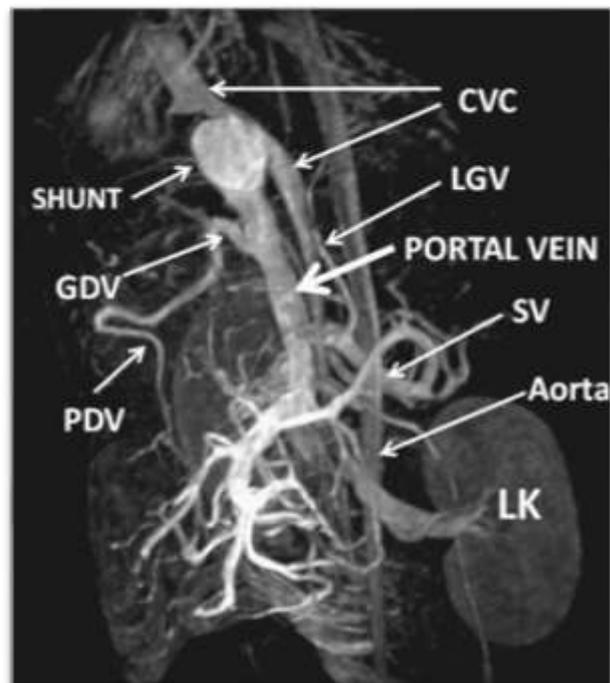


Figura 5 - Imagem de uma angiografia por ressonância magnética 3D de um cão com *shunt* portocaval intra-hepático. (CVC - veia cava caudal), (LK - rim esquerdo), (LGV - veia gástrica esquerda), (PDV - veia pancreaticoduodenal), (GDV - veia gastroduodenal), (SV - veia esplênica) (MAI & WEISSE, 2011).

2.2.4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algumas condições causam sinais que podem ser confundidos com os sintomas apresentados em pacientes com desvios portossistêmicos. O *shunt* congênito deve ser diferenciado de outras doenças que causam insuficiência hepática (cirrose), alterações neurológicas (hidrocefalia, epilepsia idiopática, meningoencefalite infecciosa ou inflamatória), hipoglicemia em raças miniaturas. As ultrassonografias abdominais para visualização de microhepatia e os testes de função hepática, como ácidos biliares pré e pós prandiais, indicam o painel de exames para o *shunt* portossistêmico (RADLINSKY, 2013).

Com resultados normais em tais exames, é menos provável, mas ainda sem descartar o desvio, desse modo, outras doenças devem ser consideradas. A malformação arteriovenosa pode ocorrer em animais de grande porte, podendo ser um diagnóstico diferencial, devido a um desenvolvimento anormal da vasculatura hepática. As alterações hemodinâmicas levam à consequência de uma hipertensão portal e aos desvios portossistêmicos adquiridos (RADLINSKY, 2013).

2.2.5 TRATAMENTO

2.2.5.1 TRATAMENTO CLÍNICO

O manejo clínico controla os sinais clínicos relacionados às alterações secundárias no desvio portossistêmico, mas não resolve a diminuição da perfusão hepática, reforçando assim, que apenas o procedimento cirúrgico é curativo. Por isso, o tratamento clínico é recomendado para a estabilização do paciente, antes de qualquer cirurgia de correção. A terapia medicamentosa tem como objetivo identificar e corrigir os fatores predisponentes ao estado mais agravante da doença - a encefalopatia hepática, como: a diminuição da absorção de toxinas produzidas pelas bactérias intestinais; redução da interação entre as bactérias entéricas e as substâncias nitrogenadas; evitando o uso de drogas que levem à encefalopatia e, possivelmente, reduzir os danos oxidativos aos hepatócitos que, por muitas vezes, pode ser irreversível. O ácido ursodesoxicólico é um importante aliado na proteção das membranas dos hepatócitos, juntamente com S-adenosil-L-metionina e a Silimarina (GREENHALGH *et al.*, 2010; RADINSKY, 2013).

Fatores que podem predispor à encefalopatia incluem alimentos ricos em proteínas, infecções bacterianas (trato urinário), sangramento gastrointestinal, terapia medicamentosa não indicada, anormalidades eletrolíticas e acidobásicas (especialmente a alcalose). O tratamento instituído para esse quadro neurológico inclui fluidoterapia (0,9% de cloreto de sódio), e suplementação de potássio, se necessário, devido aos distúrbios acidobásicos (RADINSKY, 2013).

A terapia com anticonvulsivantes também é adotada em alguns casos mais graves onde o paciente apresenta crises neurológicas. Geralmente o uso de benzodiazepínicos é adotado nesses momentos, mas deve-se sempre pensar na sobrecarga hepática. O uso do Levetiracetam (20 mg/kg IV ou VO, a cada 8 horas) pode ser empregado, e tem vantagem de ação rápida e excreção renal. Em alguns casos de mais difícil controle, o Fenobarbital também pode ser utilizado (4 mg/kg IV, a cada 3 - 6 horas em até quatro doses), evitando o uso prolongado para impedir danos maiores ao fígado. Em alguns casos, pode ser adotada a utilização de Propofol, brometo de potássio e Zonisamida para as convulsões (GREENHALGH *et al.*, 2010).

Outra terapia que é coadjuvante nesse tratamento é o uso de Lactulose, um dissacarídeo sintético que age acidificando o conteúdo do cólon e retém os íons de amônia no lúmen. Além disso, é um catártico osmótico que reduz o trânsito intestinal e diminui a produção e retenção de amônia. A Lactulose pode ser administrada por via oral ou por via retal através de enema.

Os efeitos colaterais da administração de Lactulose incluem anorexia, vômito, diarreia, perda gastrointestinal de potássio e água, levando à desidratação (BERENT, 2009).

Os antibióticos mais utilizados são o Metronidazol, Ampicilina e a Neomicina, sendo administrados com intuito de reduzir a flora bacteriana entérica responsável pela produção de diversas toxinas, como a amônia, que podem levar aos distúrbios neurológicos dependendo de sua concentração na corrente sanguínea. O Metronidazol ou ampicilina (oral e parenteral) também reduzem a concentração intestinal de amônia (BERENT, 2009; JOHNSTON, 2018).

A dieta deve ser alterada para uma dieta com alta digestibilidade, em que a fonte primária de calorias seja o carboidrato e consiga suprir os requerimentos dos ácidos graxos essenciais, manter a palatabilidade, restringir os componentes que podem levar à encefalopatia, como o manganês, e suplementar com aqueles que melhoram o ciclo da ureia ou função hepática, como o zinco e a vitamina E, respectivamente. A restrição moderada de proteína deve ser mantida em 18% a 22% para cães. Em um estudo, avaliando dietas com baixos teores de proteínas de origem animal e da soja, houve melhora significativa nas avaliações de encefalopatia hepática, e os pacientes alimentados com a proteína de soja obtiveram resultados melhores nas concentrações plasmáticas de amônia e nos parâmetros de coagulação quando comparados aos alimentos com restrição de proteína, à base de proteína animal (BERENT & TOBIAS, 2018).

Pacientes em coma por alterações hepáticas devem receber tratamento rápido e emergencial, nada deve ser feito por via oral até que ele esteja alerta e seguro para engolir, utilizando enemas com água aquecida e retenção de enemas com neomicina e Lactulose. As anormalidades acidobásicas, eletrolíticas e a hipoglicemia devem ser identificadas e corrigidas. Alterações neurológicas, como convulsões, apresentam melhor resposta ao uso de fenobarbital e o Diazepam é descrito como não efetivo em casos de encefalopatia hepática canina (GREENHALGH *et al.*, 2010).

2.2.5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

As opções cirúrgicas de atenuação do *shunt* extra-hepático evoluíram nos últimos 15 anos, com um aumento em popularidade de dispositivos de oclusão gradual, como o constritor ameroide e as bandas de celofane (WALLACE, 2022). As vantagens desses dispositivos incluem o fechamento gradual do vaso anômalo permitindo que o sistema portal tenha tempo para se adaptar ao aumento do fluxo sanguíneo, à diminuição da necessidade de medir as

pressões portal no intraoperatório e, em teoria, à diminuição do risco de hipertensão portal e complicações pós-operatórias agudas (BERENT & TOBIAS, 2018; WALLACE, 2022).

2.2.5.2.1 SHUNTS PORTOSSISTÊMICOS INTRAHEPÁTICOS

A correção dos desvios intra-hepáticos é considerada desafiadora devido a sua difícil localização. Eventualmente, o *shunt* pode ser encontrado através da palpação em um dos lobos hepáticos, e outra opção seria vê-lo adentrando a veia cava caudal caso não esteja completamente circundado pelo parênquima hepático. O desvio intra-hepático pode ser classificado de acordo com sua localização em: central, esquerda ou direita (Figura 6). A maioria dos desvios é à esquerda e central (RADLINSK, 2013).

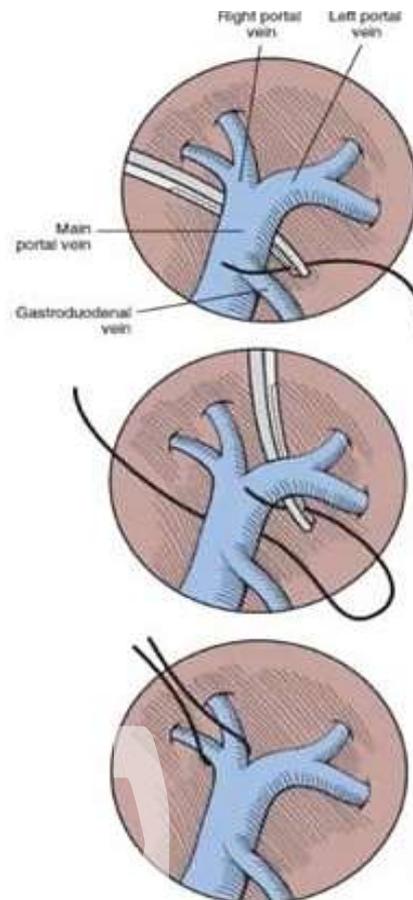


Figura 6 - Ilustração mostrando isolamento e ligadura do desvio portossistêmico intra-hepático localizado à direita (RADLINSK, 2013).

No entanto, a atenuação minimamente invasiva tornou-se mais comum nos desvios intra-hepáticos. A técnica de embolização percutânea com espiral transvenosa (Figura 7) envolve a colocação de um Stent Vascular na veia cava caudal com espirais trombogênicas

introduzida no vaso anômalo, permitindo a oclusão gradual através da formação de coágulos (WALLACE *et al.*, 2022).



Figura 7 - Imagem fluoroscópica da embolização percutânea transvenosa com espiral de um desvio portossistêmico intrahepático. O Stent Vascular está presente na veia cava caudal com espirais trombogênicas colocadas dentro do vaso anômalo (WALLACE, 2022).

2.2.5.2.2 SHUNTS PORTOSSISTÊMICOS EXTRAHEPÁTICOS

2.2.5.2.2.1 LIGADURA

A técnica de oclusão extravascular é executada com ligadura do vaso anômalo com fio de seda ou polipropileno. Nos casos em que o espaço para realização no sítio cirúrgico é limitado, não é possível a colocação de implantes cirúrgicos por falta de espaço que garanta uma implementação segura evitando a dissecação da vasculatura, viabilizando assim, a identificação do *shunt* e das estruturas adjacentes que o envolve. Este fio de origem multifilamentosa e não absorvível, garante manipulação fácil e eficiente para o tratamento dessa anormalidade vascular. Após a identificação correta do desvio portossistêmico, o fio é posicionado de forma que oclua parcial ou completamente o vaso desejado. Além de tudo, o material da seda leva a uma reação inflamatória e consequente diminuição do fluxo vascular (TIVERS *et al.*, 2012).

A atenuação do *shunt*, através desta técnica com ligadura, está correlacionada com a provável chance de surgimento de complicações como hipertensão portal aguda e, por isso, é imprescindível que a aferição da pressão portal seja realizada, não desconsiderando sinais não específicos como aumento de pulso dos vasos mesentéricos, palidez ou cianose do intestino e

seus anexos, aumento do peristaltismo intestinal, e edema ou mudança de coloração do pâncreas (GREENHALGH *et al.*, 2010).

2.2.5.2.2.2 OCLUSORES HIDRÁULICOS

Apesar de não ser considerada uma técnica tão bem-sucedida, os oclusores hidráulicos têm sido utilizados para a atenuação gradual do desvio portossistêmico. Um oclusor hidráulico é composto por um manguito de silicone e poliéster conectado por uma tubulação indo até uma porta de acesso vascular. Esse dispositivo é fixado ao redor do *shunt* com uma porta subcutânea conectada. Ao final da cirurgia, um pequeno volume de solução salina é injetado a cada duas semanas, inflando gradativamente o manguito e garantindo o fechamento completo do ducto em um período entre seis até oito semanas. O material utilizado garante mínimas reações inflamatórias ou reações de corpo estranho no organismo (TIVERS *et al.*, 2012).

2.2.5.2.2.3 BANDAGEM DE CELOFANE

A banda de celofane é derivada a partir de folhas em espessura mínima de celulose ou de material oriundo de poliéster. Com a utilização deste material, a técnica cirúrgica visa oclusão gradativa do *shunt* portossistêmico, que acontece quando esse composto oclui o vaso criando uma reação fibrosa de corpo estranho, levando à posterior oclusão (SMITH *et al.*, 2013). Inicialmente chamado de bandagem de celofane, estudos avaliando os materiais utilizados constataram que a maioria não era realmente material de celofane, levando à mudança na nomenclatura para bandagem de polipropileno (FIELD *et al.*, 2019).

Após a identificação do *shunt*, tiras são feitas com comprimento de cerca de 10 cm e uma altura de 1,2 a 1,5 cm, de forma alternada em uma banda de três ou quatro camadas, passando ao redor do vaso anômalo, no ponto em que o *shunt* entra em íntimo contato com a circulação sistêmica. Em seguida, é fixado com quatro hemoclipes (Figura 8) colocados em direções opostas, visando maior segurança da oclusão. O fechamento ocorre de forma gradual a partir de reação fibrosa e o fechamento completo é obtido em até 65% dos casos, podendo levar cerca de sete semanas de pós-operatório (JOFFE *et al.*, 2019).

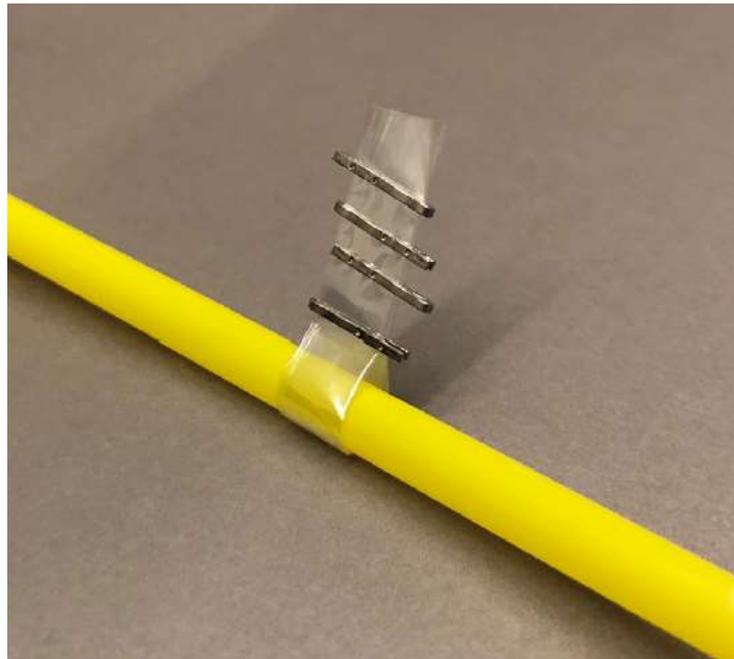


Figura 8 - Banda de celofane. A banda é colocada em torno de um tubo amarelo representativo. Quatro hemoclipes alternados são usados para prender a banda ao redor do vaso (WALLACE, 2022).

2.2.5.2.2.4 CONSTRITOR DE ANEL AMEROIDE

Os anéis ameroides (Figura 9) fecham o vaso anômalo em virtude do anel interno de caseína, que aumenta seu volume por reter o líquido abdominal para fechar parcialmente o vaso, e o restante do fechamento proveniente de uma reação de corpo estranho à caseína. Quando avaliado *in vivo*, o diâmetro interno do anel fechou em média 32% com o restante do fechamento do vaso anômalo extra-hepático, vindo do preenchimento de tecidos moles dentro do anel secundário a uma resposta inflamatória (HUNT *et al.*, 2014). A atenuação mais rápida do *shunt* ocorre dentro de 3 a 14 dias após a colocação do anel, sendo que alguns animais desenvolvem um trombo dentro do vaso, resultando em obstrução completa do *shunt* dias após a cirurgia, podendo também ocorrer mais tardiamente em até seis semanas após a implementação do dispositivo. (WALLACE *et al.*, 2022; HUNT *et al.*, 2014).

Após a identificação do vaso anômalo, o desvio portossistêmico é prontamente isolado através de dissecação minuciosa ao redor do *shunt*, o anel ameroide é posicionado no local mais próximo a entrada da circulação sistêmica do *shunt*. Após esta etapa é realizado o fechamento do anel de metal. Nesses casos, o fechamento do *shunt* ocorre em grande parte dos casos, com baixos percentuais de persistência (MATIASOVIC *et al.*, 2020).

Nesta técnica, a oclusão vascular do desvio ocorre antes do fechamento completo do lúmen vascular, e isso acontece por intermédio de fatores de coagulação que levam à formação

de trombos intraluminais. Essa reposta é desencadeada pela reação de componente estranho relacionado ao dispositivo atenuante, levando à subsequente inflamação e fibrose que contribuem para o fechamento gradativo e completo deste vaso (BERENTE & TOBIAS, 2008).



Figura 9 - Constrictor ameroide, o anel cinza interno é composto de caseína, uma proteína do leite, que incha parcialmente dentro do corpo após a colocação e, em seguida, leva a uma reação de corpo estranho, que resulta na atenuação do vaso (WALLACE, 2022).

2.2.5.2.2.5 BIOMATERIAIS PARA IMPRESSÃO 3D

Em concordância com a literatura, biomateriais são utilizados em dispositivos planejados para interagir com sistemas biológicos no intuito de substituir, aumentar ou tratar tecidos, órgãos ou funções do organismo, objetivando manter suas propriedades e características estruturais. Dentre os biopolímeros, os que têm chamado mais atenção são os obtidos a partir de fontes renováveis, como milho, celulose, batata e cana-de-açúcar, devido ao menor impacto ambiental gerado pela sua produção (POLONIO-ALCALÁ *et al.*, 2018).

Os primeiros polímeros terapêuticos comercialmente disponíveis foram as suturas cirúrgicas, referidas como "suturas absorvíveis", feitas a partir de ácido láctico. Desde então, houve desenvolvimento de materiais poliméricos biodegradáveis e biocompatíveis como PLA. Destarte, diversos estudos são realizados para modificação de biopolímeros, para que estes possam ser utilizados em diversas aplicações na medicina humana e veterinária (POLONIO-ALCALÁ *et al.*, 2018).

O poli (ácido láctico) (PLA) é um biopolímero ideal para aplicações biomédicas e, graças à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e bioreabsorvidade, é considerado um

produto de degradação segura, alta resistência, baixo custo, possuindo potencial de aplicabilidade em áreas diversas, e boa compatibilidade de mistura com outros polímeros. O PLA é um poliéster termoplástico biodegradável derivado de recursos renováveis, como o amido de milho ou a cana-de-açúcar, e tem um ponto de fusão de cerca de 173-178 °C. A degradação deste material é induzida pela hidrólise das suas ligações ésteres em condições fisiológicas (POLONIO-ALCALÁ *et al.*, 2018).

Na área biomédica, são comumente usados em aplicações clínicas de rotina através de fios de sutura, material de fixação óssea, implantes cirúrgicos, preenchimentos temporários em cirurgias reconstrutivas, entre outros. Além disso, é amplamente utilizado na impressão 3D. Entretanto, esse biopolímero ainda apresenta reduzida flexibilidade e resistência, propriedades limitantes para o uso na rotina (SÖHLING *et al.*, 2022).

Outra opção inclui o polímero de Poliuretano (TPU), que também possui propriedades mecânicas biocompatíveis, característica importante para aplicabilidade médica. Quando ajustados os parâmetros de processamento, como a temperatura e disposição das camadas, os materiais impressos podem alcançar alongamento de até sete vezes o tamanho original antes da ruptura. Isso demonstra a excelente qualidade mecânica, bioestabilidade, flexibilidade, elasticidade, e resistência deste material, garantindo que o Poliuretano Termoplástico, desenvolvido para impressão 3D, tem potencial de aplicação em impressão de dispositivos e equipamentos médicos com ampla escala de segurança (HARYŃSKA *et al.*, 2018)

Independentemente de serem considerados biomateriais, estes citados acima são reconhecidos pelo organismo de defesa como corpos estranhos, desencadeando uma série de reações através do sistema de defesa. Isso varia de acordo com as propriedades mecânicas, tipo, tamanho, forma e até o tempo de implementação, fatores que influenciam diretamente na resposta local. Ainda que ocorram minimização dessas reações, por se tratar de materiais biocompatíveis, nenhum material pode ser considerado completamente inerte ao corpo por um longo período. Devido às maiores vantagens do que desvantagens, o interesse crescente nos materiais biomiméticos garante o desenvolvimento de instrumentos alternativos, sendo assim, opção economicamente viável os biopolímeros (POLONIO-ALCALÁ *et al.*, 2018).

2.2.6 PÓS-OPERATÓRIO

Algumas complicações pós cirúrgicas podem ocorrer após a atenuação cirúrgica do *shunt*, dentre elas, a hipoglicemia, hemorragia, anemia, hipertensão portal, convulsões e encefalopatia hepática. Hipertensão portal é uma complicação grave e pode ser fatal. O

monitoramento dos sinais clínicos, incluindo distensão abdominal, dor abdominal, hipotensão sistêmica, tempo de preenchimento capilar aumentado, mucosas hipocoradas e hemorragia gastrointestinal (geralmente evidenciada por diarreia sanguinolenta) devem ser considerados (JOHNSTON *et al.*, 2018).

A hipoglicemia pode ser evitada em alguns casos, com refeições pequenas e frequentes, após o animal acordar da anestesia. Além disso, a administração intravenosa de uma solução de dextrose é útil na prevenção da hipoglicemia. Independente das medidas preventivas, a glicemia deve ser monitorada no pós-operatório (HOLFORD *et al.*, 2008). A pressão arterial é monitorada regularmente no pós-operatório, e o tratamento é administrado, se necessário. O tratamento da hipotensão pode incluir a administração de fluidos intravenosos, coloides e drogas vasopressoras (JOHNSTON *et al.*, 2018; MANKIN, 2015).

As convulsões pós-operatórias ocorrem em 3% a 18% dos cães e 8 % a 22% dos gatos. O desenvolvimento de convulsões pós-operatórias são, muitas vezes, refratárias ao tratamento anticonvulsivante padrão e progridem para o status epiléptico, dois a três dias após o procedimento. O pré-tratamento com levetiracetam não diminui a incidência de convulsões (MEHL *et al.*, 2005).

Após o procedimento cirúrgico, os pacientes ficam em observação rigorosa por, pelo menos, 24 horas sobre monitoramento de internação e, após isso, podem ser liberados para recuperação em casa. Os cuidados necessários precisam se manter constantes mesmo após a alta, devido ao alto risco de complicações e morte. Deve ser levado em consideração o auxílio de manejo médico e dieta alimentar com baixos níveis proteicos (MANKIN, 2015).

2.2.7 PROGNÓSTICO

Após a atenuação do *shunt*, os pacientes geralmente obtêm possíveis resultados a longo prazo: fechamento do *shunt* com melhora do fluxo sanguíneo portal, fechamento parcial do *shunt* com melhora do fluxo sanguíneo portal, e persistência de alterações laboratoriais ou desenvolvimento de hipertensão portal, resultando em múltiplas derivações adquiridas. Idealmente, a cirurgia resulta em fechamento completo do *shunt* portossistêmico, com a resolução dos sinais clínicos e normalização dos achados laboratoriais (MANKIN, 2015).

Em um percentual de até 21% dos cães, o *shunt* portossistêmico não oclui completamente, resultando no fluxo sanguíneo residual (HUNT *et al.*, 2014). Em cães com *shunt* persistente, as anormalidades são avaliadas em exames laboratoriais e exames de imagem.

O *shunt* residual pode ocorrer secundário à falha na oclusão do *shunt* primário, ao erro cirúrgico ou à presença de anormalidades hepáticas (MEHL *et al.*, 2005; HUNT *et al.*, 2014).

O tratamento recomendado depende da presença dos sinais clínicos e da causa do *shunt* residual. Se houver fluxo sanguíneo no desvio primário e presença de sinais clínicos, ou se um *shunt* adicional for identificado e, este não tiver sido identificado no transoperatório da primeira cirurgia, a intervenção cirúrgica é novamente recomendada (MANKIN, 2015).

Quando nenhum fluxo sanguíneo é encontrado no *shunt* primário e nenhum *shunt* adicional é encontrado, uma biópsia hepática pode ser considerada para diagnosticar provável anormalidade da veia porta (JOHNSTON *et al.*, 20; MANKIN, 2015).

Em casos de pressão portal elevada, pode ocorrer desenvolvimento de vários *shunts* portossistêmicos adquiridos. Diversas vascularizações adquiridas podem surgir em casos submetidos ao tratamento cirúrgico para reparação de um único desvio, e ocorrem quando o fígado é incapaz de tolerar o aumento do fluxo sanguíneo portal (MATHEWS *et al.*, 2003). A intervenção é focada na avaliação dos sinais clínicos, especialmente da encefalopatia e prorrogando a evolução da doença hepática (JOHNSTON *et al.*, 2018).

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 MODELO EXPERIMENTAL E LOCAL DE REALIZAÇÃO DO EXPERIMENTO

O modelo experimental utilizado foram os coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) da linhagem Nova Zelândia por ser um animal dócil, de fácil observação e manejo. Além disso, esta espécie possui características anatômicas que se assemelham às de pequenos animais, se comparadas aos outros animais de laboratório, além de haver uma escassez de pesquisas e publicações conclusivas em relação aos objetivos deste trabalho utilizando estes animais.

Assim, foram selecionados 18 coelhos adultos, pesando entre 2,5 e 3,5 kg, divididos em três grupos experimentais, devidamente aclimatados em gaiolas individuais na Unidade de Experimentação Animal da Universidade Estadual do Norte Fluminense (UEA-UENF). Os animais receberam água e ração comercial padronizada para coelhos, *ad libitum*, e ficaram sob cuidados veterinários de rotina durante todo o período experimental.

Grupo 1: seis animais anestesiados submetidos somente à cirurgia, sem colocação do anel (SHAM - controle).

Grupo 2: seis animais anestesiados e submetidos à oclusão com anel biomimético (PLA/PU).

Grupo 3: seis animais anestesiados e submetidos à oclusão com banda de celofane e hemoclipes de titanium.

Toda a metodologia empregada obedeceu aos preceitos da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório e foi previamente submetida e aprovada pela Comissão de Ética de Uso Animal (CEUA) da UENF, mediante protocolo nº 593 e Registro Online nº 213209.

3.2 ENSAIOS DE IMPRESSÃO 3D DE ANÉIS BIOMIMÉTICOS

Para a construção dos anéis de biomateriais, utilizamos um polímero na forma de filamento de composição 50% PLA e 50% TPU. Foi ensaiado um modelo de anel ameroide para verificar o melhor modelo na capacidade de desenvolver uma coagulação tempo dependente. O modelo está abaixo (Figura 10):



Figura 10 - Esta figura mostra o modelo de impressão 3D que foi impresso com o objetivo de ocluir a passagem sanguínea de vasos anômalos e induzir a obstrução vascular tempo dependente. Fonte: Seabra (2023).

Após a impressão dos modelos e o teste cirúrgico no animal piloto, foi observado que os modelos propostos não estavam adequados proporcionalmente para oclusão de tal estrutura, sendo assim, foram necessários ajustes em um novo modelo para impressão, e posterior implementação dos anéis no grupo experimental proposto.

3.3 PROTOCOLO ANESTÉSICO

Inicialmente, todos os animais receberam medicação pré-anestésica constituída por cloridrato de cetamina (30 mg.kg^{-1}) e xilazina (3 mg.kg^{-1}), administradas por via intramuscular. Após 15 minutos, foram realizadas a tricotomia e a antissepsia do pavilhão auricular esquerdo com álcool 70, para a posterior canulação da veia marginal com cateter 20 Gauge (20G). A indução anestésica foi realizada com propofol (5 mg.kg^{-1}) por via intravenosa e, logo após, os pacientes foram intubados com V-gel® *Advanced*, um dispositivo supraglótico para vias aéreas de coelhos nos tamanhos R3 (1.8 – 3.5 kg) ou R4 (2.5 – 4 kg), e foram mantidos no oxigênio a 100% durante toda a anestesia. A manutenção do plano anestésico foi realizada com o mesmo protocolo sugerido para a indução.

3.4 OCLUSÃO VASCULAR

Para o melhor entendimento da metodologia e, como forma de facilitar a análise estatística, foi considerado o número de jugulares externas dos coelhos utilizados. Desta forma, foram utilizados 18 veias jugulares externas, sendo que em cada animal, a veia jugular externa esquerda foi utilizada para implementação, de acordo com a técnica e o material ocluser utilizado para a obstrução vascular, e a veia jugular externa direita contralateral foi utilizada como controle comparativo durante as avaliações.

Para a oclusão jugular, todos os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e tiveram ampla tricotomia efetuada na região. Em seguida, foi realizada a antissepsia com Clorexidina solução degermante 2% e Clorexidina solução alcóolica 0,5% e, assim, o campo cirúrgico foi disposto para dar início ao procedimento.

A veia jugular externa esquerda foi abordada através de uma incisão na região paramediana cervical, e os tecidos perijugulares foram prontamente dissecados para melhor manipulação da veia jugular externa esquerda. Até esta etapa, todos os grupos, no geral, fizeram exatamente os mesmos passos. Neste em questão, foi o grupo SHAM que não teve implementação de dispositivos (Figura 11).



Figura 11 - Estas figuras mostram o passo a passo da técnica cirúrgica realizada no Grupo controle (SHAM).
Fonte: Arquivo pessoal, 2023.

Assim como no modelo experimental controle, o grupo 2 passou por todas as fases operatórias até obter uma visualização satisfatória da veia jugular externa esquerda, onde os anéis de polímero biomimético foram implementados, seguido de rafia de subcutâneo e pele (Figura 12).



Figura 12 - Estas figuras mostram o passo a passo da técnica cirúrgica realizada no Grupo 2 (Anel Biomimético).
Fonte: Arquivo pessoal, 2023.

No modelo experimental de material já relatado, o procedimento ocorreu de maneira semelhante, mas o material implementado foi a banda de celofane e os hemoclipes de titanium em direções opostas (Figura 13). Logo em seguida foi realizada a sutura do padrão subcutâneo e, em seguida, a pele com sutura simples contínua.



Figura 13 – Estas figuras mostram o passo a passo da técnica cirúrgica realizada no Grupo 3 (Banda de Celofane).
Fonte: Arquivo pessoal, 2023.

3.5 PROTOCOLO ANTIMICROBIANO E ANALGÉSICO

Os animais receberam terapia antimicrobiana no pós-cirúrgico imediato e o protocolo teve duração de cinco dias, através da administração de Amoxicilina Tri-hidratada na dose de 20 mg.kg⁻¹, uma vez ao dia, por via subcutânea. Para ação anti-inflamatória, foi realizada administração de Meloxicam 0,2% na dose de 0,2 mg/kg por via subcutânea durante cinco dias de pós-operatório.

A terapia analgésica também foi efetuada no pós-operatório imediato e teve duração de cinco dias, sendo administrados dipirona, na dose de 25 mg.kg⁻¹, uma vez ao dia, por via subcutânea e cloridrato de tramadol, na dose de 5 mg.kg⁻¹, duas vezes ao dia, por via intramuscular.

3.6 EUTANÁSIA

A eutanásia dos animais foi realizada após o fechamento de cada vaso e, todos que não chegaram neste resultado, foram eutanasiados no dia 77 após o procedimento cirúrgico. Para realização, os coelhos foram pré-medicados com Cetamina (30 mg.kg⁻¹) e Midazolam (3,0 mg.kg⁻¹), ambos por via intramuscular. Decorridos 15 minutos, os animais tiveram a veia marginal do pavilhão auricular esquerdo canulada com cateter 20 Gauge (20G) e foi administrada sobredose de propofol. Os reflexos palpebrais foram avaliados e, após a constatação do plano anestésico, foram administrados por via endovenosa 5 mL de cloreto de potássio 19,1%.

Imediatamente após a eutanásia, todos os animais foram submetidos ao procedimento de necropsia para a avaliação macroscópica das veias jugulares externas de ambos os lados, e posterior coleta de material para o exame histopatológico.

3.7 AVALIAÇÕES ANATOMOFISIOLÓGICAS

3.7.1 AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA

Os animais passaram por exames ultrassonográficos no momento pré-operatório para avaliação do tamanho do vaso, pós-operatório imediato e nos dias 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70 e 77 de pós-operatório, respectivamente. Os exames avaliaram o processo de oclusão do

vaso através da reação inflamatória (Figura 14), produção de fibrose, e a formação de um coágulo dentro do vaso (Figura 15). Essas reações tinham como objetivo final levar à oclusão de tal estrutura. Complicações pós-operatórias também puderam ser observadas nas Figuras 16/17:

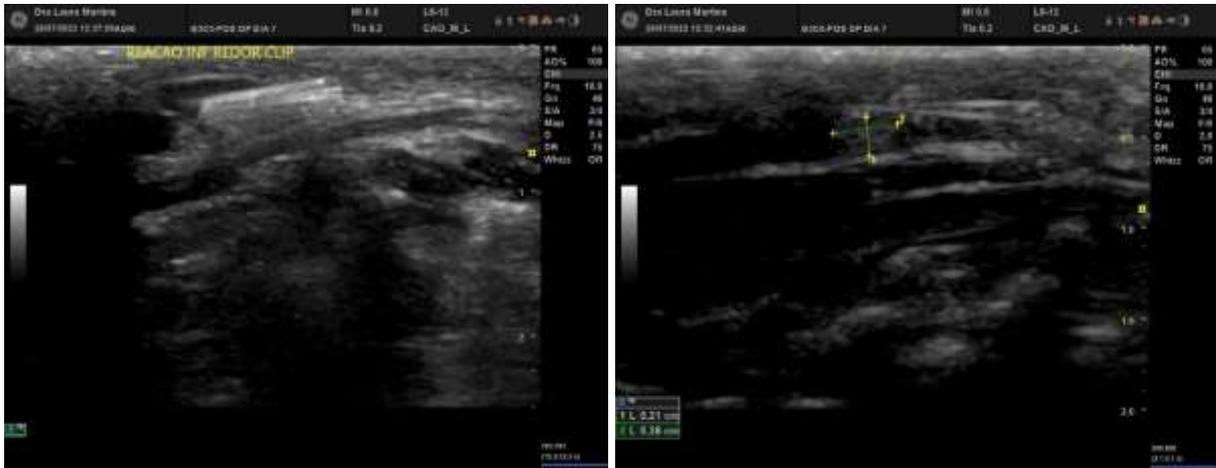


Figura 14/15 - Imagens ultrassonográficas demonstrando as alterações encontradas durante o exame do grupo experimental da Banda de Celofane. Na primeira imagem observamos reação inflamatória ao redor da Banda de Celofane e na segunda imagem observamos um possível trombo/coágulo dentro do vaso. Fonte: Martins (2023).



Figura 16/17 - Imagens ultrassonográficas demonstrando as complicações pós-operatórias de Seroma e Enfisema Subcutânea. Fonte: Martins (2023).

Para a execução do exame, foi realizada a tricotomia no local, aplicação de gel acústico para melhor contato entre a pele e o transdutor, utilizando o equipamento ultrassonográfico da marca *GE HealthCare* modelo Versana, com o transdutor linear multifrequencial, variando entre 3 e 10 MHz.

3.7.2 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

O exame de necropsia foi imediatamente realizado após a eutanásia, e toda a região da implementação do dispositivo e da manipulação cirúrgica ao redor do oclusor foram avaliadas. Foram exploradas as possíveis alterações macroscópicas correlacionadas ao procedimento cirúrgico devido à técnica. Foram também consideradas reações como: fibrose, aderência, grau de oclusão do vaso comparado ao vaso contralateral controle, permanência e viabilidade do dispositivo oclusor. Observaremos nas figuras abaixo a macroscopia dos grupos SHAM, Anel Biomimético e Banda de Celofane:



Figura 18: Macroscopia das jugulares direita e esquerda fixadas à formol 10% do grupo controle. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

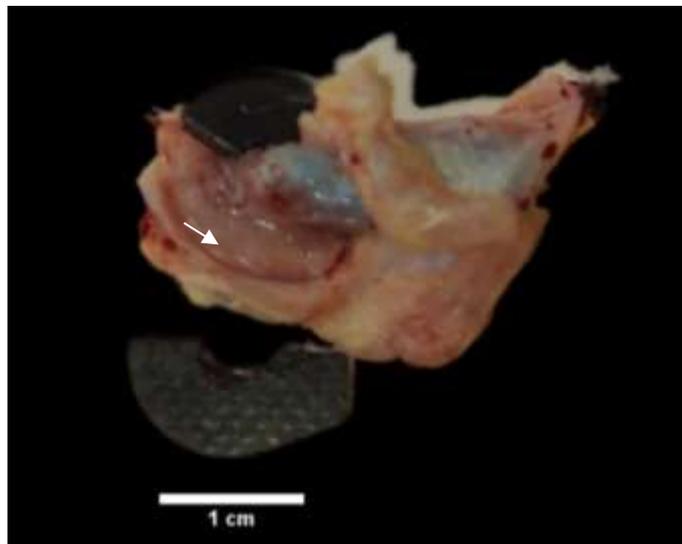


Figura 19: Leito (seta branca) deixado pelo desenvolvimento do tecido conjuntivo que recobria o dispositivo de Anel Biomimético. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

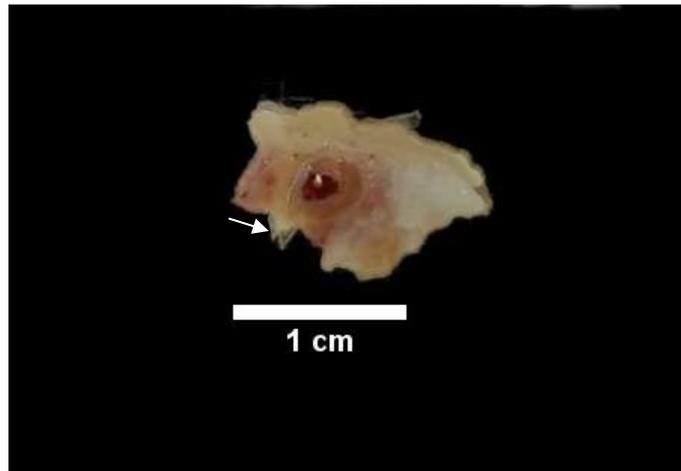


Figura 20: Corte transversal da veia jugular elvolvida pela banda de celofane (seta branca). Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal – LMPA.

3.7.3 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

Seguida a avaliação macroscópica, a porção da veia jugular contendo o dispositivo foi coletada e conservada em solução de formol tamponado a 10% para posterior análise histopatológica. As amostras foram encaminhadas ao Setor de Patologia do Laboratório de Morfologia e Patologia Animal/UENF.

As amostras foram submetidas à coloração Hematoxilina-Eosina (HE). Inicialmente, os cortes foram desparafinados em três banhos de xilol e, depois, passaram pelo álcool a 100%, 90% e 75%. Em seguida, foram lavados com água corrente e água destilada.

Então, foi realizada a coloração pela Hematoxilina, seguida das lavagens com água corrente, água destilada e álcool 70%, respectivamente. Logo após, os cortes foram submetidos à coloração com eosina, seguida de lavagem com álcool a 95% e três banhos com álcool a 100%, sendo então, desidratados, clarificados e encaminhados para a estufa de secagem, para em seguida, serem montados nas lâminulas. Com este método, os núcleos são corados em azul e o citoplasma em rosa. Obtendo algumas lâminas e resultados apresentados abaixo.



Figura 21: Corte de jugular esquerda do grupo SHAM mostrando o lúmen atulhado de material hemático. As túnicas estão dispostas regularmente. HE, Obj. 5x. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

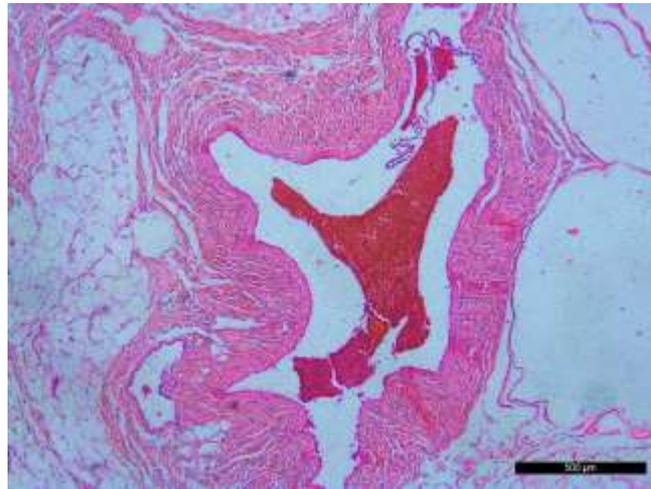


Figura 22: Corte transversal da jugular externa esquerda do grupo do anel biomimético, mostrando constrição acentuada do lúmen da jugular e espessamento de parede, representada por projeções luminiais digitiformes, fibrocelulares e recobertas por endotélio. HE, Obj. 5x. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

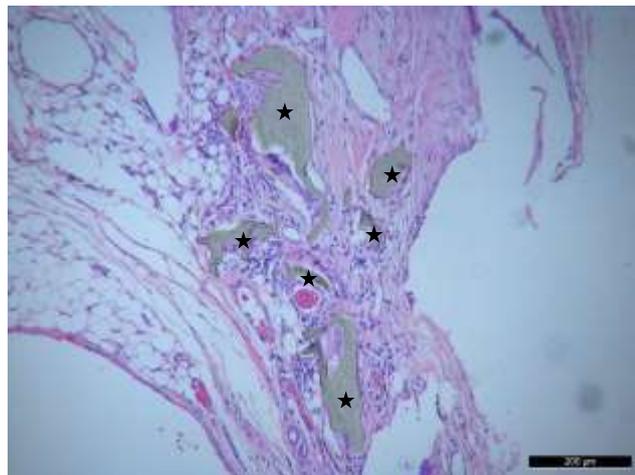


Figura 23: Fotomicrografia de reação granulomatosa gigantocitária tipo corpo estranho entorno de fragmentos do anel de biopolímero (★). HE, Obj. 20x. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

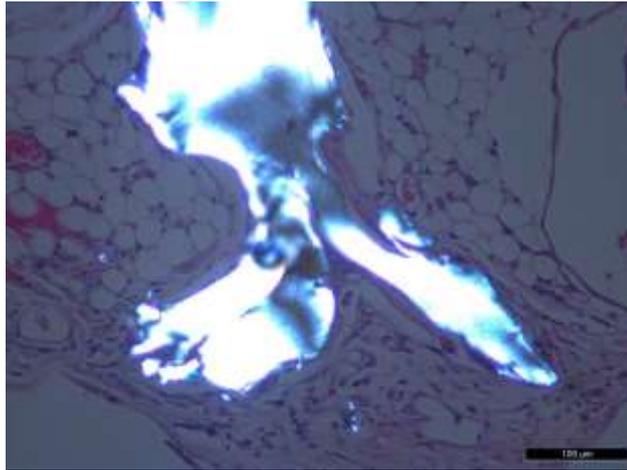


Figura 24: Fotomicrografia de filamentos de polímero com birrefringente branca (brilho). Luz polarizada. Obj 5x. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

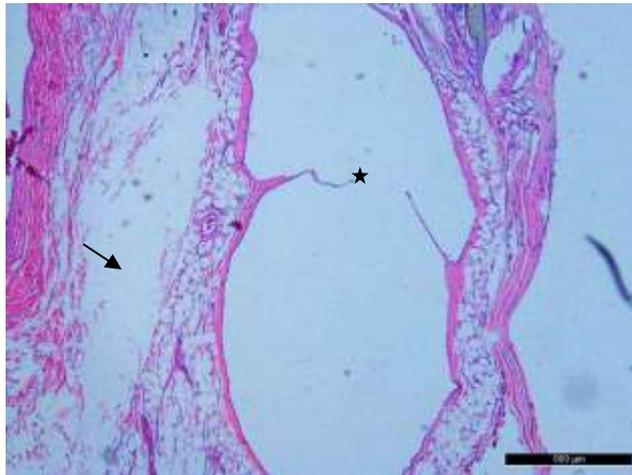


Figura 25: Fotomicrografia de linfáticos dilatados (linfangiectasia - seta preta) entre a jugular e a camada de tecido conjuntivo que forrava o anel. Notar válvulas linfáticas no lúmen (★), HE, Obj. 5x. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

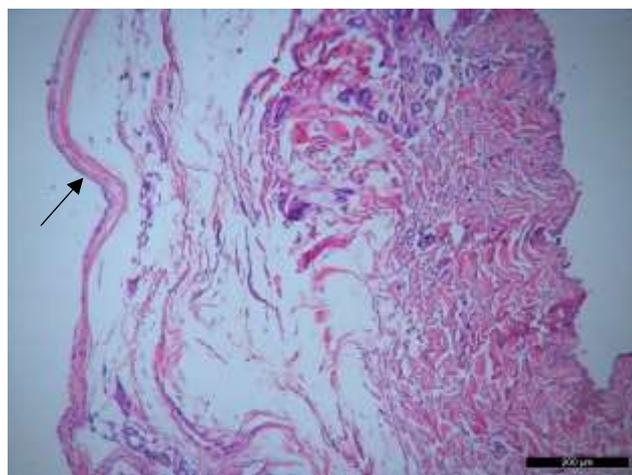


Figura 26: Fotomicrografia de corte transversal de veia jugular no interior do anel mostrando da esquerda para direita: a parede da veia (íntima, média e adventícia), tecido conjuntivo frouxo e, mais externamente, uma faixa

de tecido conjuntivo (seta preta) que forrava a porção interna em contato com anel biomimético. HE, Obj 10x.
Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

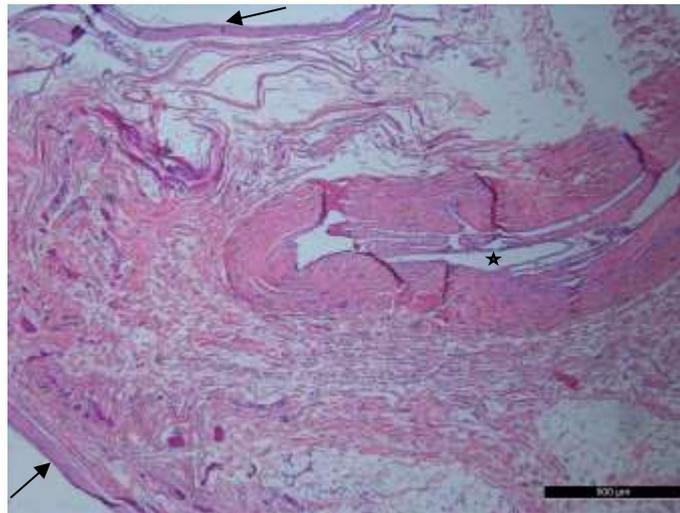


Figura 27: Fotomicrografia de corte transversal da veia jugular no interior da banda de celofane. Mostrando o lúmen constricto (★), de dentro para fora observa-se a parede da veia, tecido intersticial e, externamente, uma camada de tecido conjuntivo que forrava o dispositivo oclutor (seta preta), HE. Obj. 10x. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

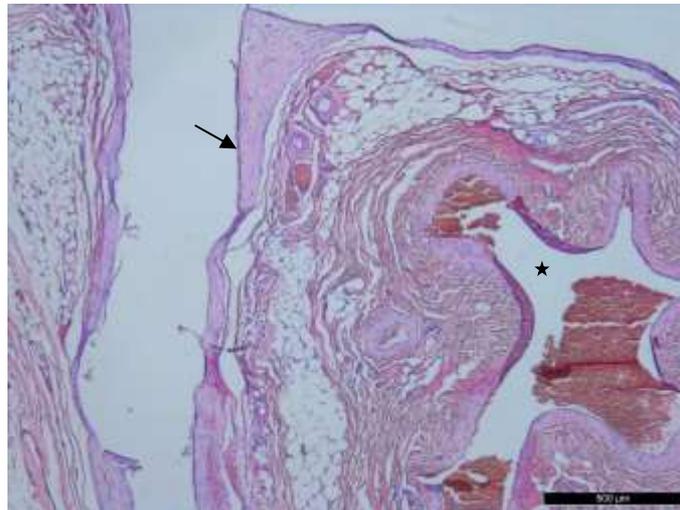


Figura 28: Fotomicrografia de corte transversal de veia jugular no interior da banda de celofane. Mostrando o lúmen constricto (★), de dentro para fora observa-se a parede da veia, tecido conjuntivo e, externamente, uma camada de tecido conjuntivo que forrava internamente o dispositivo oclutor (seta preta) e observamos o leito onde se encontrava o dispositivo. Na lateral esquerda há outra camada de tecido conjuntivo que revestia externamente o dispositivo. HE. Obj 5x. Fonte: Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

Inicialmente, foram descritas as variáveis, tamanho do vaso (cm), velocidade do fluxo (cm/s) e parede do vaso (cm) a partir da estatística descritiva, de maneira que as variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e amplitude interquartílica.

As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Os dados contínuos foram representados através da média e desvio padrão. Estes dados foram analisados pelo teste t de *Student* não pareado ou ANOVA *Two-way* com pós-teste de comparação múltipla de Bonferroni.

Desta forma, os dados coletados foram tabulados, interpretados, processados e analisados por meio da estatística descritiva e inferencial. Para a análise dos dados foram utilizados recursos de computação, por meio do processamento no sistema *Microsoft Excel*, *Graph Pad Prism 5.0*, *Statistic Package for Social Sciences (SPSS)* versão 24.0, todos em ambiente Windows 7.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

Avaliamos que a incidência de casos de *shunts* portossistêmicos na casuística clínica está cada vez mais frequente na rotina veterinária. Isso pode estar relacionado ao aumento da aquisição de raças predispostas atualmente (SPIES *et al.*, 2023). Nesta pesquisa, levar em consideração a demanda de correção cirúrgica para tal afecção, reforça a busca por novas alternativas que sejam viáveis para todos os pacientes que dela necessitam.

Este estudo foi realizado durante o período dos anos de 2022 e 2023 e, no decorrer deste experimento, foram selecionados e inclusos nesta pesquisa três grupos de seis coelhos cada um, com intuito de fazer uma análise comparativa entre materiais responsáveis por causar fechamento gradativo completo de vasos anômalos em decorrência de alterações congênitas ou adquiridas. Esses grupos foram divididos em grupo 1 (SHAM - controle), grupo 2 (Anel Biomaterial) e grupo 3 (Banda de Celofane).

Após serem submetidos ao procedimento operatório para as manipulações cirúrgicas necessárias e implementação dos objetos designados, cada grupo experimental foi avaliado semanalmente através de exames de ultrassonografia com *doppler* nas regiões das jugulares externas esquerdas, assim como afirma o trabalho de Khajehpour & Behzadnia (2022). Com essas análises, foi possível avaliar parâmetros como: tamanho do vaso, tamanho de parede do vaso, velocidade de fluxo sanguíneo, presença de possível fibrose, grau de reação inflamatória, presença de trombo e/ou coágulo, e complicações operatórias (seroma, enfisema subcutânea).

A Figura 29 mostra que não houve diferença significativa ($p > 0.05$) no tamanho médio dos vasos nos grupos entre as diferentes fases de tratamento. Desta forma, sabemos que o

tamanho médio dos vasos não difere significativamente entre os grupos de coelhos avaliados, e que foram submetidos à colocação dos dispositivos para oclusão vascular.

Gráfico do Tamanho Médio dos Vasos

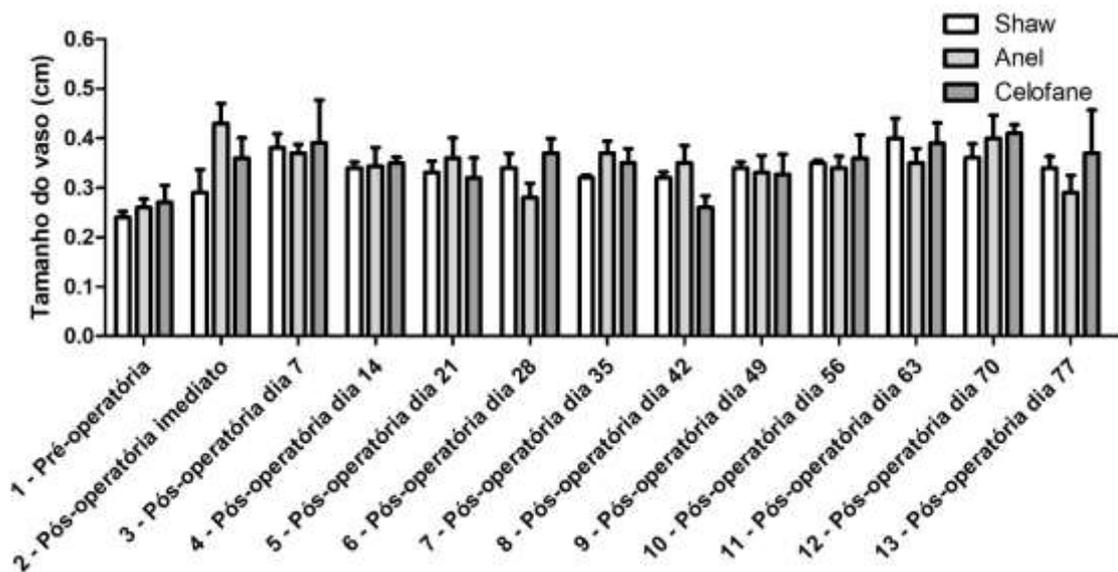


Figura 29: Gráfico do tamanho médio dos vasos, resultante da avaliação ultrassonográfica dos coelhos (*Oryctolagus cuniculus*).

Desta forma, podemos observar que no grupo 2 a menor média de tamanho de vasos contabilizada foi na fase 1 PO (0,22cm), já no grupo 3 foi na fase 8 PO dia 42 (0,26 cm). Já as maiores médias de tamanho de vasos observadas no grupo 2 foi na fase 2 PO (0,43 cm) e no grupo 3 na fase 12 PO dia 70 (0,41 cm).

Assim, o aumento de diâmetro se justifica devido à reação inflamatória provocada pela manipulação cirúrgica durante o procedimento. Em concordância com os autores Berente & Tobias (2008), esse resultado pode ser causado devido à resposta de corpo estranho referente ao dispositivo atenuante, levando à subsequente inflamação seguida de fibrose, que contribui para a oclusão gradativa e completa deste vaso, posteriormente.

Ainda justificando esse *feedback* mais agudo provocado pela técnica operatória, a vasculite induzida cirurgicamente leva a possível diminuição da espessura venosa, capaz de iniciar estreitamento transitório dos vasos e diminuindo o fluxo sanguíneo durante o período pós-operatório imediato. Por outra forma, a oclusão vascular tardia pode ser o resultado da manipulação excessiva do vaso durante a cirurgia e do resultante vaso espasmo pós-operatório e/ou edema da parede do vaso (SEREDA; ADIN, 2005).

Gráfico do Tamanho Médio da Parede dos Vasos

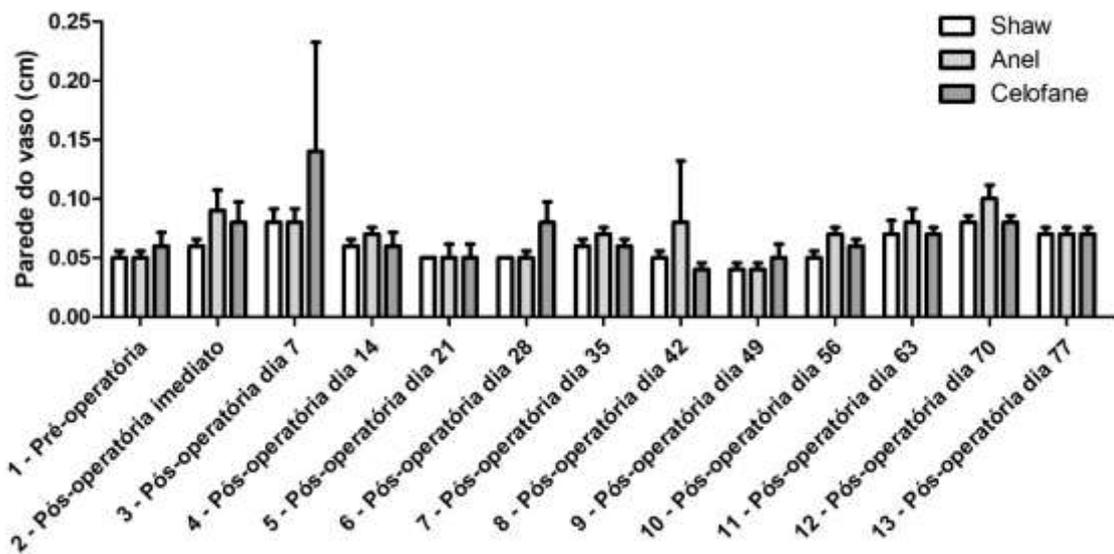


Figura 30: Gráfico da parede média do vaso, resultante da avaliação ultrassonográfica dos coelhos (*Oryctolagus cuniculus*).

A figura 30 mostra que não há diferença significativa ($p > 0.05$) na parede média do vaso nos grupos, entre as diferentes fases de tratamento. De maneira que, a menor média contabilizada no grupo 2 foi de na fase 9 PO dia 49 (0,04 cm) e no grupo 3 foi na fase 8 PO dia 42 (0,04 cm). E as maiores médias observadas foram no grupo 2 na fase 12 PO dia 70 (0,1 cm) e no grupo 3 na fase 3 PO dia 7 (0,14 cm). Como cita Czyzewska, *et al.* (2015), as veias jugulares têm paredes relativamente mais finas do que as artérias, elas são suscetíveis à pressão. Portanto, seu tamanho pode variar devido às alterações na pressão, bem como rotação de cabeça e pescoço ou mesmo leve compressão do transdutor ultrassonográfico durante o exame.

Gráfico da Velocidade do Fluxo dos Vasos

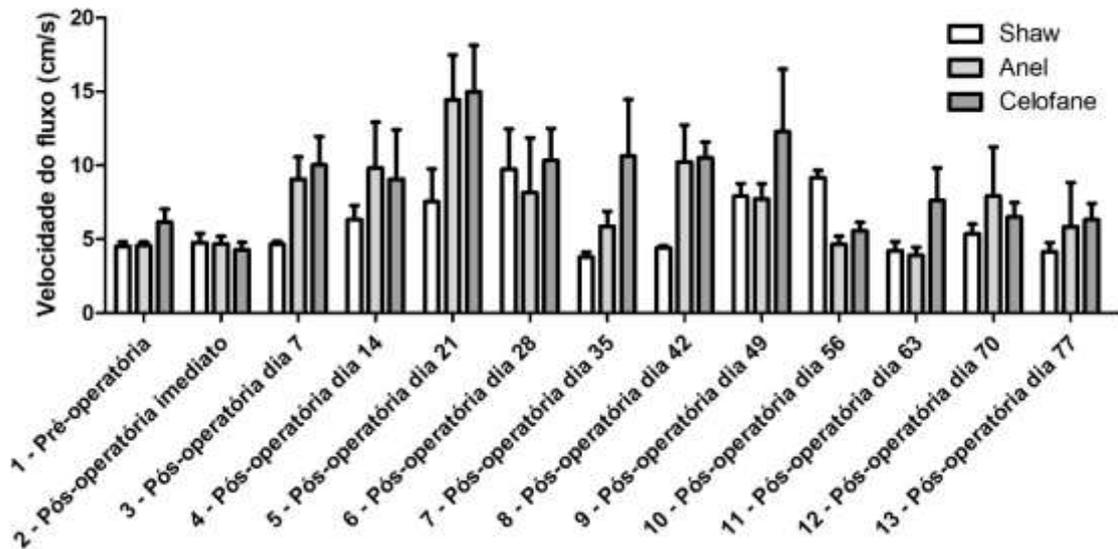


Figura 31: Gráfico da velocidade média do fluxo sanguíneo, resultante da avaliação ultrassonográfica dos coelhos (*Oryctolagus cuniculus*).

A figura 31 mostra que não há diferença significativa ($p > 0.05$) na velocidade média do fluxo nos grupos avaliados, entre as diferentes fases de tratamento. De maneira que, a menor média observada no grupo 2 na fase 9 pós-operatório dia 49 (3,78 cm/s) e no grupo 3 na fase 10 pós-operatório dia 56 (5,5 cm/s). E as maiores médias de velocidade de fluxo no grupo 2 foram na fase 10 pós-operatório dia 56 (13,1 cm/s) e no grupo 3 na fase 4 pós-operatório dia 14 (10,78 cm/s). Onde os fluxos marcavam maior velocidade de fluxo, era justificável quando encontrávamos tortuosidade nos vasos avaliados devido ao seu estreitamento, levando ao aumento de passagem de fluxo com subsequente fechamento (Figura 32).

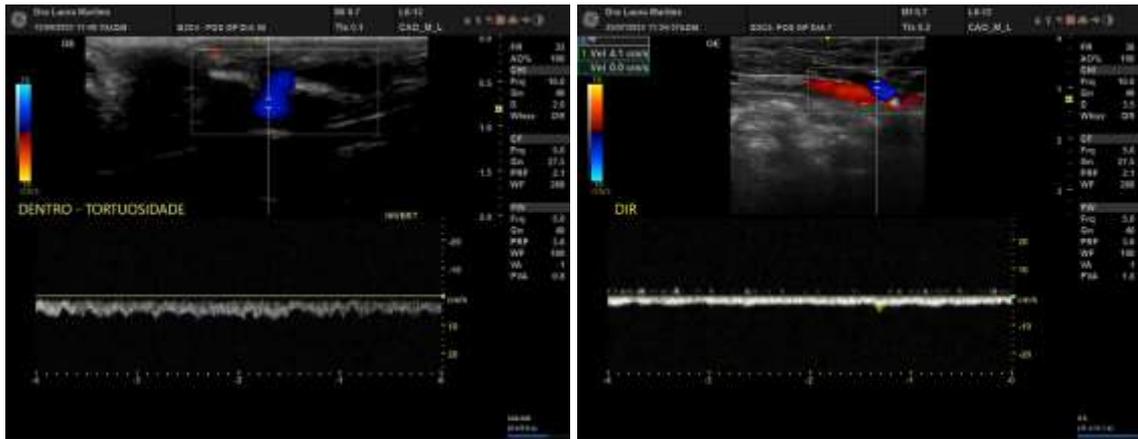


Figura 32: Imagens ultrassonográficas com *doppler* vascular demonstrando a velocidade do fluxo sanguíneo. Fonte: Arquivo pessoal (2024).

A ultrassonografia foi utilizada neste trabalho como ferramenta alternativa fundamental para o diagnóstico de oclusão vascular nos modelos experimentais. Em um estudo publicado por Khajehpour & Behzadnia (2022), resultados de análises indicaram que a avaliação do padrão de fluxo com *doppler* da veia jugular tem sensibilidade aceitável. Esses autores também observaram que se trata de um método não invasivo, acessível, altamente sensível e específico para o diagnóstico precoce, e pode ser usado rotineiramente em exames clínicos.

Chegamos à conclusão de que, no ponto de vista numérico, durante esse experimento o anel de biomaterial testado no grupo 2 em relação ao tamanho do vaso, espessura de parede do vaso e velocidade do fluxo, é considerado semelhante aos resultados apresentados pela banda de celofane, que foram testados no grupo 3 após a análise comparativa entre esses dois materiais em relação ao grupo controle.

Por outro lado, através das análises descritivas também visualizadas com auxílio de exame de imagem de ultrassonografia, foi possível observar: presença de trombo e/ou coágulo, reação inflamatória (leve, moderada ou severa), fibrose, complicações pós-operatórias (seroma, enfisema subcutânea). Reações essas, esperadas para que ocorra a partir dessas repostas a oclusão de forma gradativa do vaso.

No grupo 1, como se tratava do grupo controle, houve apenas manipulação cirúrgica sem implementação de dispositivos, então, as alterações foram compatíveis com esse manuseio. Dessa forma, observamos a presença de reação inflamatória leve a moderada em alguns momentos do pós-operatório, presença de seroma e/ou enfisema subcutâneo justificável por se tratar de uma área com excesso de pele.

No grupo 2, além da manipulação cirúrgica propriamente dita, ocorreu implementação do anel biomimético nas jugulares esquerdas, portanto, as alterações foram compatíveis com a

reação também provocada pelo objeto implantado no vaso. Dentre essas alterações, observamos: reações inflamatórias que variaram de leve, moderada e severa, presença de prováveis trombos e/ou coágulos no interior dos vasos (Figura 33), surgimento de fibrose ao redor do dispositivo nos tecidos subjacentes perijugulares e formação de seroma e/ou enfisema subcutâneo. Apesar de todo o processo reacional obtido, nenhum vaso teve seu fluxo completamente interrompido neste grupo.



Figura 33: Imagens ultrassonográficas demonstrando as alterações encontradas durante o exame do grupo experimental do Anel Biomimético. Fonte: Martins (2023).

No grupo 3, houve manipulação cirúrgica e implementação da banda de celofane fixada pelos hemoclipes de titanium, esse dispositivo em contato íntimo com o vaso sanguíneo, também desencadeou uma série de alterações idênticas às causadas pelo material anterior (Figura 34). A diferença é que, neste grupo, essas alterações em três modelos experimentais levaram ao fechamento completo da veia jugular, sendo o objetivo final deste estudo, e ocorreu no decorrer dos dias 28, 35 e 56 de PO, nas respectivas jugulares em que foram implementadas.

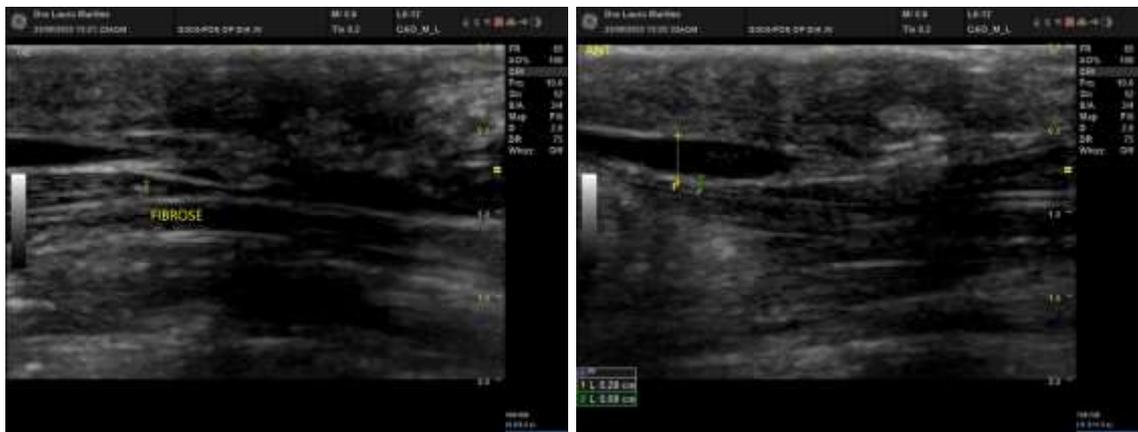


Figura 34: Imagens ultrassonográficas demonstrando as alterações encontradas durante o exame do grupo experimental da Banda de Celofane. Fonte: Martins (2023).

Além disso, tivemos 1 óbito no dia PO7 no grupo SHAM, e no grupo do anel biomimético tivemos dois óbitos registrados no dia PO28 e PO70. Fato ocorrido durante o protocolo anestésico prévio para realização das ultrassonografias nas semanas determinadas. Sabido que, são considerados pacientes mais sensíveis a estes procedimentos (WENGER, 2012), não tivemos nenhum óbito no grupo 3.

A tabela 1 mostra que no grupo 1 ocorreram oito episódios de reação inflamatória, sendo cinco casos na fase 03 - PO7, dois casos na fase 09 - PO49 e um na fase 10 - PO56. Foram observados três casos de fibrose no grupo 1, na fase 06 - PO28 (3; 50%), complicações pós-operatórias (seroma) e complicações pós-operatórias (enfisema subcutâneo) foram observadas nas fases iniciais do tratamento no grupo 1, na proporção de 50% (n = 3).

Tabela 1: Distribuição dos episódios de complicações, resultante da avaliação ultrassonográfica dos coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), segundo os grupos e as fases de tratamento.

Grupo/Fases	Reação inflamatória		Trombo/coágulo		Fibrose		Complicações pós-operatórias (seroma)		Complicações pós-operatórias (enfisema subcutâneo)	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GRUPO 1 – Sham	8		0		3		9		7	
02 – POI	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	17%
03 - PO7	5	83%	0	0%	0	0%	3	50%	3	50%
04 - PO14	0	0%	0	0%	0	0%	3	50%	3	50%
05 - PO21	0	0%	0	0%	0	0%	3	50%	0	0%
06 - PO28	0	0%	0	0%	3	50%	0	0%	0	0%
09 - PO49	2	33%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
10 - PO56	1	17%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
GRUPO 2 – Anel	27		5		11		10		10	
02 – POI	6	100%	0	0%	0	0%	0	0%	4	67%
03 - PO7	6	100%	0	0%	0	0%	2	33%	2	33%
04 - PO14	6	100%	1	17%	0	0%	4	67%	4	67%
05 - PO21	5	83%	1	17%	5	83%	2	33%	0	0%
06 - PO28	1	17%	1	17%	1	17%	1	17%	0	0%
07 - PO35	0	0%	0	0%	1	17%	1	17%	0	0%
08 - PO42	1	17%	0	0%	1	17%	0	0%	0	0%
09 - PO49	1	17%	0	0%	2	33%	0	0%	0	0%
10 - PO56	1	17%	0	0%	1	17%	0	0%	0	0%
11 - PO63	0	0%	2	33%	0	0%	0	0%	0	0%
GRUPO 3 – Banda de Celofane	22		8		18		7		14	
02 – POI	5	83%	0	0%	0	0%	0	0%	6	100%
03 - PO7	6	100%	2	33%	0	0%	3	50%	4	67%
04 - PO14	6	100%	1	17%	0	0%	3	50%	4	67%
05 - PO21	3	50%	2	33%	6	100%	0	0%	0	0%
06 - PO28	1	17%	0	0%	3	50%	1	17%	0	0%
07 - PO35	0	0%	1	17%	1	17%	0	0%	0	0%
08 - PO42	0	0%	0	0%	1	17%	0	0%	0	0%
09 - PO49	1	17%	1	17%	2	33%	0	0%	0	0%
10 - PO56	0	0%	1	17%	2	33%	0	0%	0	0%
11 - PO63	0	0%	0	0%	1	17%	0	0%	0	0%
12 - PO70	0	0%	0	0%	2	33%	0	0%	0	0%

Fonte: Protocolo de pesquisa (2023).

Podemos observar, a partir dessas análises, que não há diferenças discrepantes entre os resultados apresentados dentre os dois grupos comparados em relação aos resultados esperados. Todos levaram às semelhantes respostas, e a oclusão vascular induzida por esses agentes depende de vários fatores, incluindo eles: o tamanho do vaso, o tamanho do dispositivo, o local

de implantação e a natureza da resposta inflamatória variável individualmente por cada paciente (SEREDA; ADIN, 2005).

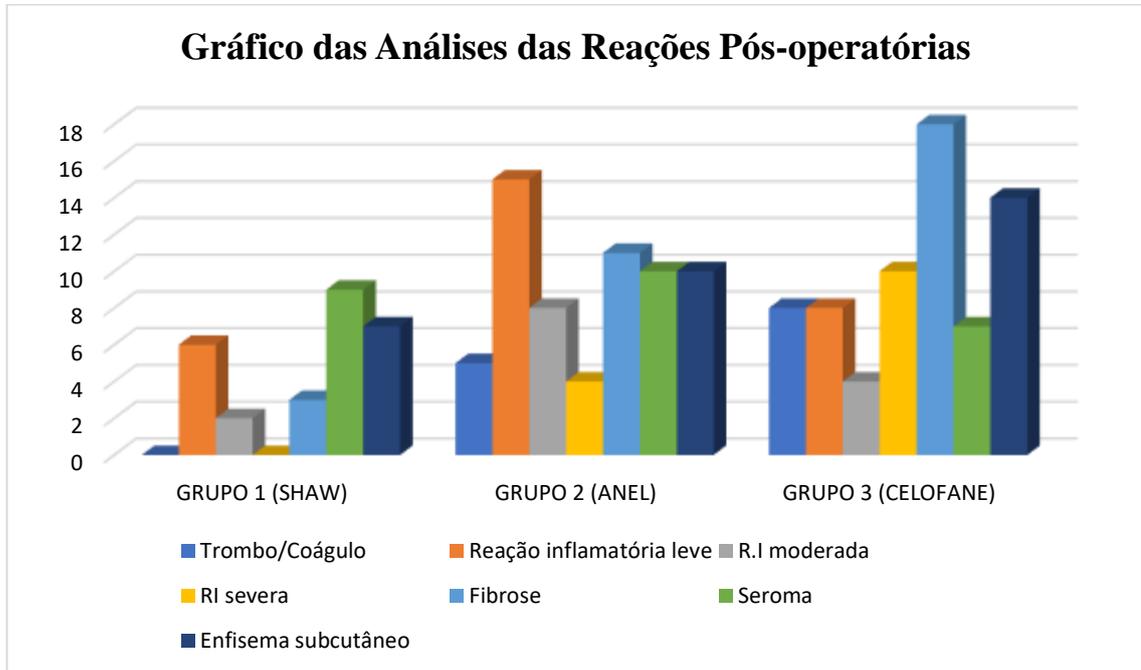


Figura 35: Gráfico apresentando as alterações encontradas durante os dias de avaliações ultrassonográficas semanais dos grupos experimentais.

A partir desta análise (Figura 35), podemos observar que, a reação inflamatória em seus diversos níveis de classificação, predominou as amostras avaliadas aparecendo pelo menos 57 vezes durante a avaliação. Logo depois, a reação de fibrose apareceu 32 vezes. Esses dois eventos celulares são justificáveis, segundo o autor Jakab (2014), pois fazem parte da defesa do organismo no tecido conjuntivo. Em seguida, aparecimento de enfisema subcutâneo com 31 aparições, e o seroma com 26 aparições, reações comuns em pós-operatórios em geral. E por último, a produção de coágulo/trombo apareceu 13 vezes, e isso acontece devido às alterações anteriormente citadas que corroboram sua formação no interior do vaso (GUO *et al.*, 2022).

Podemos observar, a partir de imagens macroscópicas e microscópicas feitas durante este estudo, a confirmação dos dados coletados através das análises ultrassonográficas. Abaixo (Figuras 19/26) podemos analisar que o tecido conjuntivo que forrava o anel biomimético colocado ao redor do vaso se destaca, e isso é justificável, como cita o estudo de Jakab (2014) garantindo que os principais eventos dos processos inflamatórios ocorreram no tecido conjuntivo, promovendo compressão, fibrose e formação de trombose, causando oclusão gradual após a colocação do dispositivo.

O grupo 3, sendo considerado um material para técnica já consolidada, trabalhos como o de Traverson *et al.* (2018) diz que, após realizar um estudo retrospectivo com 49 cães, concluiu que a banda de celofane origina uma reação inflamatória local típica de um corpo estranho crônico, levando à fibrose e, conseqüente, encerramento gradual dos vasos. Podemos observar, a partir das Figuras 20/27, algumas dessas alterações em microscopia óptica e macroscopia.

Sobre os dois materiais utilizados obtivemos homogêneo resultado, ponderando a característica de cada um, ressaltamos que, o implante ideal para a correção cirúrgica de desvios portossistêmicos deve ser de baixo custo, simples de ser aplicado e que produza oclusão integral do *shunt*, sem resultar em hipertensão portal. Até hoje nenhum método preenche assertivamente todos esses critérios (SEREDA e ADIN, 2005).

Embora a banda de celofane já seja um material consolidado na técnica com resultados comprovados em diversos artigos, autores divergem em opiniões através de seus resultados. Atualmente, estudos buscam comparar a eficácia da banda de celofane em relação ao anel ameroide, assim, para Traverson *et al.* (2018), a banda de celofane produz mais lentamente oclusão vascular e, dependendo do diâmetro aplicável, pode ser considerada até questionável. Já Sereda (2005) converge ao dizer que o celofane se destaca por não necessitar de dissecação tão extensa, e não produz distorções ou torções mecânicas para implementação como no anel ameroide.

O anel de material biomimético, como observamos a partir dos resultados, independentemente de ser considerado biomaterial, foi reconhecido pelo organismo de defesa como corpo estranho. Ainda que ocorram minimização dessas reações por se tratar de material biocompatível, nenhum material pode ser considerado completamente inerte ao corpo por um longo período. Isso ressalta o interesse crescente nos materiais biomiméticos. (POLONIO-ALCALÁ *et al.*, 2018).

A principal limitação encontrada em nosso trabalho foi desenvolver um anel que seja do tamanho do vaso do nosso modelo experimental, já pensando nos futuros pacientes que geralmente são pequenos e muitos jovens. Isso exigiu ajustes durante a impressão e seleção dos biopolímeros em 3D, para assegurar que o objeto se adaptasse de forma satisfatória ao vaso sem causar nenhum tipo de dano ao paciente, e garantindo uma descomplicada manipulação cirúrgica.

Outra possível limitação é a questão do biomaterial que, em condições ambientais tem um desempenho ótimo, porém, ao ser inserido num meio biológico pode apresentar comportamentos distintos. Isso pode estar correlacionado às características físico-químicas distintas do ambiente. Devido a isto, a avaliação na seleção de biomateriais deve ser levada em

consideração com comportamento do material em relação às condições a que este deverá ser submetido (SÖHLING *et al.*, 2022).

É fato que, observamos incontáveis pontos positivos a partir da utilização de biopolímeros de impressão 3D para aplicações biomédicas, dessa forma, na área da saúde em geral, existe uma grande necessidade e interesse pelo desenvolvimento de pesquisa e inovação na área de biomateriais no ambiente hospitalar. Através dessa aplicabilidade, é realidade a produção de peças detalhadas, personalizadas e individualizadas para cada paciente. No entanto, mais estudos são indispensáveis para avaliar o contato do material com o meio biológico a partir das alterações de suas propriedades materiais.

5 CONCLUSÃO

Concluimos que o anel biomimético possui resultados esperados semelhantes aos obtidos com a banda de celofane, no que diz respeito aos efeitos prévios para gerar oclusão vascular tempo dependente de vasos anômalos. Assim, destacamos grande capacidade de tornar este dispositivo oclusor de impressão 3D uma opção viável para implementação cirúrgica, a partir de ajustes que forem julgados necessários para dar continuidade nesta linha de pesquisa que pretende ser eficaz, acessível e de simples implementação.

6 REFERÊNCIAS

- AYRES, Manuel. BioEstat 5.4: **aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Sociedade Civil Mamirauá, 2015.
- BELLUMORI, T.P., FAMULA, T.R., BANNASCH, D.L., *et al.* Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27,254 cases (1995-2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 242, pp. 1549–1555, 2013.
- BERENT, A.C.; TOBIAS, K.M. Portosystemic Vascular Anomalies. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 39, pp. 513-541, 2009.
- BERENT, A., WEISSE, C. Vascular liver diseases. Ettinger SJ, Feldman ED. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. ed 7. Saunders/Elsevier: St Louis; 2010.
- BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. **Estatística Básica.**, 7ª edição, 1ª reimpressão, Ed. 2011.
- BUSSADORI, R, BUSSADORI, C, MILLA, NL, *et al.* Transvenous coil embolization for the treatment of single congenital portosystemic shunts in six dogs. **Vet. J.**, 2008 Jan;176: 221–226.
- CHOI, S.Y., LEE, I., CHOI, H.J., *et al.* Diagnostic imaging features of asymptomatic extrahepatic portosystemic shunt detected by CT in dogs. **Journal of Veterinary Clinics**. v. 30, pp. 273–277, 2013.
- CZYZEWSKA, D.; USTYMOWICZ, A.; KOSEL, J. Internal jugular veins must be measured before catheterization. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 27, n. 2, p. 129–131, 1 mar. 2015.
- DUFORT RM, MATROS L. Acquired coagulopathies. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6 ed. Elsevier Saunders: St Louis, pp. 1933–1937, 2005.
- FIELD, EJ, SCURR, DJ, PIGGOTT, MJ. The chemical and ultra-structural analysis of thin plastic films used for surgical attenuation of portosystemic shunts in dogs and cats. **Res. Vet. Sci.**, 2019 Mar; 126: 192–198.
- FROWDE PE, GOW AG, BURTON CA, *et al.* Hepatic hepcidin gene expression in dogs with a congenital portosystemic shunt. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, pp. 1203–1205, 2014.
- FUKUSHIMA K, KANEMOTO H, OHNO K, *et al.* Computed tomographic morphology and clinical features of extrahepatic portosystemic shunts in 172 dogs in Japan. **The Veterinary Journal**. v. 199, n. 3, pp. 376–381, 2014.
- GREENHALGH, S. N. *et al.* Comparison of survival after surgical or medical treatment in dogs with a congenital portosystemic shunt. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 11, p. 1215–1220, 1 jun. 2010.

GUO, D. F. *et al.* **Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the prevention of rebleeding in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: Systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Pharmacology* Frontiers Media S.A., , 16 ago. 2022.

HAERS, H. *et al.* **Portosystemic shunts in dogs and cats: imaging portosystemic shunts in small animals-hepatic vascular anatomy, shunt morphology, radiography.** p. 76, 2007.

HARYŃSKA, A. *et al.* Fabrication and characterization of flexible medical-grade TPU filament for Fused Deposition Modeling 3DP technology. *Polymers*, v. 10, n. 12, 25 nov. 2018.

HOLFORD AL, TOBIAS KM, BARTGES JW, *et al.* Adrenal response to adrenocorticotrophic hormone in dogs before and after surgical attenuation of a single congenital portosystemic shunt. *J. Vet. Int. Med.*, 2008 Nov; 22: 832–838.

JALAN R, SHAWCROSS D, DAVIES N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 35, p. 1175, 2003.

JAKAB, L. Kötoszövet és inflammatio. *Orvosi Hetilap*, v. 155, n. 12, p. 453–460, 2014.

JOFFE, MR, HALL, E, TAN, C. Evaluation of different methods of securing celofane bands for portosystemic shunt attenuation. *Vet. Surg.*, 2019 Feb; 48: 42–49.

JOHNSTON, SA, TOBIAS, KM. Hepatic Vascular Anomalies. In: Berent, AC, Tobias, KM, editors. *J Vet Surg Small Anim*. 2nd ed. St. Louis: Elsevier; 2018, p. 1852–1886.

KHAJEHPUR, H.; BEHZADNIA, M. J. The role of internal jugular vein Doppler ultrasonography in predicting hypovolemic shock in polytrauma patients. *Ultrasonography*, v. 41, n. 2, p. 317–324, 1 abr. 2022.

KELLEY D, LESTER C, DELAFORCADE A, *et al.* Thromboelastographic evaluation of dogs with congenital portosystemic shunts. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v. 27 n.5, pp.1262–1267, 2013.

KONIG, H.E.; MAIERL, J.; LIEBICH, H.G. In: König, H.E.; LIEBICH, HG. *Anatomia dos Animais Domésticos - Texto e Atlas Colorido*. 4ª ed. Porto Alegre. Artmed, 2017.

MANKIN KM. Current concepts in congenital portosystemic shunts. *Vet. Clin. N. Ame. Small Anim. Pract.*, 2015 Dec; 45 (3): 477-487.

KONSTANTINIDIS, A. O. *et al.* **Congenital Portosystemic Shunts in Dogs and Cats: Classification, Pathophysiology, Clinical Presentation and Diagnosis.** *Veterinary Sciences* MDPI, 1 fev. 2023.

MAI W, WEISSE C. Contrast-enhanced portal magnetic resonance angiography in dogs with suspected congenital portal vascular anomalies. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2011 Feb; 52 (3): 284-288.

MATHEWS KG, BUNCH SK. Vascular liver diseases. In: Ettinger SJ, Feldman ED. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. 6th ed. Saunders/Elsevier: St Louis; 2005.

MATIASOVIC, M. *et al.* Outcomes of dogs treated for extrahepatic congenital portosystemic shunts with thin film banding or ameroid ring constrictor. **Veterinary Surgery**, v. 49, n. 1, p. 160–171, 1 jan. 2020.

MAYHEW PD, WEISSE C. Liver and biliary system. In: JOHNSTON SA, TOBIAS KM, editors. **Veterinary surgery: small animal**. 2 ed. St. Louis: Elsevier; pp. 1829–1852, 2018.

MEHL ML, KYLES AE, HARDIE EM, *et al.* Evaluation of ameroid ring constrictors for treatment for single extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 168 cases (1995-2001). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, 2005 Apr;226: 2020–2030.

NELSON, N. C.; NELSON, L. L. Anatomy of extrahepatic portosystemic shunts in dogs as determined by computed tomography angiography. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 52, n. 5, p. 498–506, set. 2011.

O'LEARY CA, PARSLOW A, MALIK R, *et al.* The inheritance of extra-hepatic portosystemic shunts and elevated bile acid concentrations in Maltese dogs. **Journal of Small Animal Practice**. v. 55n. 1, pp. 14–21, 2014.

POLONIO-ALCALÁ, E. *et al.* Screening of additive manufactured scaffolds designs for triple negative breast cancer 3D cell culture and stem-like expansion. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, 12 out. 2018.

RADINSKY, M. G. **Surgery of the liver**. In: FOSSUM, T. W. **Small animal surgery**. 4 ed. St Louis: Elsevier, pp. 584-617, 2013.

RICCIARDI, M. Unusual haemodynamics in two dogs and two cats with portosystemic shunt-implications for distinguishing between congenital and acquired conditions. **Open Veterinary Journal**, v. 7, n. 2, pp. 86-94, 2017.

SANTILLI, RA, GERBONI, G. Diagnostic imaging of congenital portosystemic shunt in dogs and cats: a review. **Vet. J.**, 2003 Jun; 166: 7-18.

SEREDA, C. W.; ADIN, C. A. **Methods of gradual vascular occlusion and their applications in treatment of congenital portosystemic shunts in dogs: A review**. **Veterinary Surgery**, jan. 2005.

SÖHLING, N. *et al.* In vitro Evaluation of a 20% Bioglass-Containing 3D printable PLA Composite for Bone Tissue Engineering. **International Journal of Bioprinting**, v. 8, n. 4, p. 65–81, 2022.

SMITH, RR, HUNT, GB, GARCIA-NOLEN, TC. Spectroscopic and mechanical evaluation of thin film commonly used for banding congenital portosystemic shunts in dogs. **Vet. Surg.**, 2013 May; 42: 478–487.

SPIES, K. *et al.* Clinical presentation and short-term outcomes of dogs ≥ 15 kg with extrahepatic portosystemic shunts. **Veterinary Surgery**, 2023.

SZATMÁRI V, VAN SLUIJS FJ, ROTHUIZEN. Ultrasonographic assessment of hemodynamic changes in the portal vein during surgical attenuation of congenital extrahepatic portosystemic shunts in dogs, **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, 2004 Mar; 224: 395–402.

TAMS T.R. Diseases of the liver and hepatobiliary system. In: TAMS T.R. **Handbook of small animal gastroenterology**. ed 2. Saunders: St Louis; p. 330, 2003.

TRAVERSON, M. *et al.* Comparative outcomes between ameroid ring constrictor and cellophane banding for treatment of single congenital extrahepatic portosystemic shunts in 49 dogs (1998-2012). **Veterinary Surgery**, v. 47, n. 2, p. 179–187, 1 fev. 2018.

TIVERS, M. S. *et al.* Treatment of extrahepatic congenital portosystemic shunts in dogs - what is the evidence base? **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 1, p. 3–11, jan. 2012.

TOBIAS KM. Portosystemic shunts and other hepatic vascular anomalies. In: TIVERS, M. S. *et al.* **Intrahepatic congenital portosystemic shunts in dogs: short-and long-term outcome of suture attenuation**. *Journal of Small Animal Practice*, v. 59, n. 4, p. 201-210, 2018.

WALLACE ML, GRIMES JA, EDWARDS L, *et al.* Dogs \geq five years of age at the time of congenital extrahepatic portosystemic shunt diagnosis have better long-term outcomes with surgical attenuation than with medical management alone. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, 2022.

WENGER, S. Anesthesia and Analgesia in Rabbits and Rodents. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 21, n. 1, p. 7–16, jan. 2012.

WHITE RN, SHALES C, PARRY AT. New perspectives on the development of extrahepatic portosystemic shunts. **J. Small Anim. Pract.**, 2017 Nov;58: 669–677.

WINKLER JT, BOHLING MW, TILLSON DM, *et al.* Portosystemic shunts: diagnosis, prognosis, and treatment of 64 cases (1993–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.39, pp. 169–185, 2003.

ZWINGENBERGER AL, DANIEL L, STEFFEY MA, *et al.* Correlation between liver volume, portal vascular anatomy, and hepatic perfusion in dogs with congenital portosystemic shunt before and after placement of ameroid constrictors. **J. Vet. Surg.**, 2014 Jul; 43: 926–934