



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia

Andreia Susana Casola Jacinto

Orientação: Professor Doutor Nuno Miguel Lourenço Alexandre

Coorientação: Dr.^a Andreia Freire

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2017

Esta dissertação inclui as críticas e as sugestões feitas pelo júri



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia

Andreia Susana Casola Jacinto

Orientação: Professor Doutor Nuno Miguel Lourenço Alexandre

Coorientação: Dr.^a Andreia Freire

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2017

Esta dissertação inclui as críticas e as sugestões feitas pelo júri

Agradecimentos

A toda equipa do Hospital Veterinário Universitário de Coimbra, o meu muito muito obrigado pela forma excecional como me receberam e pelo companheirismo e partilha de conhecimentos demonstrados durante todo este período. Em especial à Dr.^a Andreia Freire pela amizade, cooperação e por toda a disponibilidade no desenvolvimento deste relatório. É, sem dúvida, um exemplo de excelente profissionalismo e dedicação à profissão.

Ao Dr. Nuno Alexandre por ter aceitado desempenhar o papel de orientador deste relatório e por toda a paciência, profissionalismo e competência. Um exemplo para qualquer profissional nesta área.

A todos os colegas de curso que, de alguma forma, marcaram o meu percurso ao longo dos últimos 6 anos. Porque a universidade é um período de partilha e amizade e só se revelou um período tão prazeroso graças a vocês.

À Daniela, à Inês e à Bambi. Os meus grandes suportes, companheiras incansáveis e apoios incondicionais. Conseguiram, sem dúvida, marcar este percurso e isso não será, jamais, esquecido.

Ao Tiago, ao Sousa, ao Rúben e ao Miguel por terem tornado esta experiência tão única e pela partilha de momentos incontáveis. Ao Tiago em particular porque, além disso, se revelou um companheiro de estágio exemplar e um grande apoio.

Ao João porque, apesar da distância, estiveste sempre presente. Obrigado pelo apoio, ternura, paciência e compreensão.

Por fim mas não por último, à minha família. Porque sem o vosso esforço, dedicação e confiança este caminho não tinha sido possível.

À minha avó. Companheira de uma vida e lutadora incansável.

E, em especial, aos meus pais por tornarem possível a realização deste sonho e por o colocarem sempre em primeiro lugar. Obrigado por tudo o que proporcionaram até hoje e por todo o esforço que despenderam comigo ao longo dos últimos anos.

Resumo

Este relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, que decorreu no Hospital Veterinário Universitário de Coimbra entre 19 de Setembro de 2016 e 19 de Abril de 2017, e divide-se em duas secções. A primeira secção consiste na análise da casuística acompanhada durante o período de estágio, da qual se destaca a área médica de gastroenterologia como a área mais frequentemente observada. A segunda secção consiste na abordagem ao insulínoma canino, e abrange a revisão bibliográfica dessa neoplasia seguida da exposição de um caso clínico acompanhado durante o período de estágio.

O insulínoma canino é uma neoplasia pouco comum no cão e que é caracterizada pela existência de hipoglicemia crónica concomitante com elevados valores de insulina. O diagnóstico definitivo desta afeção apenas pode ser obtido com recurso à recolha de amostras e ao envio para um laboratório de histopatologia.

Palavras-chave: cão; insulínoma, pâncreas; hipoglicemia; oncologia

Abstract – Clinical and surgery of small animal

This report was elaborated following a traineeship under the context of integrated masters degree at the Hospital Veterinário Universitário de Coimbra from September 19th, 2016 to April 19th, 2017 and is divided into two sections. The first section consists in the analysis of the casuistry accompanied during the mentioned traineeship, being gastroenterology was most prevalent clinical area. The second section consists in the approach to canine insulinoma and covers the literature review of this affection followed by the report of a case accompanied during the internship.

Canine insulinoma is an uncommon disease in dogs that is characterized by chronic hypoglycaemia with elevated insulin values. The definitive diagnosis can only be achieved sending tumor samples to a histopathology laboratory.

Keywords: dog; insulinoma; pancreas; hypoglycaemia; oncology

Índice de conteúdos

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract – Clinical and surgery of small animal.....	iii
Índice de conteúdos.....	iv
Índice de gráficos	viii
Índice de tabelas	viii
Índice de figuras	x
Lista de abreviaturas e siglas.....	xii
Introdução.....	1
I. Relatório de casuística	2
1. Distribuição por espécie animal	2
2. Distribuição por área clínica	3
2.1. Medicina Preventiva	3
2.1.1. Vacinação.....	4
2.1.2. Desparasitação.....	6
2.1.3. Identificação eletrónica.....	6
2.2. Clínica Médica	6
2.2.1. Gastroenterologia e glândulas anexas.....	7
2.2.2. Nefrologia e Urologia.....	10
2.2.3. Doenças infecciosas e parasitárias.....	11
2.2.4. Ortopedia e traumatologia	13
2.2.5. Dermatologia	14
2.2.6. Reprodução e obstetrícia	16
2.2.7. Oncologia	17
2.2.8. Otorrinolaringologia	19
2.2.9. Oftalmologia	19
2.2.10. Endocrinologia	21
2.2.11. Cardiologia	23
2.2.12. Estomatologia	25
2.2.13. Neurologia	25
2.2.14. Pneumologia.....	27

2.2.15.	Toxicologia	28
2.2.16.	Hematologia	30
2.3.	Clínica Cirúrgica	31
2.3.1.	Cirurgia de tecidos moles	31
2.3.2.	Cirurgia ortopédica	31
2.3.3.	Cirurgia odontológica.....	33
2.3.4.	Cirurgia oftalmológica e neurocirurgia.....	33
2.4.	Imagiologia e endoscopia.....	33
2.5	Outros procedimentos médicos.....	34
II.	Monografia – Insulinoma Canino.....	35
1.	Introdução.....	35
2.	Anatomia, histologia e fisiologia do pâncreas	35
2.1.	Anatomia pancreática.....	35
2.2.	Histologia pancreática	36
2.3.	Fisiologia pancreática.....	37
2.3.1.	Hormonas	38
2.3.1.1.	A insulina	38
2.3.1.2.	O glucagon	39
2.3.1.3.	A somatostatina.....	39
2.3.1.4.	O polipéptido pancreático.....	39
2.3.2.	Resposta fisiológica à hiperglicemia	39
2.3.3.	Resposta fisiológica à hipoglicemia	41
3.	Tumores pancreáticos neuroendócrinos (TPNE's)	43
4.	Insulinoma	43
4.1.	Fisiopatologia	43
4.2.	Fatores predisponentes.....	43
4.3.	Sinais clínicos.....	44
4.3.1.	Neuroglicopenia.....	44
4.3.2.	Neuropatia periférica	46
5.	Diagnósticos Diferenciais	46
5.1.	Hipoglicemia por diminuição da produção de glucose	47
5.1.1.	<i>Shunt</i> porta-sistémico.....	47
5.1.2.	Insuficiência hepática aguda / crónica	47

5.1.3.	Hipoadrenocorticismo.....	48
5.2.	Hipoglicemia por aumento do consumo de glucose	48
5.2.1.	Intoxicação por xilitol	48
5.2.2.	Outras neoplasias extra-pancreáticas.....	49
5.3.	Outras causas	49
5.3.1.	Sépsis	49
6.	Abordagem diagnóstica.....	50
6.1.	Achados laboratoriais	50
6.1.1.	Medição da glucose sérica	50
6.1.2.	Medição da insulina sérica	51
6.1.4.	Frutosamina.....	53
6.1.5.	Outras alterações laboratoriais	53
6.2.	Diagnóstico por imagem.....	54
6.2.1.	Ecografia	54
6.2.1.1.	Ecografia transabdominal	55
6.2.1.2.	Ecografia com contraste	55
6.2.1.3.	Ecografia endoscópica	56
6.2.2.	Radiografia	57
6.2.3.	Tomografia axial computadorizada	58
6.2.4.	Cintigrafia com análogos da somatostatina	59
7.	Terapêutica.....	62
7.1.	Terapêutica aguda da crise hipoglicêmica	62
7.1.1.	Dextrose	62
7.1.2.	Glucagon	62
7.1.3.	Terapêutica anticonvulsiva	63
7.2.	Terapêutica cirúrgica	63
7.2.1.	Considerações gerais.....	63
7.2.2.	Protocolo anestésico	64
7.2.3.	Identificação das lesões	66
7.2.4.	Protocolo cirúrgico.....	67
7.2.5.	Cuidados pós-cirúrgicos	69
7.2.6.	Complicações pós-cirúrgicas	70

7.3. Terapêutica médica	70
7.3.1. Alimentação e exercício	71
7.3.2. Glucocorticoides	71
7.3.3. Diazóxido	71
7.3.4. Estreptozotocina	72
7.3.5. Octreótido	73
8. Confirmação do diagnóstico	74
8.1. Histologia	74
8.2. Análises imunohistoquímicas	74
9. Estadiamento tumoral	76
10. Marcadores tumorais	76
11. Prognóstico	77
12. Novas terapêuticas	79
13. Relato de caso	80
13.1. Identificação do paciente	80
13.2. Anamnese e Exame clínico	80
13.3. Exames complementares	80
13.4. Avaliação pré-cirúrgica	81
13.5. Terapêutica cirúrgica	82
13.6. Evolução pós-cirúrgica	84
13.7. Discussão	88
14. Conclusão	90
15. Considerações finais	91
Bibliografia	92

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos casos observados por espécie animal (n=345).....	3
Gráfico 2 - Curvas de glicemia realizadas durante o período de internamento pós-cirúrgico nos dias 4, 5 e 6 de Outubro	84
Gráfico 3 - Curva de glicemia no primeiro dia de internamento sem administração de insulina	85
Gráfico 4 – Curva de glicemia elaborada no primeiro dia de terapêutica com 0,25U/kg de insulina. Os pontos a preto indicam os momentos em que se realizou a administração da insulina e o fornecimento de alimento.	86
Gráfico 5 - Curva de glicemia realizada em casa para a dose de 0,4U/kg e 75g de alimento. Os pontos a preto indicam os momentos em que se realizou a administração da insulina e o fornecimento de alimento.	87
Gráfico 6 - Curva de glicemia realizada em casa para a dose de 0,5U/kg e 75g de alimento. Os pontos a preto indicam os momentos em que se realizou a administração da insulina e o fornecimento de alimento.	88

Índice de tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos casos em função da sua área clínica [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=556]	3
Tabela 2 - Distribuição dos procedimentos observados na área de medicina preventiva [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=57].....	3
Tabela 3 - Distribuição dos casos de clínica médica por família /grupo [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=382]	7
Tabela 4 - Distribuição da casuística na área clínica de gastroenterologia e glândulas anexas [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=59].....	8
Tabela 5 - Distribuição da casuística na área clínica de Nefrologia e urologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=43]	10
Tabela 6 - Distribuição da casuística na área clínica de doenças infecciosas e parasitárias [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=40].....	12
Tabela 7 - Distribuição da casuística na área clínica de ortopedia e traumatologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=40]	13
Tabela 8 - Distribuição da casuística na área clínica de dermatologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=29]	15
Tabela 9 - Distribuição da casuística na área clínica de reprodução e obstetrícia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=27]	16
Tabela 10 - Distribuição da casuística na área clínica de oncologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=26]	18

Tabela 11 - Distribuição da casuística na área clínica de otorrinolaringologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=24]	19
Tabela 12 - Distribuição da casuística na área clínica de oftalmologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=19]	20
Tabela 13 - Distribuição da casuística na área clínica de endocrinologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=18]	21
Tabela 14 - Distribuição da casuística na área clínica de cardiologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=16]	23
Tabela 15 - Distribuição da casuística na área clínica de estomatologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=15]	25
Tabela 16 - Distribuição da casuística na área clínica de neurologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=11]	26
Tabela 17 - Distribuição da casuística na área clínica de pneumologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=7]	27
Tabela 18 - Distribuição da casuística na área clínica de toxicologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=6]	29
Tabela 19 - Distribuição da casuística na área clínica de hematologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=2]	30
Tabela 20 - Distribuição dos casos de clínica cirúrgica por família /grupo [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=117]	31
Tabela 21 - Distribuição da casuística de cirurgia de tecidos moles [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=89]	32
Tabela 22 - Distribuição da casuística de cirurgia ortopédica [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=13]	32
Tabela 23 - Distribuição da casuística de cirurgia odontológica [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=10]	33
Tabela 24 - Distribuição da casuística de cirurgia oftalmológica e neurocirurgia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=5]	33
Tabela 25 - Distribuição da casuística de imagiologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=279]	34
Tabela 26 - Distribuição da casuística de outros procedimentos médicos [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=41]	34
Tabela 27 - Efeitos da insulina no organismo (adaptado de Greco e Stabenfeldt, 2013)	42
Tabela 28 - Sinais clínicos apresentados por animais com insulinooma e respectivas frequências (n=98).	45
Tabela 29 - Comparação do tempo médio de sobrevivência de cães com insulinooma incluídos em dois estudos distintos, tendo em conta o estadio da doença apresentado	78
Tabela 30 - Tempo médio de sobrevivência de cães com insulinooma tendo em conta a terapêutica implementada	78
Tabela 31 - Resultados do hemograma pré-cirúrgico (Mindray BC5000Vet)	82

Tabela 32 - Resultados das análises bioquímicas pré-cirúrgicas (Fugifilm Nx500).....	82
Tabela 33 - Resultados do ionograma pré-cirúrgico (Fugifilm Nx500)	82

Índice de figuras

Figura 1 - Radiografia com contraste em caso clínico de ingestão de corpo estranho aos 0 (T=0), 5 (T=5), 30 (T=30) e 90 (T=90) minutos (Radiografias gentilmente cedidas pelo HVUC).	9
Figura 2 - Distribuição comum do prurido e das lesões associadas à dermatite atópica (adaptado de Hensel et al., 2015).	16
Figura 3 – Ilustração de episclerite granulomatosa nodular (Fotografias gentilmente cedidas pelo HVUC).	20
Figura 4 – Radiografia de gato com asma felina (Raio-x gentilmente cedido pelo HVUC).	28
Figura 5 - Anatomia pancreática e respetiva vascularização sanguínea (adaptado de Cornell, 2012)	36
Figura 6 - Corte histológico de pâncreas. É possível observar a distinção entre o tecido pancreático endócrino e exócrino. Coloração Hematoxilina-Eosina. Ampliação x75 e x200. (adaptado de Mescher, 2016).....	38
Figura 7 - Ilustração dos diferentes tipos celulares que constituem os lhéus de Langerhans e sua disposição. (adaptado de Greco e Stabenfeldt, 2013).	38
Figura 8 – Ilustração da ligação da insulina ao seu recetor e os seus efeitos intracelulares (adaptado de Reusch, 2015).	41
Figura 9 – Diferenças na concentração de insulina sérica em animais com diferentes diagnósticos diferenciais de hipoglicemia. Para a mesma doença podem existir animais com valores de insulina sérica muito díspares e, apenas no insulinoma, esses valores se encontram acima do limite superior de referência (adaptado de Nelson, 2015).	52
Figura 10 – Imagens ecográficas de animal com suspeita de insulinoma. A imagem (A) corresponde à ecografia convencional onde é possível identificar uma estrutura pancreática hipoecóica, com 2,2 cm. Nas imagens (B) e (C) estão representadas imagens obtidas através da realização de ecografia com contraste no mesmo animal. A imagem (B) corresponde à fase inicial, 13 segundos após a administração de contraste e a imagem (C) foi obtida aos 24 segundos. Através da ecografia de contraste é possível identificar uma massa pancreática com elevada vascularização, compatível com insulinoma. Imagens obtidas com recurso a sonda linear de 5MHz. (adaptado de Vanderperren et al., 2013).	56
Figura 11 – Imagem ilustrativa da realização de ecografia endoscópica na identificação de insulinoma. É possível observar-se uma lesão heterogénea com 4 a 5 mm de diâmetro no lobo pancreático esquerdo, confirmada posteriormente intraoperatoriamente. Imagem obtida através de um transdutor linear de 7,5MHz. (adaptado de Gaschen, Kircher e Lang, 2003).	57
Figura 12 – Imagens tomográficas de abdómen de cão em corte transversal obtidas de paciente com insulinoma. A imagem (A) corresponde à imagem obtida antes da administração de contraste, a imagem (B) à fase arterial, a imagem (C) à fase venosa e a imagem (D) à fase de equilíbrio. É	

possível observar a elevada captação de contraste na fase arterial por parte da massa pancreática localizada no lobo pancreático direito (seta). RD – Rim direito, B – Baço, F – Fígado (adaptado de Mai e Cáceres, 2008).	59
Figura 13 – Imagem de cintigrafia planar ventral de insulínoma canino, 19 horas após a administração do análogo. É possível identificar uma acumulação de material (seta) craniomedialmente ao rim direito. RD – Rim direito; RE – Rim esquerdo (adaptado de Lester et al., 1999).	60
Figura 14 – Imagens ventral (A) e transversal (B) obtidas por SPECT, de cão com insulínoma, 6 horas após a administração de ocreótido. É possível identificar a acumulação do análogo da somatostatina cranialmente ao rim direito, compatível com insulínoma. B – Bexiga, F – Fundo do estômago, T – Massa tumoral pancreática, RD – Rim direito (adaptado de Robben et al., 2005). ...	60
Figura 15 - Algoritmo de diagnóstico de insulínoma (adaptado de Schoeman, 2017).	61
Figura 16 – Imagem ilustrativa de metástases hepáticas de insulínoma canino (adaptado de Cornell, 2012).	67
Figura 17 – Ilustração de tumor pancreático primário no cão. (adaptado de Cornell, 2012).....	67
Figura 18 – Imagem ilustrativa da técnica de sutura-fratura para realização de pancreatectomia parcial (adaptado de Fossum e Caplan, 2013).	68
Figura 19 - Imagem ilustrativa da técnica de disseção romba para realização de pancreatectomia parcial (adaptado de Fossum e Caplan, 2013).	69
Figura 20 - Análise histopatológica e imunohistoquímica de um insulínoma e das suas metástases hepáticas.	75
Figura 21 - Relação entre a expressão tumoral de Ki-67 e o tempo de sobrevivência (A) e o tempo livre de doença (B) no insulínoma canino. (adaptado de Buishand, Kik e Kirpensteijn, 2010).	77
Figura 22 - Secções de TAC do abdómen do paciente nas quais é possível observar a captação de contraste heterogénea na massa pancreática (*)	81
Figura 23 - Secção de TAC abdominal do paciente onde é possível observar o aumento do tamanho do útero e a acumulação de conteúdo uterino.....	81
Figura 24 - Aspeto do pâncreas encontrado na exploração cirúrgica. Na imagem pode-se observar um pâncreas atrofiado e com óbvias alterações na textura (Fotografias gentilmente cedidas pelo HVUC).	83
Figura 25 - Porção do ramo pancreático esquerdo removida. É evidente a granulação existente e a conseqüente alteração da textura pancreática. (Fotografias gentilmente cedidas pelo HVUC).	83

Índice de equações

Equação 1 - Fórmula para cálculo do rácio Insulina:Glucose corrigido (adaptado de (Stockham e Scott, 2008; Thompson, Jones e Hickson, 1995).	52
Equação 2 - Fórmula para o cálculo do valor de frutossamina corrigido no cão (adaptado de Stockham e Scott, 2008).	53

Lista de abreviaturas e siglas

HVUC – Hospital Veterinário Universitário de Coimbra	HHD – Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente
Fip – Frequência absoluta por espécie	HAD – Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente
Fi - Frequência absoluta total	TAC – Tomografia axial computadorizada
fr(%) – frequência relativa	RM – Ressonância magnética
ADN – Ácido desoxirribonucleico	ACTH – <i>Adrenocorticotropic hormone</i> (Hormona adrenocorticotrópica)
VGG – <i>Vaccination Guidelines Group</i>	DMVM – Degenerescência mixomatosa da válvula mitral
WSAVA – <i>World Small Animal Veterinary Association</i>	ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
CDV – <i>Canine distemper virus</i> (Vírus da Es-gana Canina)	ACVIM - <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
CAV – <i>Canine adenovirus</i> (Adenovírus canino)	IECA – Inibidor da enzima conversora da angio-tensina
CPV – <i>Canine parvovirus</i> (Parvovírus canino)	DL₅₀ – Dose letal
FPV – <i>Feline panleucopénia virus</i> (Vírus da panleucopénia felina)	ALT – <i>Alanine transaminase</i> (Alanina amino-transferase)
FCV – <i>Feline calicivirus</i> (Calicivírus felino)	AST – <i>Aspartate transaminase</i> (Aspartato aminotransferase)
FHV – <i>Feline herpesvirus</i> (Herpesvírus felino)	LDH – Lactato desidrogenase
SC - Subcutâneo	CK – Creatinina quinase
DRC – Doença renal crónica	AHIM – Anemia hemolítica imunomediada
IV – Endovenoso	OVH – Ovariohisterectomia
DRA – Doença Renal Aguda	FIV – <i>Feline immunodeficiency virus</i> (Vírus da imunodeficiência felina)
Pu/Pd – Poliúria e polidipsia	FeLV – <i>Feline leukaemia virus</i> (Vírus da leu-cose felina)
P_{ur}/C_{ur} – Rácio proteinúria-creatinúria	SNA – Sistema nervoso autónomo
IRIS – <i>International Renal Interest Society</i>	ATP – Trifosfato de adenosina
SDMA - <i>Symmetric Dimethylarginine</i> (Dimeti-larginina simétrica)	cAMP – Monofosfato cíclico de adenosina
ELISA - <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (Ensaio de Imunoenzimático)	IRS – <i>Insulin receptor substrate</i> (Substrato do recetor de insulina)
IFI – Imunofluorescência indireta	IGF – <i>Insulin-like growth factor</i>
PCR - <i>Polymerase chain reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)	SNC – Sistema nervoso central
Ig – Imunoglobulina	SNP – Sistema nervoso periférico
DAAP – Dermatite alérgica à picada da pulga	
EGN – Episclerite granulomatosa nodular	
CEE – Carcinoma de células escamosas	
DM – Diabetes <i>mellitus</i>	
HAC – Hiperadrenocorticismo	

ALP – *Alkaline phosphatase* (Fosfatase alcalina)

AIGR – *Amended insulin:glucose ratio* (rácio insulina:glucose corrigido)

SPECT – *Single Photon Emission Computed Tomography* (Tomografia por emissão de fóton simples)

CRI – *Continuous Rate Infusion* (Infusão contínua)

IM – Intramuscular

LR – Lactato de Ringer

BID – *Bis in die* (Duas vezes por dia)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCNA - *Proliferative nuclear cell antigen* (Antígeno nuclear de proliferação celular)

GH – *Growth hormone* (Hormona de crescimento)

Introdução

O presente relatório de estágio relata as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular do mestrado integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora. O estágio foi realizado no Hospital Veterinário Universitário de Coimbra (HVUC) e teve uma duração de seis meses, tendo decorrido entre 19 de Setembro de 2016 e 19 de Março de 2017.

O HVUC é um projeto relativamente recente tendo sido inaugurado em Outubro de 2014 e é composto por dois consultórios para cães, dois consultórios para gatos, uma sala de visitas, um internamento geral, um internamento para gatos, um internamento de infetocontagiosos, uma sala de cirurgia, uma sala de ecografia, uma sala de radiologia e um laboratório de análises clínicas. O HVUC possui um funcionamento permanente, 24 horas por dia, com serviços de consultas, internamentos, cirurgias ortopédicas e de tecidos moles, urgências e serviço de domicílio.

O estágio funcionou num sistema de rotatividade semanal de horários entre os estagiários. De segunda a sexta-feira, o primeiro turno iniciava-se às 8 horas e terminava às 16 horas, o segundo turno decorria entre as 10 horas e as 19 horas e o terceiro turno estava compreendido entre as 11 horas e as 21 horas. O horário noturno era assegurado através da presença do estagiário entre as 19 horas e as 9 horas do dia seguinte. Os fins-de-semana e os feriados definiram-se como rotativos entre os diferentes estagiários e o seu horário decorria entre as 8 horas e as 19 horas, com pausa de almoço entre as 12 horas e as 15 horas, ou entre as 18 horas e as 9 horas do dia seguinte.

Durante o período de estágio foi possível a realização de diversas tarefas como o acompanhamento de consultas, a preparação de animais para cirurgia, a participação em cirurgias, o auxílio aos animais internados, a colaboração e realização de exame complementares, a participação na realização de diagnósticos e a realização de diversos exames laboratoriais.

Este relatório encontra-se dividido em duas componentes. A primeira diz respeito à análise da casuística observada durante o período de estágio. São abordados e analisados estatisticamente todos os casos referentes à medicina preventiva, à clínica médica e à clínica cirúrgica acompanhados pela estagiária no HVUC.

Na segunda parte do relatório será abordada uma matéria referente a um caso clínico acompanhado e pelo qual foi desenvolvido algum interesse, nomeadamente o insulnoma canino. Inicialmente será realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema e numa fase final será descrito e abordado, em concreto, o caso clínico de insulnoma canino acompanhado no HVUC.

I. Relatório de casuística

No presente relatório de casuística serão abordados todos os casos e procedimentos acompanhados durante o período de estágio. Para facilitar a análise estatística, este relatório encontra-se dividido em cinco componentes distintas: medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica, imagiologia e outros procedimentos, que serão abordadas seguidamente por esta ordem. Todos os dados encontram-se esquematizados em tabelas com as respetivas frequências absolutas por espécie (Fip), frequência absoluta total (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. Os dados das tabelas estão ordenados por ordem decrescente de frequência absoluta total.

A componente de medicina preventiva apresenta uma análise dos procedimentos de vacinação, desparasitação e identificação eletrónica e contém uma pequena revisão sobre cada um destes procedimentos.

Das 16 áreas contidas na clínica médica, 13 serão abordadas mais aprofundadamente através de uma pequena revisão bibliográfica de uma afeção incluída na tabela. Na maioria dos casos, a doença abordada é a mais frequentemente acompanhada na área em questão contudo, em 5 dessas áreas, a doença abordada foi escolhida por interesse da estagiária nos casos acompanhados.

Seguidamente far-se-á uma breve abordagem aos casos de clínica cirúrgica acompanhados e, posteriormente, um resumo dos meios complementares de diagnóstico imagiológicos. Para finalizar, serão destacados alguns procedimentos realizados e que foram considerados essenciais durante o período de estágio mas que, devido à sua corrente utilização, não foram passíveis de contabilização.

No total, o número de animais observados não é equivalente ao número de casos totais devido ao facto de alguns animais terem apresentado mais do que uma afeção durante o período de estágio e porque diversos casos de clínica médica foram posteriormente encaminhados para a clínica cirúrgica, estando contemplados em ambas.

1. Distribuição por espécie animal

Durante o período de estágio no HVUC contabilizou-se um total de 345 animais, divididos por duas diferentes espécies. O Gráfico 1 representa a distribuição dos pacientes observados consoante a sua espécie.

Como se pode observar através da análise do Gráfico 1, a espécie canina e a espécie felina apresentam uma diferença significativa na sua prevalência. A maioria dos animais acompanhados no período de estágio pertencem à espécie canina, a qual apresenta uma frequência absoluta de 243 animais e uma frequência relativa de 70,4%. A segunda espécie acompanhada, a espécie felina, contabiliza apenas 29,6% da totalidade de animais, o que corresponde a uma frequência total de 102 animais.

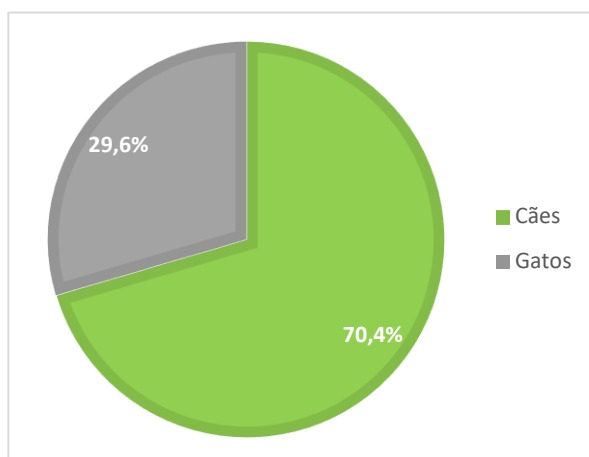


Gráfico 1 - Distribuição dos casos observados por espécie animal (n=345)

2. Distribuição por área clínica

Relativamente às três áreas clínicas distintas e que serão abordadas individualmente de seguida, a que apresentou maior expressividade foi a clínica médica com 68,7% (n=382), seguindo-se da clínica cirúrgica com 21% (n=117) e, por fim, a medicina preventiva com 10,3% (n=57), como se pode observar na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos casos em função da sua área clínica [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=556]

Área Clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Clínica Médica	261	121	382	68,7
Clínica Cirúrgica	79	38	117	21,0
Medicina Preventiva	44	13	57	10,3
Total	384	172	556	100

2.1. Medicina Preventiva

Na Tabela 2 estão esquematizados os atos pertencentes à medicina preventiva. A desparasitação engloba a componente externa e a interna. Como se pode observar, a vacinação foi o procedimento mais presenciado com uma fr(%) de 61,4% (n=35), seguida da desparasitação com 33,3% (n=19) e por último, a identificação eletrónica com 5,3% (n=3).

Tabela 2 - Distribuição dos procedimentos observados na área de medicina preventiva [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=57]

Medicina Preventiva	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Vacinação	30	5	35	61,4
Desparasitação	11	8	19	33,3
Identificação eletrónica	3	0	3	5,3
Total	44	13	57	100,0

2.1.1. Vacinação

Existem dois tipos de vacinas, as infecciosas (vivas) e as não-infecciosas (mortas). As vacinas vivas são vacinas que contêm microrganismos viáveis, que são apenas atenuados com o objetivo de induzir a imunidade através de baixos níveis de infecção. Estas vacinas apresentam a vantagem de serem mais eficazes que as vacinas mortas. As vacinas mortas contêm o organismo inativado, um antígeno natural ou sintético desse vírus ou uma porção de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica o antígeno. Estas vacinas necessitam de adjuvantes para aumentar a sua eficácia e é necessária a realização de reforços para induzir uma proteção adequada (Day *et al.*, 2016).

De acordo com as últimas diretrizes do *Vaccination Guidelines Group (VGG)* da *World Small Animal Veterinary Association (WSAVA)*, as vacinas são divididas em essenciais (recomendadas), não essenciais (opcionais) e não recomendadas. As vacinas essenciais são vacinas que devem ser administradas a todos os cães e gatos de maneira a induzir a imunidade contra determinados agentes infecciosos com importância a nível global. As vacinas não essenciais são as que devem ser administradas aos animais conforme o seu risco específico de contrair determinada doença, quer seja pela sua localização geográfica ou estilo de vida e as vacinas não recomendadas são as que têm poucas evidências científicas para a sua utilização (Day *et al.*, 2016).

As vacinas essenciais para o cão são as que conferem imunidade contra o vírus da esgana (CDV), o adenovírus canino tipo 1 e 2 (CAV), o parvovírus canino tipo 2 (CPV-2) e suas variantes. Nos gatos as vacinas essenciais são as que protegem contra a panleucopénia felina (FPV), o calicivírus (FCV) e o herpesvírus tipo 1 (FHV-1) (Day *et al.*, 2016). Este grupo reconhece que determinados países, consoante os dados que existam sobre as doenças endémicas, possam definir outras vacinações como essenciais, como a vacina antirrábica (Day *et al.*, 2016).

Em Portugal é obrigatória a vacinação antirrábica de todos os cães com idade superior a três meses em todo o território nacional. A vacinação dos gatos e de outras espécies que sejam suscetíveis é realizada voluntariamente. As revacinações devem ser efetuadas conforme a indicação do médico veterinário responsável com base nas especificações de cada vacina (Despacho n.º3799/2015; Portaria n.º264/2013). Ao médico veterinário é imposta a responsabilidade de apenas efetuar esta vacinação aos animais que estejam identificados eletronicamente (Decreto-Lei 313/2003; Despacho n.º3799/2015).

Nas primeiras semanas de vida os cachorros encontram-se protegidos pelos anticorpos maternos, pela denominada imunidade passiva, que apenas começa a declinar para um nível que permita a imunização ativa, ou seja, a vacinação, por volta das oito a doze semanas. Este declínio não é linear havendo cachorros que se encontram suscetíveis e responsivos à vacina a uma idade mais precoce enquanto outros apenas atingem esse nível de suscetibilidade por volta das doze semanas de idade. Tendo em conta esta variação, o VGG sugere que a vacinação seja iniciada perto das seis a oito semanas de idade e que se repita a cada duas a quatro semanas até o animal atingir as 16 semanas, ou mais (Day *et al.*, 2016).

No HVUC a primovacinação inicia-se às seis semanas de idade com uma vacina bivalente (Nobivac® Puppy DP) que imuniza contra o vírus da esgana e o parvovírus ou às oito semanas com uma vacina tetravalente (Nobivac® DHPPI). Cerca de quatro semanas depois realiza-se o reforço da

vacina através da associação da vacina tetravalente com uma vacina imunizante contra quatro serovarietades de *Leptospira interrogans* (Nobivac® L4). Entre as 14 e as 16 semanas de idade, realiza-se novo reforço e a partir desta data apenas é necessário realizar o reforço vacinal anualmente. A vacina DHPPI é imunizante contra o vírus da esgana, o parvovírus, o adenovírus tipo 2 e o vírus da parainfluenza e as quatro serovarietades de *Leptospira* abrangidas na vacinação são a *Canicola*, a *Icterohaemorrhagiae*, a *Australis* e a *Gryppotyphosa*. Aos seis meses é ainda iniciada a vacinação antirrábica (Nobivac® Rabies).

Outra vacina que se realiza comumente mas que é considerada *não core* é a responsável pela prevenção da Leishmaniose. A vacinação deve ser iniciada aos seis meses de idade, com três inoculações separadas por três semanas cada e a partir daí repetida anualmente.

Em gatos, o protocolo vacinal inicia-se às oito semanas de idade com a administração de uma vacina tetravalente (Purevax® RCPCh) repetindo-se os reforços a cada três a quatro semanas até às 16 semanas de idade. O reforço é repetido um ano após o fim da primovacinação e a partir daí de três em três anos. Esta vacina confere proteção contra o herpesvírus felino tipo 1, o calicivírus, o vírus da panleucopénia felina e *Chlamydomphila felis*. Em animais que vivam no exterior e estejam sujeitos a maior risco de infeção pode ser considerada a administração de uma vacina contra o vírus da leucose felina (Leucogen®), desde que o animal seja serologicamente negativo.

Nos gatos, as administrações de vacinas e outros fármacos têm sido comumente associadas à formação de sarcomas no local de injeção, principalmente vacinas com adjuvantes, como a vacina contra a leucose felina e a vacina antirrábica. Esta lesão pode ocorrer entre quatro meses a três anos após a administração do fármaco. A maioria destes sarcomas são fibrossarcomas apesar de se encontrarem também descritos osteossarcomas, condrossarcomas, rabdomiossarcomas, sarcomas miofibroblásticos e histiocitomas fibrosos malignos. A patogénese desta lesão não se encontra completamente esclarecida mas pensa-se que a reação inflamatória crónica que se desenvolve no local da administração possa ser o suficiente para despoletar o dano no ADN e a proliferação celular (Hartmann *et al.*, 2009). Para evitar esta situação, o VGG aconselha os médicos veterinários a tomarem as seguintes medidas: (Day *et al.*, 2016)

- Administrar vacinas sem adjuvantes sempre que possível;
- Não administrar vacinas com adjuvantes na região interescapular;
- Realizar a inoculação, preferencialmente, na pele dos membros ou na parede lateral do tórax ou do abdómen;
- Administrar as vacinas sempre pela via subcutânea (SC);
- Alternar os locais de vacinação registando o local no boletim sanitário do animal;
- Sempre que ocorrer um destes casos reportá-lo à entidade nacional competente.

Recentemente foi proposta uma nova alternativa na vacinação destes animais. Após alguns estudos, foi sugerido que a vacinação na cauda pode ser bem tolerada pelos gatos e ser mais segura que nos locais recomendados atualmente. Esta prática, contudo, ainda não se encontra implementada e será necessária uma avaliação mais cuidada antes da sua inclusão nas diretrizes (Day *et al.*, 2016; Hartmann *et al.*, 2009).

2.1.2.Desparasitação

A desparasitação foi o segundo procedimento clínico mais acompanhado na área da medicina preventiva. As parasitoses no cão e no gato podem constituir um grave problema de saúde pública e, portanto, é importante instituir um bom protocolo de desparasitação interna e externa.

No HVUC a desparasitação interna é iniciada às duas semanas de idade e realizada de 15 em 15 dias até o animal atingir os três meses. Entre os três e os seis meses a desparasitação é realizada mensalmente e após os seis meses de idade é suficiente a realização da desparasitação interna de três em três meses. Esta desparasitação é realizada comumente através da associação de milbemicina oxima com praziquantel (Milbemax®).

Em relação à desparasitação externa existe uma panóplia de princípios ativos e de apresentações que podem ser utilizados. Conforme a avaliação do animal, o risco a que o paciente está sujeito, a preferência e a disponibilidade financeira do proprietário era recomendada a aplicação de coleiras, pipetas *spot-on*, comprimidos ou a associação de vários produtos. Das diversas coleiras antiparasitárias existentes recomendava-se frequentemente a aplicação de coleira com deltametrina (Scalibor®), que liberta gradualmente o princípio ativo, permitindo a disseminação pela totalidade do corpo do animal e que elimina pulgas e carraças e previne a picada de flebótomos e mosquitos, responsáveis pela transmissão de doenças como a Leishmaniose. O fluralaner (Bravecto®) é uma molécula apresentada sob a forma de comprimido ou pipeta e que apresenta uma boa eficácia contra pulgas e carraças durante cerca de 12 semanas. Na forma de pipetas utilizavam-se produtos que continham como substância ativa o fipronil (Frontline®), a associação de imidaclopride com permetrina (Advantix®) ou moxidectina (Advocate®).

2.1.3.Identificação eletrónica

A identificação eletrónica é obrigatória para todos os cães nascidos após 1 de Julho de 2008. Esta identificação só pode ser realizada por um médico veterinário e deve ser efetuada entre os três e os seis meses de idade do animal. A identificação eletrónica é realizada através da aplicação de um *microchip* pela via subcutânea na face lateral esquerda do pescoço. O procedimento é concluído com a introdução dos dados do animal, do seu proprietário e do médico veterinário responsável numa base de dados nacional. O *microchip* permanece com o animal eternamente e contém um código que pode ser identificado através de um leitor eletrónico específico (Decreto-Lei 313/2003).

A identificação eletrónica nos gatos não é obrigatória e durante o período de estágio não se registou qualquer aplicação de *microchip* nesta espécie.

2.2. Clínica Médica

A área de Clínica Médica está subdividida em 16 diferentes especialidades, resumidas na Tabela 3 e dispostas por ordem decrescente de frequência. Os canídeos foram a espécie predominante em todas estas especialidades, exceto na nefrologia e urologia, na estomatologia e na toxicologia, onde predominam os felídeos.

A área médica que registou mais casos foi a gastroenterologia e glândulas anexas (15,4%) seguida da nefrologia e urologia (11,3%). Pelo contrário, a área com menor representatividade é a hematologia com apenas 0,5%. Todas as 16 especialidades serão abordadas individualmente a seguir.

Tabela 3 - Distribuição dos casos de clínica médica por família /grupo [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=382]

Clínica Médica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Gastroenterologia e glândulas anexas	48	11	59	15,4
Nefrologia e urologia	14	29	43	11,3
Doenças infetocontagiosas	24	16	40	10,5
Ortopedia e traumatologia	29	11	40	10,5
Dermatologia	24	5	29	7,6
Reprodução e obstetrícia	17	10	27	7,1
Oncologia	20	6	26	6,8
Otorrinolaringologia	22	2	24	6,3
Oftalmologia	13	6	19	5,0
Endocrinologia	12	6	18	4,7
Cardiologia	13	3	16	4,2
Estomatologia	7	8	15	3,9
Neurologia	11	0	11	2,9
Pneumologia	4	3	7	1,8
Toxicologia	2	4	6	1,6
Hematologia	1	1	2	0,5
Total	261	121	382	100,0

2.2.1. Gastroenterologia e glândulas anexas

A gastroenterologia foi a especialidade médica na qual se registaram mais casos, num total de 59. Esta área abrange todo o trato gastrointestinal, com exceção da cavidade bucal, e as suas glândulas anexas.

Como se pode observar pela análise da Tabela 4, as afeções mais frequentes foram a ingestão de corpos estranhos com fr(%) de 16,9% (n=10), seguida da gastroenterite aguda inespecífica com 13,6% (n=8) e da pancreatite com 11,9% (n=7). Os cães foram a espécie mais acompanhada nesta área com uma frequência absoluta de 48 casos clínicos, com apenas 11 casos contabilizados para a espécie felina.

A ingestão de corpos estranhos é uma situação com a qual os médicos veterinários se deparam frequentemente na sua prática clínica. São diversos os corpos estranhos que podem ser ingeridos pelos animais de estimação e que poderão ter diversas consequências no seu organismo. Aquando da ingestão, o mesmo pode conseguir atravessar todo o trato gastrointestinal ou ficar retido ao longo do mesmo causando uma obstrução, que pode ser total ou parcial (Hayes, 2009).

O quadro clínico pode ser variável dependendo da localização do corpo estranho, da duração da obstrução e do seu grau (Hayes, 2009). Os sinais clínicos mais comumente observados nestas

situações são vômitos, perda de apetite, anorexia, dor abdominal, desidratação e diarreia (Hayes, 2009; Tyrrell e Beck, 2006; Webb, 2014).

Tabela 4 - Distribuição da casuística na área clínica de gastroenterologia e glândulas anexas [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=59]

Gastroenterologia e glândulas anexas		Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Ingestão de corpo estranho	Sem obstrução	3	3	10	16,9
	Com obstrução	4	0		
Gastroenterite aguda inespecífica		7	1	8	13,6
Pancreatite		5	2	7	11,9
Gastroenterite por indiscrição alimentar		5	0	5	8,5
Colangiohepatite		1	2	3	5,1
Peritonite séptica		3	0	3	5,1
Ulceração gastrointestinal		3	0	3	5,1
Dilatação gástrica		2	0	2	3,4
Dilatação e torção gástrica		2	0	2	3,4
Gastroenterite parasitária		2	0	2	3,4
Doença inflamatória intestinal		1	1	2	3,4
Lipidose hepática		0	2	2	3,4
Colecistite		1	0	1	1,7
Colelitíase		1	0	1	1,7
Esplenose		1	0	1	1,7
Fecaloma		1	0	1	1,7
Gastroenterite hemorrágica		1	0	1	1,7
Invaginação intestinal		1	0	1	1,7
Mucocelo biliar		1	0	1	1,7
Megaesófago congénito		1	0	1	1,7
Shunt porta-sistémico extra-hepático		1	0	1	1,7
Torção esplénica		1	0	1	1,7
Total		48	11	59	100

A história clínica e o exame físico podem ser fundamentais para a inclusão desta afeção nos principais diagnósticos diferenciais. Por vezes, os próprios donos apercebem-se que o animal ingeriu o corpo estranho ou reparam, simplesmente, na falta de um objeto na casa. O diagnóstico, no entanto, baseia-se na realização de radiografias ou ecografias para comprovar a presença do corpo estranho antes da exploração cirúrgica. Na radiografia, os corpos estranhos radiopacos, a dilatação gástrica, a dilatação de ansas intestinais, a perda de detalhe da serosa e a acumulação de material opaco intraluminal são os achados mais frequentes. Contudo, muitas vezes as radiografias não são conclusivas e é necessário recorrer a outros meios complementares, como a radiografia com contraste (Figura 1) ou a ecografia. A radiografia com contraste baritado apresenta algumas limitações, nomeadamente o fato de o bário não ser retido se o animal apresentar vômitos, ser um procedimento moroso e não ser aconselhada a sua utilização caso exista perfuração, com o risco de promover o desenvolvimento de peritonite ou adesões da serosa (Riedesel, 2013; Tyrrell e Beck, 2006).

Existem estudos que indicam que a ecografia pode inclusive ser o melhor teste de diagnóstico para comprovar a existência de corpos estranhos gastrointestinais. Os achados clínicos comumente observados na ecografia incluem distensão intestinal, presença de fluido no trato gastrointestinal, aumento da espessura das paredes e a presença de sombra acústica. Uma das suas maiores limitações é a fraca visualização das estruturas na presença de gás intestinal intraluminal (Riedesel, 2013; Tyrrell e Beck, 2006). O jejuno encontra-se relatado como uma das principais porções do trato gastrointestinal onde os corpos estranhos são mais frequentemente encontrados (Hayes, 2009).

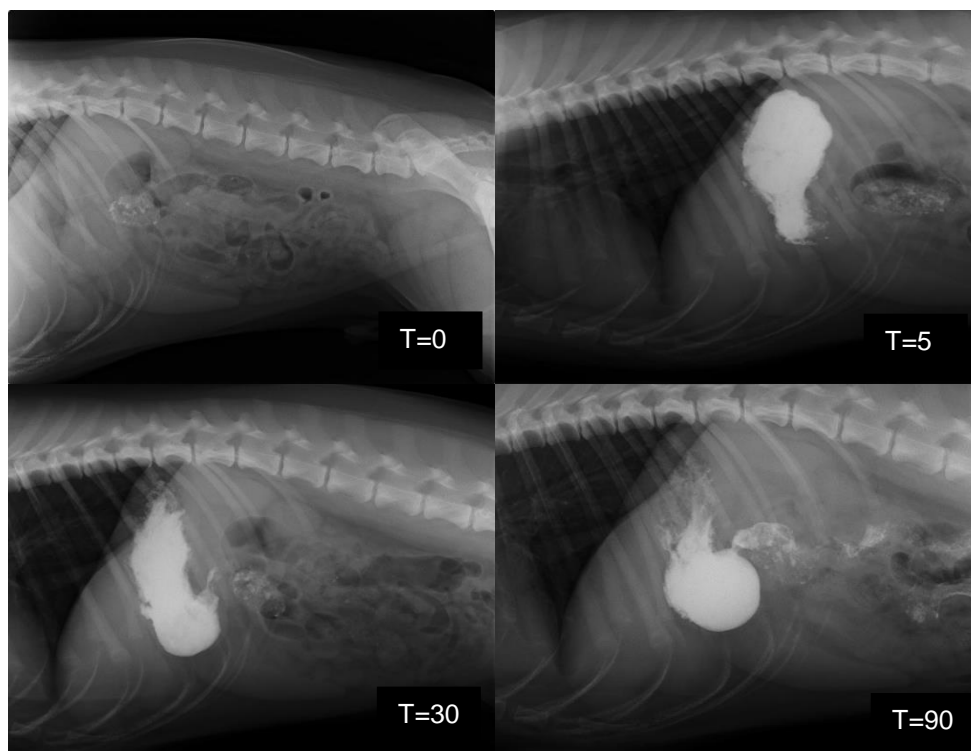


Figura 1 - Radiografia com contraste em caso clínico de ingestão de corpo estranho aos 0 (T=0), 5 (T=5), 30 (T=30) e 90 (T=90) minutos (Radiografias gentilmente cedidas pelo HVUC).

Para a remoção do corpo estranho devemos ter sempre em atenção quando ocorreu a ingestão, os sinais clínicos apresentados, em que parte do trato gastrointestinal se encontra e a forma, tamanho e natureza do corpo estranho (Webb, 2014). Frequentemente, devido à perda e à diminuição da absorção de água, estes animais apresentam-se bastante desidratados sendo necessário iniciar fluidoterapia e corrigir a desidratação antes de avançar para a exploração cirúrgica. As obstruções gastrointestinais comprometem todas as trocas eletrolíticas que ocorrem ao nível do trato gastrointestinal e, por isso, podem também surgir diversas alterações eletrolíticas que necessitam de ser corrigidas rapidamente (Boag *et al.*, 2005).

Os corpos estranhos gástricos, na sua maioria, podem ser removidos endoscopicamente exceto quando são demasiado grandes, pontiagudos ou se estiverem ancorados no estômago, situações nas quais a gastrotomia é a decisão preferencial. Se, por outro lado, estiverem alojados no intestino podem ser necessárias uma ou mais enterotomias para a sua remoção. Durante a cirurgia,

o intestino deve ser observado na sua totalidade para detecção de possíveis áreas de necrose que impliquem a realização de enterectomia (Webb, 2014).

A terapêutica pós-cirúrgica deve incluir antibioterapia adequada, com cefazolina 20 mg/kg por via endovenosa (IV), por exemplo, um inibidor da bomba de prótons como o omeprazol e sucralfato, se houver indicação. A alimentação apenas deve ser retomada 12 a 24 horas após a cirurgia (Webb, 2014). No geral, o prognóstico destes animais é bastante favorável apresentando taxas de mortalidade e de complicações pós-cirúrgicas relativamente baixas (Hayes, 2009).

2.2.2. Nefrologia e Urologia

A nefrologia e urologia foi a segunda área com maior representatividade durante o período de estágio, com um total de 43 casos observados. Nesta área, ao contrário da maioria, a espécie com maior casuística foram os felídeos com 67% dos casos.

Como se pode observar na Tabela 5, a Doença Renal Crónica (DRC) registou a maior incidência nesta área, com fr(%) de 27,9% (n=12), imediatamente seguida da urolitíase com 25,6% (n=11) e da doença da cistite idiopática felina. Juntas totalizam mais de metade da totalidade de casos observados. A afeção com menor incidência foi a doença renal aguda com apenas quatro casos observados.

Tabela 5 - Distribuição da casuística na área clínica de Nefrologia e urologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=43]

Nefrologia e urologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
DRC	5	7	12	27,9
Urolitíase	6	5	11	25,6
Cistite idiopática felina	0	10	10	23,3
Infeção Trato Urinário	2	4	6	14,0
Doença Renal Aguda (DRA)	1	3	4	9,3
Total	14	29	43	100,0

A DRC é a doença renal mais frequente em cães e gatos geriátricos, embora possa ocorrer em animais de todas as idades. É definida como um dano estrutural ou funcional em um ou ambos os rins que persiste por mais de três meses. Esse dano é irreversível e tende a piorar com o tempo (Bartges, 2012).

Os pacientes com DRC apresentam-se frequentemente com perda progressiva de condição corporal, diminuição da massa muscular e poliúria e polidipsia (Pu/Pd). Bioquimicamente, alterações como azotémia, acidose metabólica e hiperfosfatémia são, geralmente, detetadas na DRC e outros achados como hipocalemia, hipoalbuminemia, anemia não regenerativa e infeção de trato urinário, podem também estar presentes. Cerca de 40 a 80 % dos animais com DRC apresentam hipertensão sistémica (Bartges, 2012).

De maneira a estabelecer um protocolo de tratamento e monitorização adequado, é necessário, após o diagnóstico de DRC, realizar o estadiamento e sub-estadiamento da doença. Para isso,

a IRIS (International Renal Interest Society) desenvolveu *guidelines* para o estadiamento da DRC. O estadiamento é feito com base da medição da creatinina sérica e o sub-estadiamento no rácio proteínúria-creatínúria (P_{ur}/C_{ur}) e na medição das pressões arteriais (*International Renal Interest Society (IRIS)*, 2016). Recentemente, surgiram estudos que indicam que a dimetilarginina simétrica (SDMA) pode ser um marcador endógeno da função renal bastante sensível. A SDMA demonstrou detetar mais precocemente a diminuição da função renal em relação à concentração sérica de creatinina e apresenta ainda, como vantagem, o facto de não ser afetada por alterações na massa muscular, ao contrário do que acontece com a creatinina (Hall *et al.*, 2016; Nabity *et al.*, 2015).

A DRC é uma doença irreversível, o seu tratamento deve ser adaptado a cada animal e baseia-se na estabilização e na correção dos possíveis desequilíbrios que estejam presentes. A IRIS desenvolveu também *guidelines* de tratamento da DRC para cão e gato com base no estadiamento da doença (*International Renal Interest Society (IRIS)*, 2016). A deteção precoce da DRC é importante para a obtenção de uma resposta positiva à terapêutica implementada e para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao animal (Bartges, 2012).

2.2.3. Doenças infecciosas e parasitárias

As doenças infecciosas e parasitárias foram a terceira área mais acompanhada, representando 10,5% (n=40) do total de casos acompanhados durante o estágio e apresentam-se descritas detalhadamente na Tabela 6.

Os cães foram a espécie mais representativa nesta área com fr(%) de 60% (n=24). Dentro das 13 diferentes afeções acompanhadas nesta área médica, a doença mais frequente na espécie canina foi a leishmaniose (n=9) e na espécie felina a imunodeficiência vírica felina (FIV) (n=5).

A leishmaniose é uma zoonose com elevado impacto a nível mundial e desencadeada por um protozoário do género *Leishmania*. Embora existam outras espécies com capacidade para transmitir a doença, a espécie de *Leishmania* mais usual e que é agente causal de doença na Europa, América e norte de África denomina-se de *Leishmania infantum* (Ferrer, 2016). No homem, as formas de leishmaniose mais comuns são a Leishmaniose cutânea, a Leishmaniose Mucocutânea e a Leishmaniose Visceral (Solano-Gallego *et al.*, 2009). Os mosquitos do género *Phlebotomus* são os vetores desta doença, transmitindo-a ao cão através da picada. Estes mosquitos são mais ativos ao amanhecer e ao anoitecer e nos meses mais quentes do ano, especialmente em locais com humidade elevada (Solano-Gallego *et al.*, 2009).

A leishmaniose é uma doença que afeta cães de todas as idades, raças e de ambos os sexos, sendo que as raças com pêlo mais curto estão mais sujeitas à picada dos mosquitos e portanto mais predispostas a contrair a doença (Ferrer, 2016).

Quando o animal se infecta com *L. infantum* a resposta clínica depende de vários fatores como a genética e a resposta imunitária do animal. Os sinais clínicos mais frequentemente apresentados são perda de peso, letargia, diminuição do apetite, linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia, Pu/Pd, vômitos e diarreia. Além destes sintomas podem ainda aparecer alterações cutâneas (dermatite pustular, onicogribose, dermatite exfoliativa com ou sem alopecia), lesões oculares (queratoconjuntivite, uveíte, blefarite), epistaxis e vasculite (Ferrer, 2016).

Tabela 6 - Distribuição da casuística na área clínica de doenças infecciosas e parasitárias [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=40]

Doenças infecciosas e parasitárias	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Leishmaniose	9	0	9	22,5
Imunodeficiência vírica felina	0	5	5	12,5
Traqueobronquite infecciosa canina	5	0	5	12,5
Leucemia felina (FeLV)	0	4	4	10
Parvovirose	4	0	4	10
Calicivirose	0	3	3	7,5
Coriza	0	3	3	7,5
Dirofilariose	2	0	2	5
Babesiose	1	0	1	2,5
Micoplasmose	0	1	1	2,5
Otite otodécica	1	0	1	2,5
Rickettsiose	1	0	1	2,5
Sarna sarcóptica	1	0	1	2,5
Total	24	16	40	100

O diagnóstico é feito preferencialmente por testes serológicos, como o ensaio imunoenzimático (ELISA) ou o teste de imunofluorescência indireta (IFI), tendo em conta que estes testes permitem classificar a severidade da doença. Outros testes como a reação em cadeia da polimerase (PCR) ou a análise citológica ou histológica de amostras lesionais também poderão ser utilizados (Ferrer, 2016; Solano-Gallego *et al.*, 2011).

Os principais fármacos utilizados para o tratamento da leishmaniose canina são o alopurinol e o antimoniato de meglumina que podem ser utilizados isoladamente ou em associação. A miltefosina, a anfotericina B, a aminosidina e a pentamidina constituem outras alternativas no tratamento destes animais (Oliva *et al.*, 2010; Solano-Gallego *et al.*, 2011).

A leishmaniose é uma doença crónica e uma zoonose que pode ser fatal, por isso, a sua prevenção é muito importante. Para evitar a picada do mosquito é conveniente evitar passear os animais em locais propícios à presença do flebótomo e em horas a que estes estejam mais ativos. Além disso, é aconselhada a utilização de repelentes para mosquitos como coleiras, pipetas *spot-on* e *sprays* (Maroli *et al.*, 2010). Adicionalmente, podem ser administradas vacinas que complementam a proteção do animal. Até há pouco tempo, apenas existia uma vacina em Portugal (Canileish®), a qual contém proteínas secretadas-excretadas de *L. infantum*. A vacinação pode ser feita a partir dos seis meses de idade, através de três administrações com três semanas de intervalo entre cada. Posteriormente, apenas necessita de reforços anuais (CaniLeish, 2011). Mais recentemente, em Fevereiro de 2017, foi introduzida no mercado uma nova vacina (Letifend®) que tem por base a tecnologia de ADN recombinante. Pode ser administrada, tal como a Canileish®, após os seis meses de idade mas apenas é necessária uma vacinação anual e portanto, no primeiro ano apenas requer uma ad-

ministração (Letifend, 2016). Antes de se iniciar o protocolo de vacinação contra a leishmaniose, independentemente da vacina, todos os animais têm que realizar testes que comprovem que o animal se encontra serologicamente negativo (CaniLeish, 2011, Letifend, 2016).

2.2.4. Ortopedia e traumatologia

Na área clínica de ortopedia e traumatologia, os cães foram a espécie com maior representatividade, com 29 casos acompanhados (72,5%), num total de 40. Em gatos, apenas foram contabilizados 11 casos. Esta área clínica engloba as componentes de ortopedia e de traumatologia conjuntamente pois a maioria das afeções ortopédicas acompanhadas durante o período de estágio foram consequência de situações traumáticas.

Tabela 7 - Distribuição da casuística na área clínica de ortopedia e traumatologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=40]

Ortopedia e traumatologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Laceração cutânea	4	1	5	12,5
Fratura de Úmero	3	1	4	10,0
Displasia de anca	3	0	3	7,5
Fratura de Rádio e Ulna	1	2	3	7,5
Osteoartrite	3	0	3	7,5
Contusão pulmonar	1	1	2	5,0
Pneumotorax	1	1	2	5,0
Fratura Pélvica	2	0	2	5,0
Fratura de Fémur	1	1	2	5,0
Fratura Metatarsiana	1	1	2	5,0
Luxação coxo-femoral	2	0	2	5,0
Luxação patelar	2	0	2	5,0
Hérnia perianal	1	0	1	2,5
Hérnia diafragmática	1	0	1	2,5
Rotura vesical	0	1	1	2,5
Avulsão do plexo braquial	0	1	1	2,5
Traumatismo craniano	1	0	1	2,5
Displasia do cotovelo	1	0	1	2,5
Fratura de Costelas	1	0	1	2,5
Fratura de Mandíbula	0	1	1	2,5
Total	29	11	40	100,0

A laceração cutânea foi a afeção mais acompanhada, com um total de 5 casos e fr(%) de 12,5%. As fraturas ósseas representam 37,5% do total de casos acompanhados nesta área, sendo o úmero, o rádio e a ulna os ossos mais afetados como se pode observar através da análise da Tabela 7. Tendo em conta a representatividade das fraturas ósseas nesta área clínica e por serem uma afeção com a qual o médico veterinário se depara diversas vezes, seguidamente será realizada uma breve revisão da abordagem às mesmas.

A abordagem e a resolução de fraturas ósseas está dependente de diversos fatores. Para esquematizar e facilitar a tomada de decisão no manejo de fraturas foram criados sistemas de avaliação que refletem o ambiente mecânico, biológico e clínico existente. Os fatores mecânicos têm como variáveis o número de membros afetados, o tamanho e atividade do paciente e a classificação da fratura como redutível ou irredutível. A avaliação biológica da fratura reflete o tempo que os implantes necessitam de permanecer, até que seja formado o calo ósseo, e é dependente de diversas variáveis como a idade e estado de saúde do paciente, o osso fraturado e a localização da lesão, se é necessária redução aberta ou não, se a fratura é aberta ou fechada e se resulta de uma lesão de alta ou baixa energia. Os fatores clínicos, por sua vez, englobam características do paciente e do seu proprietário que podem comprometer a correta cicatrização da lesão e que por isso são necessários ter em consideração no momento da abordagem à fratura. Esses fatores incluem a cooperação do proprietário e do paciente no pós-operatório, o nível de conforto necessário ao paciente e a sua capacidade de lidar com o desconforto. Todos estes três grupos de fatores são classificados numa escala numérica de 1 a 10. As fraturas que apresentam *scores* baixos tendem a ser mal sucedidas e a apresentar complicações e, por sua vez, as fraturas com *scores* elevados exibem melhores taxas de cicatrização e uma baixa taxa de complicações (Johnson, 2013).

Com base nos fatores supracitados, é escolhida a melhor técnica de resolução da fratura podendo recorrer-se à utilização de fixadores externos, fixadores internos como placas, parafusos e/ou cavilhas intramedulares ou à conjugação de diferentes métodos (Johnson, 2013).

No período pós-operatório é importante fornecer uma boa analgesia ao animal, realizar os passeios sempre à trela, estimular o membro através da reabilitação física e efetuar controlos radiográficos regulares para avaliar a cicatrização óssea (Johnson, 2013).

2.2.5.Dermatologia

A dermatologia foi a quarta área mais acompanhada com 7,6% dos casos (n=29). Os cães predominam nesta área com um total de 24 casos e uma fr(%) de 82,7%, com apenas 5 casos contabilizados na espécie felina.

A dermatite atópica foi a doença mais representativa com um total de 7 casos, seguida da piodermatite superficial (n=3), hipersensibilidade alimentar (n=3) e impactação das glândulas perianais (n=3). Na Tabela 8 encontram-se esquematizadas as afeções acompanhadas na área de dermatologia durante o período de estágio.

A dermatite atópica é uma doença crónica que afeta humanos e animais, em especial o cão. É definida como uma doença alérgica inflamatória e pruriginosa, com predisposição genética e mediada por imunoglobina (Ig) E como resposta a alérgenos ambientais (Douglas J. DeBoer, 2014; Olivry *et al.*, 2001). A maioria dos cães com dermatite atópica apresentam os primeiros sinais clínicos entre os seis meses e os três anos de idade, que podem ser, ou não, sazonais, conforme os alérgenos envolvidos (Olivry *et al.*, 2010).

Tabela 8 - Distribuição da casuística na área clínica de dermatologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=29]

Dermatologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Dermatite atópica	5	2	7	24,1
Piodermatite superficial	3	0	3	10,3
Hipersensibilidade alimentar	2	1	3	10,3
Impactação das glândulas perianais	3	0	3	10,3
Complexo úlcera-granuloma eosinofílico	0	2	2	6,9
Higroma	2	0	2	6,9
Piodermatite de superfície	2	0	2	6,9
Dermatite acral psicogénica	1	0	1	3,4
Dermatite por <i>Malassezia spp</i>	1	0	1	3,4
Dermatose pustular subcorneana	1	0	1	3,4
Enfisema subcutâneo	1	0	1	3,4
Piodermatite profunda	1	0	1	3,4
Lupus eritematoso discóide	1	0	1	3,4
Seroma	1	0	1	3,4
Total	24	5	29	100,0

Esta resposta pode apresentar-se no animal de diversas formas, não existindo sinais clínicos patognomónicos desta afeção. Além da variedade de apresentações, alguns dos sinais clínicos que estes animais exibem podem apresentar semelhanças com outras doenças dermatológicas, o que torna o diagnóstico da dermatite atópica extremamente complexo (Hensel *et al.*, 2015). Embora vastos, os sinais clínicos mais frequentemente apresentados são pápulas e áreas de eritemas, inicialmente pruríticas. À medida que estas lesões pioram, a inflamação aumenta e desenvolvem-se outros sinais clínicos como alopecia, descamação, hiperpigmentação, liquenificação e infeções secundárias. Estes animais apresentam também, com relativa frequência, otites externas recorrentes (Olivry *et al.*, 2010).

O diagnóstico da dermatite atópica é um diagnóstico de exclusão e, como tal, deve ser baseado na história clínica do animal, nos seu quadro clínico e na eliminação de outras afeções que provoquem sinais clínicos semelhantes como a sarna sarcóptica, a demodecose, a otocariose, a cheilietiose, a dermatite por *Malassezia spp*, a dermatite alérgica à picada da pulga (DAAP), a hipersensibilidade alimentar, a dermatite de contacto e o linfoma epiteliotrópico (Hensel *et al.*, 2015).

Como se pode observar na Figura 2, as zonas lesionais que estão comumente associadas à dermatite atópica são a face, o pavilhão auricular, as axilas, a zona inguinal, a zona perineal e as extremidades dos membros.

A dermatite atópica é uma doença crónica e o seu tratamento consiste, essencialmente, no controlo dos sinais clínicos de modo a manter o animal estável. A terapêutica instaurada e os produtos utilizados variam entre cada animal mas, de forma geral, consiste na implementação de um controlo de pulgas efetivo, na realização de dietas de restrição-provocação para determinar a influência dos alérgenos alimentares nos sinais clínicos apresentados, na eliminação dos alérgenos ambientais, na implementação de antibioterapia se necessário, na realização de banhos com champô não irritante,

na suplementação com ácidos gordos e na realização de tratamento com glucocorticoides tópicos e/ou glucocorticoides orais ou ciclosporina. Se o proprietário pretender, pode optar pela realização de imunoterapia com o intuito de induzir a remissão. Para isso, é necessário realizar previamente testes alérgicos intradérmicos ou serológicos para determinação dos alérgenos a incluir na imunoterapia (Olivry *et al.*, 2010, 2015).

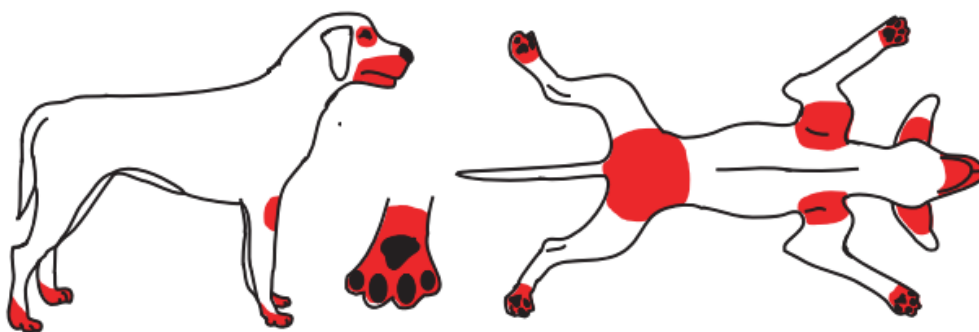


Figura 2 - Distribuição comum do prurido e das lesões associadas à dermatite atópica (adaptado de Hensel *et al.*, 2015).

2.2.6. Reprodução e obstetrícia

A análise realizada no âmbito da área clínica de reprodução e obstetrícia encontra-se esquematizada na Tabela 9.

Os cães foram a espécie predominante nesta área (n=17), num total de 27 casos observados. A afeção mais representativa, tanto na espécie canina como na espécie felina, com fr(%) de 40,7% (n=11), foi a piómetra, seguida da endometrite e da hiperplasia quística do endométrio com apenas três casos observados em cada uma.

Tabela 9 - Distribuição da casuística na área clínica de reprodução e obstetrícia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=27]

Reprodução e obstetrícia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Piômetra	8	3	11	40,7
Endometrite	1	2	3	11,1
Hiperplasia quística do endométrio	3	0	3	11,1
Criptorquidismo	0	2	2	7,4
Fimose	0	2	2	7,4
Parto assistido	2	0	2	7,4
Quistos ováricos	1	1	2	7,4
Distócia	1	0	1	3,7
Quisto paraprostático	1	0	1	3,7
Total	17	10	27	100,0

A piómetra é uma afeção bastante frequente em cadelas não esterilizadas e que consiste na inflamação e acumulação de pus no útero devido à combinação de fatores hormonais com a existência de condições uterinas favoráveis ao crescimento bacteriano. Afeta, tipicamente, cadelas a partir da meia-idade, normalmente após os 8 anos de idade. O principal agente envolvido nesta infeção é maioritariamente a bactéria *Escherichia coli*, um microrganismo frequentemente encontrado nas fezes dos animais e que pode induzir a libertação de endotoxinas e, conseqüentemente, o desenvolvimento de choque séptico (Fieni, Topie e Gogny, 2014; Pretzer, 2008).

As piómetras podem ser classificadas como abertas ou fechadas, conforme a cérvix se encontra. Na piómetra aberta os sinais clínicos mais frequentemente observados são o corrimento vaginal mucopurulento a hemorrágico, a letargia, a depressão, a anorexia, a Pu/Pd, o vômito e a diarreia. Na piómetra fechada os sinais clínicos são muito mais severos e os animais apresentam-se frequentemente desidratados, em septicémia ou choque. A piómetra é por isso uma urgência médico-cirúrgica que, sem tratamento, pode ser fatal (Pretzer, 2008).

A terapêutica de eleição, após a correção da desidratação, é a ovariectomia, dado ser o único método que permite a cura e a prevenção de possíveis recorrências. No entanto, se os proprietários assim o pretenderem, existe também a possibilidade da realização de tratamento médico. A terapêutica médica apresenta uma elevada taxa de recorrência e pode ser efetuada com recurso a prostaglandinas ou a anti-progestagénios, como a aglepristona. Ambos devem ser combinados com antibioterapia e, em situações de piómetra fechada, não é aconselhada a utilização de prostaglandinas (Fieni, Topie e Gogny, 2014).

2.2.7. Oncologia

A área médica de oncologia registou um total de 26 casos observados (Tabela 10). Na área médica de oncologia, os tumores mamários foram os mais acompanhados, com fr(%) de 23,1% (n=6), seguidos do hemangiosarcoma (n=4) e do linfoma (n=4).

Os cães foram a espécie com mais representatividade nesta área, com um total de 20 casos, sendo os tumores mamários e o hemangiosarcoma as afeções com maior número de casos registados nesta espécie, com quatro casos cada. Os gatos contabilizaram seis casos clínicos e as afeções mais frequentes nesta espécie foram os tumores mamários (n=2) e o linfoma (n=2).

Os tumores mamários são as neoplasias mais frequentes em cadelas e gatas não esterilizadas, apesar de a sua incidência ter diminuído significativamente nos últimos anos devido à sensibilização dos proprietários para a importância da esterilização (Sorenmo, Worley e Goldschmidt, 2013).

Existem inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento destas neoplasias, nomeadamente a idade, a exposição hormonal, a raça e a predisposição genética. A prevalência de tumores mamários em cadelas com idade inferior a cinco anos é muito baixa e, à medida que a idade aumenta, o risco também aumenta. A idade média para o desenvolvimento de neoplasias benignas é de sete a nove anos e para neoplasias malignas de nove a onze anos (Alenza *et al.*, 2000; Sorenmo, Worley e Goldschmidt, 2013). Nas gatas, a idade média de diagnóstico localiza-se entre os dez a doze anos (Sorenmo, Worley e Goldschmidt, 2013). Estudos indicam que as cadelas esterilizadas antes do primeiro cio têm apenas 0,5% de probabilidade de desenvolver tumores da glândula mamária, 8% de

probabilidade se for realizada antes do segundo cio e 26% antes do terceiro. Também nas gatas o risco diminui consideravelmente se a esterilização for realizada a uma idade precoce. As gatas esterilizadas antes dos seis meses apresentam uma diminuição do risco de 91%, entre os sete e os doze meses diminui 86% e entre os treze meses e os dois anos apresentam uma diminuição de apenas 11%: As raças de porte mais pequeno, como o *poodle*, o *chihuahua*, o *Yorkshire terrier*, o *cocker spaniel* e o *teckel* são consideradas raças com elevado risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias, embora alguns cães de grande porte como o *setter* inglês, o pastor alemão, o *doberman*, o *boxer* e o *pointer* também apresentem elevada incidência. Na raça felina os siameses aparentam ser a raça com maior predisposição (Sorenmo, Worley e Goldschmidt, 2013).

Tabela 10 - Distribuição da casuística na área clínica de oncologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=26]

Oncologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Tumores mamários	4	2	6	23,1
Hemangiosarcoma	4	0	4	15,4
Linfoma	2	2	4	15,4
Histiocitoma	2	0	2	7,7
Mastocitoma	2	0	2	7,7
Adenocarcinoma das glândulas perianais	1	0	1	3,8
Hiperplasia fibroepitelial	0	1	1	3,8
Insulinoma	1	0	1	3,8
Lipoma	1	0	1	3,8
Osteosarcoma	1	0	1	3,8
Tricoepitelioma	1	0	1	3,8
Tumor renal	0	1	1	3,8
Tumor ovárico	1	0	1	3,8
Total	20	6	26	100,0

O estadiamento destas neoplasias deve ser realizado com base no tamanho tumoral e na existência, ou não, de alterações nos linfonodos e de metástases à distância (Sorenmo, Worley e Goldschmidt, 2013).

A terapêutica de eleição consiste na realização de mastectomia, pois permite a classificação histológica do tumor e pode, eventualmente, ser curativa. Como coadjuvante à cirurgia, é possível recorrer à realização de quimioterapia. Apesar de não existirem protocolos específicos para este tipo de neoplasias, existem alguns fármacos quimioterápicos, como a ciclofosfamida, a doxorubicina, a vincristina, 5-Fluorouracil e a mitoxantrona que foram incluídos em diversos estudos realizados em animais com neoplasias da glândula mamária. Se por um lado algumas das combinações destes fármacos conduziram a aumentos significativos no tempo de sobrevivência destes animais quando comparados com aqueles que apenas foram sujeitos a cirurgia, por outro lado, alguns estudos apresentaram um elevado número de efeitos secundários ou a inexistência de alterações significativas no tempo médio de sobrevivência dos animais (Novosad e Novosad, 2003; Sleenckx *et al.*, 2011;

Sorenmo, 2003). Outro aspeto importante a ter em consideração nestes animais é o maneio da dor, quer da dor aguda quer da dor crónica, pois são processos dolorosos e nos quais é necessário o fornecimento de uma analgesia adequada para garantir o bem-estar animal (Sleeckx *et al.*, 2011).

2.2.8. Otorrinolaringologia

Na área médica de otorrinolaringologia foi registado um total de 24 casos, dos quais apenas dois pertencem à espécie felina. A grande maioria das afeições acompanhadas, como se pode observar na Tabela 11, encaixam-se na categoria de otite externa (n=14). A otite externa mista foi a forma de otite externa mais observada (n=8), seguida da otite externa bacteriana (n=3) e da otite externa por *Malassezia spp.* (n=3).

No final da tabela encontram-se a paralisia laríngea e a síndrome respiratório do braquicefálico, com apenas um caso cada.

Tabela 11 - Distribuição da casuística na área clínica de otorrinolaringologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=24]

Otorrinolaringologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Otite externa mista	8	0	8	33,3
Otite externa bacteriana	2	1	3	12,5
Otite externa por <i>Malassezia spp.</i>	3	0	3	12,5
Colapso laringe	2	0	2	8,3
Otite média	1	1	2	8,3
Otite interna	2	0	2	8,3
Otohematoma	2	0	2	8,3
Paralisia laríngea	1	0	1	4,2
Síndrome respiratório do braquicéfalo	1	0	1	4,2
Total	22	2	24	100,0

2.2.9. Oftalmologia

Na Tabela 12 encontra-se esquematizada a casuística pertencente à área clínica de oftalmologia. As afeições oftalmológicas perfizeram um total de 19 casos, 13 em cães e 6 em gatos. A úlcera da córnea (n=5) e as cataratas (n=4) foram as afeições mais acompanhadas durante o período de estágio. Apesar disso, a revisão bibliográfica desta área recairá sobre uma afeição com apenas um caso observado mas que despertou interesse clínico.

A inflamação da episclera pode ser primária ou secundária a doenças intra ou extraoculares como infeção por *Ehrlichia canis* ou *Onchocerca spp.*, trauma ocular ou corpos estranhos perforantes. A etiologia da episclerite primária não se encontra totalmente esclarecida e assume-se que possa apresentar alguma componente imunomediada devido à resposta positiva apresentada face à terapêutica médica com fármacos imunossupressores. Está descrita uma predisposição racial de *Collies*, *American Cocker Spaniels* e *Golden Retrievers* para o desenvolvimento de episclerite imunomediada bilateral (Grahn e Sandmeyer, 2008).

Tabela 12 - Distribuição da casuística na área clínica de oftalmologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=19]

Oftalmologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Úlcera da córnea	2	3	5	26,3
Cataratas	4	0	4	21,0
Entrópion	1	1	2	10,5
Glaucoma	1	1	2	10,5
Uveíte	2	0	2	10,5
Cílios ectópicos	1	0	1	5,3
Deslocamento de retina	0	1	1	5,3
Episclerite granulomatosa nodular	1	0	1	5,3
Protusão da glândula da 3ª pálpebra	1	0	1	5,3
Total	13	6	19	100,0

A episclerite primária pode ser dividida em episclerite simples ou, na sua forma mais usual, episclerite granulomatosa nodular (EGN), consoante o tipo de alterações apresentadas. Essas lesões consistem em uma ou várias massas nodulares que se desenvolvem na zona do limbo e que podem, inclusive, afetar o estroma corneano (Gelatt, 2014). Embora os sinais clínicos sejam altamente sugestivos, o diagnóstico definitivo é obtido por biópsia da lesão e análise histopatológica, para se realizar a exclusão de outros diagnósticos diferenciais como o carcinoma de células escamosas (CEE) ou o melanoma límbico (Maggs, 2008). Tipicamente, a análise histopatológica revela uma resposta inflamatória granulomatosa na qual existe uma predominância de linfócitos, plasmócitos e histiócitos (Ledbetter e Gilger, 2013).



Figura 3 – Ilustração de episclerite granulomatosa nodular (Fotografias gentilmente cedidas pelo HVUC).

Devido à sua componente imunomediada, são necessários tratamentos prolongados com imunossuppressores para estabelecer o controlo desta doença. A EGN, por norma, apresenta uma resposta positiva ao tratamento com glucocorticoides tópicos conjugados, ou não, com azatioprina oral ou ciclosporina tópica ou oral (Gelatt, 2014; Ledbetter e Gilger, 2013). Com o tratamento, as lesões podem regredir totalmente ou apresentar alguma resistência à terapêutica e eventuais recidivas (Maggs, 2008).

2.2.10. Endocrinologia

Na endocrinologia a Diabetes *mellitus* (DM) (n=7) foi a afeção mais comum, seguida do hiperadrenocorticismismo (HAC) (n=5) e do hipertiroidismo (n=4). As restantes doenças apenas apresentaram um caso cada uma. No total foram acompanhados 18 casos, 12 pertencentes à espécie canina e 6 à espécie felina, discriminados na Tabela 13.

Tabela 13 - Distribuição da casuística na área clínica de endocrinologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=18]

Endocrinologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Diabetes <i>mellitus</i>	5	2	7	38,9
Hiperadrenocorticismismo	5	0	5	27,7
Hipertiroidismo	0	4	4	22,2
Hipoadrenocorticismismo	1	0	1	5,6
Hipotiroidismo	1	0	1	5,6
Total	12	6	18	100,0

O HAC pode ter origem iatrogénica ou espontânea. Quando de origem espontânea, pode ser resultado de alterações na hipófise, como adenomas hipofisários, denominando-se hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente (HHD), ou na glândula adrenal devido a tumores adrenais, por exemplo, o qual se intitula de hiperadrenocorticismismo adrenal-dependente (HAD). Mais de 80% dos tumores considerados espontâneos têm origem na hipófise e apenas os restantes 20% se devem a tumores adrenais uni ou, mais raramente, bilaterais (Herrtage e Ramsey, 2012).

O HAC afeta, geralmente, animais de meia-idade a geriátricos e algumas raças de porte pequeno aparentam ter predisposição para o desenvolvimento de HAC, especialmente na forma hipófise-dependente (Herrtage e Ramsey, 2012; Kooistra e Galac, 2012).

Os sinais clínicos mais frequentemente observados incluem Pu/Pd, polifagia, abdómen pendular, hepatomegalia, fraqueza, letargia, alopecia, comedões e calcinose cútis. A realização de tomografia axial computadorizada (TAC) ou de ressonância magnética (RM) pode ser bastante útil para identificar a origem do hiperadrenocorticismismo (Behrend *et al.*, 2013; Kooistra e Galac, 2012).

O diagnóstico de hiperadrenocorticismismo é complexo e existem diversos testes que podem ser realizados na tentativa de comprovar a existência de HAC, como o rácio cortisol/creatinina urinário, o teste de supressão com baixas doses de dexametasona ou o teste de estimulação pela ACTH. Por si só, a mensuração do cortisol basal não tem valor diagnóstico suficiente devido à influência do *stress*

na sua concentração e à secreção pulsada de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (Kooistra e Galac, 2012).

O rácio cortisol/creatinina urinário é um teste no qual se realiza a recolha de urina matinal, em casa, durante dois dias consecutivos para avaliar a concentração de cortisol urinário. É aconselhável realizarem-se as recolhas, no mínimo, um dia após a ida ao veterinário para o resultado do teste não ser influenciado pelo *stress*. É um teste rápido, não invasivo e muito sensível mas que é pouco específico (Behrend *et al.*, 2013; Herrtage e Ramsey, 2012; Kooistra e Galac, 2012).

O teste de supressão com baixas doses de dexametasona consiste na administração de um glucocorticoide sintético que não interfere com os resultados laboratoriais do teste. A colheita de sangue é realizada no momento da administração da dexametasona (t_0), quatro horas (t_4) e oito horas (t_8) após o t_0 . Para interpretação do resultado deve ser comparado o resultado obtido em t_8 com os valores de referência. Se esse resultado for superior ao valor de referência, em animais que demonstrem exame físico e sinais clínicos compatíveis com hiperadrenocorticismos, o diagnóstico de HAC é confirmado. Em alguns casos, este teste permite ainda diferenciar HHD de HAD. Se o resultado de t_4 for inferior a 50% de t_0 , significa que ainda pode haver alguma resposta por parte do eixo hipotalâmico-hipofisário, e nesse caso a suspeita deve recair sobre o HHD. Este teste apresenta as vantagens de ser mais fidedigno no diagnóstico de HAC e, em alguns casos, permitir a confirmação de HHD. Por outro lado, apresenta a desvantagem de não identificar casos de hiperadrenocorticismos iatrogénicos e de necessitar de colheitas de sangue durante 8 horas seguidas, o que requer a hospitalização do animal, um fator de *stress* que pode, conseqüentemente, originar falsos positivos (Behrend *et al.*, 2013; Kooistra e Galac, 2012).

Outro teste de possível realização é o teste de estimulação pela ACTH, no qual se administra um análogo sintético da ACTH que, em condições normais, irá estimular as adrenais a produzirem cortisol. Para este teste é necessário realizar recolhas de sangue no t_0 (momento em que se administra a ACTH) e 1h após essa administração (t_1) (Herrtage e Ramsey, 2012). Se o valor de t_1 for superior aos valores fisiológicos de referência pode-se considerar o diagnóstico de HAC mas se, por outro lado, os valores forem muito inferiores aos de referência é indicativo de HAC iatrogénico. É necessário ter em consideração que, mesmo com valores de t_1 que se situem dentro do intervalo de referência, em animais com sinais clínicos compatíveis, não se pode excluir totalmente o HAC. Este teste tem como vantagens ser bastante útil no diagnóstico de HAC iatrogénico e no acompanhamento da resposta terapêutica mas apresenta uma baixa sensibilidade, principalmente se o HAC for de origem adrenal, e não permite diferenciar as duas formas existentes (Behrend *et al.*, 2013; Herrtage e Ramsey, 2012; Kooistra e Galac, 2012).

Após o diagnóstico, a diferenciação de HHD de HAD é realizada, essencialmente, através da medição da concentração de ACTH endógena. Por norma, esta concentração apresenta-se muito inferior aos valores fisiológicos de referência quando o hiperadrenocorticismos é de origem adrenal e, pelo contrário, valores elevados ou normais-elevados são típicos de HHD (Herrtage e Ramsey, 2012).

A terapêutica médica é a escolha preferencial para o controlo destes animais. O fármaco atualmente mais utilizado é o trilostano (Vetoryl®), um esteróide sintético capaz de inibir a síntese de glucocorticoides e de mineralocorticóides (Barker *et al.*, 2005; Herrtage e Ramsey, 2012). A dose de

trilostano varia entre 2-5 mg/kg SID (Ramsey, 2014) e é recomendável iniciar o tratamento com a dose mais baixa e, se necessário, aumentar gradualmente (Ramsey, 2014). Em cerca de três a seis meses a terapêutica com trilostano tem a capacidade de controlar os sinais clínicos de HAC apresentando uma eficácia relativamente alta (entre 67 a 90%). Apenas cerca de 15% dos animais apresentam efeitos secundários à terapêutica com trilostano como fraqueza, sinais neurológicos, falha no crescimento do pêlo e, eventualmente, uma falha na resposta ao fármaco sendo necessário aumentar a dose, a frequência de administração ou alterar a medicação (Herrtage e Ramsey, 2012). Outros fármacos, como o mitotano, o cetoconazol ou a selegilina podem ser utilizados como alternativa à terapêutica médica com trilostano (Barker *et al.*, 2005; Herrtage e Ramsey, 2012).

Além da terapêutica médica, existe também a possibilidade de se recorrer à terapêutica cirúrgica, nomeadamente à hipofisectomia ou à adrenalectomia. Qualquer uma destas técnicas consiste em um procedimento de elevada complexidade e que pode estar associado a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade (Herrtage e Ramsey, 2012).

2.2.11. Cardiologia

A área clínica de cardiologia contabilizou 4,2% da casuística, com um total de 16 casos. Deses 16, 13 pertenceram à espécie canina (81,2%) e 3 à espécie felina (18,8%). A doença mais frequente nesta área foi a degenerescência mixomatosa da válvula mitral (DMVM) (n=5), seguida da hipertensão arterial (n=2) e da displasia da válvula tricúspide (n=2). Todas as outras doenças contabilizaram apenas um caso clínico, como se pode observar na Tabela 14.

Tabela 14 - Distribuição da casuística na área clínica de cardiologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=16]

Cardiologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Degenerescência mixomatosa da válvula mitral	5	0	5	31,3
Hipertensão arterial	1	1	2	12,5
Displasia da válvula tricúspide	2	0	2	12,5
Bloqueio átrio-ventricular 3º grau	1	0	1	6,2
Cardiomiopatia dilatada	0	1	1	6,2
Cardiomiopatia restritiva	0	1	1	6,2
Estenose aórtica	1	0	1	6,2
Fibrilhação atrial	1	0	1	6,2
Taquicardia supraventricular	1	0	1	6,2
Tetralogia de Fallot	1	0	1	6,2
Total	13	3	16	100,0

A DMVM consiste em alterações estruturais, nomeadamente no teor e no alinhamento das fibras de colagénio, que ocorrem nos constituintes das válvulas como, por exemplo, os folhetos valvulares e as cordas tendinosas. É considerada a doença cardíaca mais comum em cães (Atkins *et al.*, 2009).

Associada à DMVM existe alguma predisposição de tamanho, sexo e raça. Animais de porte pequeno (<20 kg) e machos têm maior tendência para o desenvolvimento da doença, assim como o

Cavalier King Charles Spaniel que desenvolve a doença em idades muito precoces comparado com as restantes raças (Atkins *et al.*, 2009).

Muitos animais com doença moderada não expressam sinais clínicos da mesma, ao contrário dos que desenvolvem estados severos da doença com remodelação cardíaca e possível desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A DMVM é uma doença crónica e com desenvolvimento lento e, portanto, existem numerosos animais que possuem a doença mas que acabam por falecer antes do desenvolvimento da ICC (Häggström, Höglund e Borgarelli, 2009).

As alterações valvulares que ocorrem nesta doença originam uma regurgitação mitral, devido à incorreta coaptação valvular existente. Essa regurgitação aumenta o esforço cardíaco necessário e conduz à remodelação ventricular e eventual disfunção. O prolapso da válvula mitral é outra complicação muito frequente nesta afeição. Os animais que apresentam regurgitação e prolapso de mitral tendem a ter uma evolução da doença muito mais acentuada em comparação com os que apenas apresentam regurgitação (Atkins *et al.*, 2009; Häggström, Höglund e Borgarelli, 2009). Outro achado frequente nos casos de DMVM é a rutura das cordas tendinosas (Häggström, Höglund e Borgarelli, 2009).

O *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)* desenvolveu um sistema de estadiamento da doença cardíaca com o objetivo de interligar os sinais clínicos e as alterações apresentadas com a terapêutica adequada. Esse sistema encontra-se dividido em 5 estadios:(Atkins *et al.*, 2009)

- Estadio A: animais em risco de desenvolver doença cardíaca mas que ainda não apresentam quaisquer alterações estruturais (ex. raças como o *Cavalier King Charles Spaniel*);
- Estadio B1: pacientes que já apresentam algumas alterações estruturais mas que não apresentam sinais clínicos nem remodelação cardíaca;
- Estadio B2: pacientes com alterações estruturais mas sem sinais clínicos e que apresentam, à radiografia ou ecocardiografia, remodelação cardíaca;
- Estadio C: animais com alterações estruturais e presença de sinais clínicos e remodelação cardíaca evidente;
- Estadio D: pacientes em estadio final da doença, com sinais clínicos de falha cardíaca devido à DMVM e que são refratários à terapêutica habitual.

A terapêutica instituída a cada paciente deve ter em consideração o estadio em que o paciente se encontra e deve ser adaptada a cada animal. Segundo as *guidelines* disponíveis, animais em estadio A ou B1 não devem receber qualquer terapêutica médica ou dietética, sendo suficiente a realização de reavaliações periódicas (Atkins *et al.*, 2009). Em relação ao estadio B2 não existe consenso em relação à terapêutica a instituir. Cada caso deve ser avaliado individualmente e a terapêutica deve ser adaptada ao animal. As *guidelines* do ACVIM, disponibilizadas em 2009, apenas consideram vantajosa a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) nesta fase da doença (Atkins *et al.*, 2009), contudo, em 2016, foi lançado o primeiro estudo que demonstra vantagem na realização de terapêutica médica em animais no estadio B2. Neste estudo provou-se que, nos animais em estadio B2 nos quais se realizou tratamento com pimobendan (Vetmedin®), na dose

de 0,2 a 0,3 mg/kg BID, a doença progrediu mais lentamente e que esses animais atingiram o estadió C da doença mais tardiamente, quando comparados aos animais que não foram submetidos à terapêutica médica (Boswood *et al.*, 2016).

Em relação aos estadios C e D, a indicação terapêutica baseia-se na utilização de furosemida, pimobendan, IECA e, eventualmente, espirolactona. Se o animal apresentar sinais clínicos como edema pulmonar cardiogénico pode adicionar-se um β -bloqueador e, em caso de fibrilação atrial, a digoxina. Aos animais que se encontrem em estadió D pode acrescentar-se hidralazina ou amlodipina à terapêutica instituída (Atkins *et al.*, 2009).

2.2.12. Estomatologia

Na área clínica de estomatologia a doença periodontal foi a afeção mais representativa com 8 casos acompanhados, num total de 15 casos (Tabela 15). A fr(%) de cães e gatos foi semelhante com valores de 46,7% e 53,3%, respetivamente.

A doença periodontal foi a afeção mais frequente, tanto em cães como em gatos, e caracteriza-se por alterações na cavidade bucal que são consequência do desenvolvimento bacteriano com consequente produção de toxinas. Estes animais apresentam geralmente bastante acumulação de tártaro e podem também apresentar gengivite, disfagia, halitose e perda dentária dependendo da gravidade da doença. Para evitar esta doença é necessário alertar os proprietários de que devem fornecer ao seu animal um estilo de vida e alimentação adequados.

Tabela 15 - Distribuição da casuística na área clínica de estomatologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=15]

Estomatologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Doença periodontal	5	3	8	53,3
Fratura dentária	2	1	3	20,0
Amigdalite	0	2	2	13,3
Fenda palatina congénita	0	1	1	6,7
Gengivo-estomatite crónica felina	0	1	1	6,7
Total	7	8	15	100,0

2.2.13. Neurologia

A área clínica de neurologia apresentou um total de 11 casos registados, todos pertencentes à espécie canina. A síndrome vestibular geriátrica foi a doença que apresentou maior prevalência nesta área clínica, com três casos observados e uma fr(%) de 27,3%, seguido da epilepsia idiopática, da hérnia discal, da síndrome de cauda equina e da síndrome de *Horner*, com dois casos cada uma. Na Tabela 16 estão esquematizadas as afeções acompanhadas nesta área clínica, com as respetivas frequências.

Apesar da síndrome vestibular geriátrica ser a afeção mais frequente nesta área clínica, o tema escolhido para abordar neste relatório foi a epilepsia idiopática devido ao interesse desenvolvido por estes casos clínicos durante o período de estágio.

Tabela 16 - Distribuição da casuística na área clínica de neurologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=11]

Neurologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Síndrome vestibular geriátrica	3	0	3	27,3
Epilepsia idiopática	2	0	2	18,2
Hérnia discal	2	0	2	18,2
Síndrome de cauda equina	2	0	2	18,2
Síndrome de <i>Horner</i>	2	0	2	18,2
Total	11	0	11	100,0

A epilepsia é uma afeção complexa, na qual existe uma atividade neuronal anormal responsável pelos sinais clínicos apresentados. Nos animais de companhia, apesar de a doença não estar completamente esclarecida, existem diversos estudos que indicam a existência de predisposição racial para o desenvolvimento da mesma e a sua prevalência nos cães está estimada entre 0,6 a 0,75% da população (Berendt *et al.*, 2015).

A epilepsia pode ser caracterizada segundo a sua etiologia em idiopática ou em estrutural se as convulsões forem secundárias a alterações cerebrais por trauma ou doenças infecciosas, neoplásicas, inflamatórias ou vasculares. Quanto ao tipo de convulsões que o animal apresenta, estas podem ser focais, generalizadas ou focais que se estendem a generalizadas, conforme a extensão corporal afetada. As convulsões generalizadas são muitas vezes acompanhadas por salivação, micção e/ou defecação (Berendt *et al.*, 2015).

As convulsões epiléticas podem ser divididas em duas fases, a fase ictal que consiste na convulsão propriamente dita e a fase pós-ictal que compreende o período de reposição da atividade cerebral normal e que pode demorar horas ou dias. Durante o período pós-ictal o animal apresenta, por norma, alterações comportamentais como excessiva vocalização, cansaço, ataxia, desorientação, marcha compulsiva ou exaustão. É possível, em alguns casos, detetar uma fase que antecede a fase ictal, na qual se detetam algumas alterações comportamentais e que se denomina de pródromo (Berendt *et al.*, 2015).

O diagnóstico da epilepsia idiopática é um diagnóstico de exclusão e é feito com base na anamnese, exame físico, exame neurológico e exclusão de outras doenças metabólicas, tóxicas e intracranianas. Estes animais apresentam-se, geralmente, entre os seis meses e os seis anos de idade, com história de duas ou mais convulsões separadas por 24 horas de intervalo, com exame físico e neurológico inter-ictal normal e ausência de alterações laboratoriais significativas. Devido à predisposição da doença, podem ter historial de epilepsia idiopática na família. É importante ter em atenção se os episódios que o proprietário relata são realmente convulsões e, se necessário, pedir ao proprietário que filme um desses períodos (Risio, De, 2015).

A terapêutica anticonvulsiva deve ter como objetivo a diminuição da frequência, severidade e duração das convulsões e, simultaneamente, o mínimo de efeitos secundários possíveis. Esta terapêutica a longo prazo deve ser iniciada sempre que exista *status epilepticus* ou *clusters*, o animal tenha duas ou mais convulsões num período de seis meses, se no período pós-ictal o animal desenvolver

alterações severas ou se a frequência e duração das convulsões tiverem tendência a aumentar (Bhatti *et al.*, 2015).

Os fármacos anticonvulsivos de primeira linha são o fenobarbital e a imepitoína, mas, outros fármacos como o brometo de potássio, o levetiracetam e zonisamida podem ser utilizados. O fenobarbital (1-2,5 mg/kg BID) deve ser evitado em animais com disfunção hepática devido ao seu metabolismo e pode originar alguns efeitos secundários como Pu/Pd, polifagia, sedação e ataxia que são, na sua maioria, dose dependentes. A concentração plasmática de fenobarbital deve ser regularmente monitorizada em animais submetidos a terapêutica crónica para garantir que se encontram dentro do intervalo terapêutico. A imepitoína (10-30 mg/kg BID) está recomendada para convulsões generalizadas devido à epilepsia idiopática mas a sua eficácia em animais que apresentem *clusters* ou *status epilepticus* ainda não se encontra totalmente comprovada. O principal efeito secundário descrito é a polifagia e que, por vezes, pode até ser temporária. A escolha do fármaco a utilizar nos casos de epilepsia idiopática deve ter em conta fatores relacionados com o animal e com o seu proprietário e, portanto, é uma escolha que deve ser adaptada a cada caso (Bhatti *et al.*, 2015).

2.2.14. Pneumologia

Na área de pneumologia estão registadas cinco diferentes afeções, sem uma clara distinção entre o número de casos observados em cada uma. Todas as afeções apresentaram apenas um ou, no máximo, dois casos. Os cães foram a espécie que apresentou maior número de casos registados, com fr(%) de 58,3% (n=4), como se pode observar na Tabela 17.

Tabela 17 - Distribuição da casuística na área clínica de pneumologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=7]

Pneumologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Efusão pleural	1	1	2	28,6
Edema pulmonar cardiogénico	1	1	2	28,6
Asma felina	0	1	1	14,3
Bronquite crónica	1	0	1	14,3
Pneumonia por aspiração	1	0	1	14,3
Total	4	3	7	100,0

A asma felina é uma doença inflamatória do trato respiratório inferior muito semelhante à asma humana. Esta reação inflamatória ocorre, muito provavelmente, devido a alérgenos aéreos como fumo, componentes da cinza das lareiras, poeiras e pólenes, que desencadeiam uma resposta inflamatória com broncoconstrição e excessiva produção de muco (Reinero, 2011; Reinero e DeClue, 2010).

O sinal clínico predominante é a tosse que muitas vezes é confundida pelos proprietários com bolas de pêlo ou mesmo vômito. Outros sinais clínicos incluem dispneia expiratória, sibilos e, em casos mais graves, dispneias severas e cianose (Reinero, 2011; Reinero e DeClue, 2010).

Não existem sinais nem alterações que sejam patognomônicos da asma felina e, por isso, o diagnóstico deve ser realizado através da exclusão de outras afeções com sinais clínicos semelhantes. Além da anamnese e exame físico, devem ser realizadas análises laboratoriais e radiografias torácicas. Como diagnósticos diferenciais é importante considerar as afeções cardíacas, os parasitas pulmonares, as neoplasias e outras afeções respiratórias. Na asma felina, a radiografia torácica pode apresentar-se normal ou com padrão brônquico, colapso de lobo pulmonar ou hiperinsuflação pulmonar (Reinero e DeClue, 2010).



Figura 4 – Radiografia de gato com asma felina (Raio-x gentilmente cedido pelo HVUC).

Na presença de um animal com crise asmática deve ser realizada a estabilização do paciente com uma correta oxigenação e administração de broncodilatadores e glucocorticoides. O tratamento terá de ser continuado em casa e assenta em três pontos principais: mudança do manejo, glucocorticoides e broncodilatadores, se necessário. É importante alertar o proprietário para algumas alterações de manejo que podem diminuir significativamente a exposição do animal aos alérgenos como, por exemplo: evitar a exposição do animal ao fumo, colocar materiais na caixa de areia que não produzam pó, tentar reduzir a exposição às poeiras ambientais e aos pólenes e evitar o uso de aerossóis. Os glucocorticoides podem ser administrados oralmente ou, se o animal se encontrar controlado, é possível recorrer-se à utilização de glucocorticoides inalatórios que possuem menos efeitos secundários. Os broncodilatadores devem ser utilizados sempre que sejam necessárias doses elevadas de glucocorticoides para controlar os sinais clínicos, se o animal exibir recorrências periódicas dos sinais clínicos ou se o mesmo não responder favoravelmente à terapêutica com glucocorticoides (Reinero, 2011; Reinero e DeClue, 2010).

2.2.15. Toxicologia

A toxicologia foi a área médica menos frequente, representando apenas 1,6% da casuística total (n=6). Os gatos foram a espécie com maior frequência absoluta nesta área (n=4) com intoxicações por permetrinas e plantas tóxicas. Os cães totalizaram apenas 2 casos de intoxicação, um por

rodenticida anticoagulante e outro por metaldeído. Todos os dados referentes à área clínica de toxicologia encontram-se resumidos na Tabela 18.

O tema abordado nesta área clínica não corresponde à intoxicação com maior número de casos observados durante o período de estágio. Será realizada uma pequena revisão da intoxicação por metaldeído devido ao acompanhamento constante do caso clínico em questão e ao interesse desenvolvido.

Tabela 18 - Distribuição da casuística na área clínica de toxicologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=6]

Toxicologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Permetrina	0	2	2	33,3
Planta tóxica	0	2	2	33,3
Rodenticida anticoagulante	1	0	1	16,7
Metaldeído	1	0	1	16,7
Total	2	4	6	100,0

O metaldeído é a substância ativa de diversos produtos utilizados no controlo de lesmas e caracóis (Poppenga, 2007). Considerava-se que o acetaldeído, resultante da decomposição do metaldeído no organismo, era o responsável pela toxicidade apresentada, no entanto, alguns estudos obtiveram resultados que contrariaram essa teoria e, atualmente, o mecanismo de toxicidade deste composto não se encontra totalmente esclarecido (Bates, Sutton e Campbell, 2012; Yas-Natan, Segev e Aroch, 2007). A dose letal (DL₅₀) deste composto é de 100 – 1000 mg/kg para cães e 200 mg/kg para gatos (Poppenga, 2007).

Após a ingestão, os sinais clínicos mais precoces são a vocalização, a ansiedade e a inquietação seguidos de sialorreia, midríase, tremores e ataxia. Posteriormente, desenvolvem-se sinais clínicos mais severos como convulsões, hipertermia, opistótonos, taquicardia, taquipneia e cianose (Poppenga, 2007). A acidose metabólica pode também ser um achado clínico em alguns animais (Yas-Natan, Segev e Aroch, 2007), assim como a cegueira que é, possivelmente, consequência das convulsões e não propriamente da toxicidade do metaldeído. Estes sinais clínicos aparecem, normalmente, entre vinte minutos a três horas após a ingestão do tóxico (Bates, Sutton e Campbell, 2012).

Nas alterações laboratoriais destaca-se o aumento da alanina aminotransferase (ALT), da aspartato aminotransferase (AST), da lactato desidrogenase (LDH) e da creatinina quinase (CK), devido ao aumento da atividade muscular esquelética (Bates, Sutton e Campbell, 2012; Yas-Natan, Segev e Aroch, 2007). É possível observar também, em alguns animais, hiperglicemia por *stress* ou hipoglicemia consequente ao aumento da utilização da glucose devido às convulsões. O dano hepático induzido por este composto é responsável por aumentos médios a pronunciados nas enzimas hepáticas, alguns dias após a ingestão (Yas-Natan, Segev e Aroch, 2007).

Inicialmente, é aconselhada a realização imediata da descontaminação gastrointestinal. Se o animal apresentar convulsões é desaconselhada a indução da emese e devem ser realizadas lavagens gástricas (Poppenga, 2007). Um estudo efetuado descreveu que o conteúdo gástrico obtido em lavagens gástricas realizadas 36 horas após a ingestão ainda continha vestígios do composto tóxico

(Yas-Natan, Segev e Aroch, 2007). A administração de um adsorvente por entubação gástrica, como o carvão ativado, também poderá ser útil (Bates, Sutton e Campbell, 2012).

O tratamento da intoxicação por metaldeído é sintomático e baseia-se em fluidoterapia, na manutenção da temperatura corporal dentro de valores aceitáveis e no controlo das convulsões. Os anticonvulsivos mais comumente utilizados são o diazepam e os barbitúricos mas, se estes não resultarem, poderá ser necessário recorrer a anestésicos como o propofol ou o isoflurano (Bates, Sutton e Campbell, 2012; Yas-Natan, Segev e Aroch, 2007). A oxigenoterapia poderá ser necessária em animais que apresentem dificuldades respiratórias (Bates, Sutton e Campbell, 2012).

Alguns estudos disponíveis reportam um tempo médio de recuperação para estes animais de, aproximadamente, dois dias e taxas de mortalidade que rondam os 16% (Bates, Sutton e Campbell, 2012; Yas-Natan, Segev e Aroch, 2007).

2.2.16. Hematologia

A hematologia foi a área clínica que apresentou menor expressão durante o período de estágio, com apenas dois casos registados, ambos referentes a anemia hemolítica imunomediada (AHIM).

Tabela 19 - Distribuição da casuística na área clínica de hematologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=2]

Hematologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
AHIM idiopática	1	1	2	100,0
Total	1	1	2	100,0

A AHIM consiste na destruição eritrocitária mediada por imunoglobulinas de origem primária (idiopática) ou secundária a infeções, neoplasias, fármacos ou à vacinação (Balch e Mackin, 2007). Os animais com AHIM podem apresentar diversos sinais clínicos com severidades muito díspares, como taquipneia, taquicardia, colapso, fraqueza, intolerância ao exercício, vômito, diarreia, icterícia, membranas mucosas pálidas e pigmentúria (Balch e Mackin, 2007; Piek *et al.*, 2008) Cerca de 50% a 70% dos animais com AHIM, nas análises clínicas, apresentam concomitantemente trombocitopenia (Balch e Mackin, 2007).

A AHIM idiopática é um diagnóstico de exclusão e como tal, apenas pode ser alcançado após outras causas de anemia hemolítica serem previamente descartadas. Laboratorialmente estes animais apresentam uma anemia regenerativa, com reticulocitose, policromasia, anisocitose e esferocitose como achados frequentes. Além destas alterações laboratoriais, deve ser avaliada a presença de auto-aglutinação e o resultado do teste de Coombs que deteta a presença de imunoglobulinas na superfície eritrocitária (Balch e Mackin, 2007).

Numa fase inicial deve ser fornecida ao animal terapêutica de suporte, nomeadamente transfusão sanguínea, fluidoterapia e oxigenoterapia, conforme a necessidade. A terapêutica médica da AHIM idiopática deve ser realizada com recurso a fármacos imunossupressores como a prednisolona. A azatioprina e a ciclofosfamida podem ser adicionadas como terapêuticas adjuvantes em animais que não apresentem resposta à prednisolona ou com hemólises intravasculares severas (Balch e Mackin, 2007).

2.3. Clínica Cirúrgica

A clínica cirúrgica contabilizou 117 casos da casuística total, o que representa 21% da totalidade de casos observados (Tabela 1). Esta área clínica foi dividida em quatro subcategorias: cirurgia de tecidos moles, cirurgia ortopédica, cirurgia odontológica e cirurgia oftalmológica e neurocirurgia. A cirurgia de tecidos moles contemplou mais de metade dos casos com fr(%) de 76,1% (n=89), seguida da cirurgia ortopédica com 11,1% (n=13), da cirurgia odontológica com 8,5% dos casos e, por fim, da cirurgia oftalmológica e neurocirurgia com apenas 4,3% dos casos (n=5), como se pode observar através da análise da Tabela 20.

Tabela 20 - Distribuição dos casos de clínica cirúrgica por família /grupo [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=117]

Clínica Cirúrgica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Cirurgia de tecidos moles	59	30	89	76,1
Cirurgia ortopédica	10	3	13	11,1
Cirurgia odontológica	6	4	10	8,5
Cirurgia oftalmológica e neurocirurgia	4	1	5	4,3
Total	79	38	117	100,0

2.3.1. Cirurgia de tecidos moles

Na cirurgia de tecidos moles a ovariectomia (OVH) e a orquiectomia foram os procedimentos com maior representatividade, com um total de 53,9% (n=48). A OVH, como se pode observar na Tabela 21, foi o procedimento mais acompanhado, com fr(%) de 29,2 (n=26). Em segundo lugar encontra-se a orquiectomia com 24,7% (n=22). A nodulectomia, o terceiro procedimento cirúrgico mais acompanhado, contabilizou um total de 6 casos (6,7%), dos quais apenas um foi realizado em gatos. No geral, a maioria das cirurgias de tecidos moles acompanhadas foi realizada em cães com fr(%) de 66,3% (n=59).

2.3.2. Cirurgia ortopédica

A cirurgia ortopédica contabilizou um total de 13 casos, 7 dos quais de resolução de fraturas, o que representa 53,8% do total. Dos procedimentos realizados com vista à osteossíntese, a maioria foram realizados no rádio (n=3) e no úmero (n=2). Os canídeos foram a espécie mais representativa nesta área com 76,9% dos casos (n=10).

Na Tabela 22, encontra-se esquematizada a casuística acompanhada no período de estágio referente à cirurgia ortopédica com as diferentes cirurgias presenciadas e respetivas frequências absolutas e frequências relativas.

Tabela 21 - Distribuição da casuística de cirurgia de tecidos moles [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=89]

Cirurgia de tecidos moles	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Ovariohisterectomia	14	12	26	29,2
Orquiectomia	10	12	22	24,7
Nodulectomia	5	1	6	6,7
Mastectomia	3	2	5	5,6
Esplenectomia	4	0	4	4,5
Enterotomia	3	0	3	3,4
Gastropexia	3	0	3	3,4
Cesareana	2	0	2	2,2
Osteotomia da bolha timpânica	1	1	2	2,2
Resolução de otomatomia	2	0	2	2,2
Traqueostomia	2	0	2	2,2
Amigdalectomia	0	1	1	1,1
Recessão do palato mole	1	0	1	1,1
Rinoplastia	1	0	1	1,1
Cistotomia	1	0	1	1,1
Colecistectomia	1	0	1	1,1
Enterectomia	1	0	1	1,1
Herniorrafia perianal	1	0	1	1,1
Linfadenectomia poplitea	1	0	1	1,1
Omentalização de quisto paraprostático	1	0	1	1,1
Resolução de fimose	0	1	1	1,1
Herniorrafia diafragmática	1	0	1	1,1
Saculectomia	1	0	1	1,1
Total	59	30	89	100,0

Tabela 22 - Distribuição da casuística de cirurgia ortopédica [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=13]

Cirurgia ortopédica e neurocirurgia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Osteossíntese de rádio	3	0	3	23,1
Osteossíntese de úmero	2	0	2	15,4
Osteotomia da cabeça e colo do fêmur	2	0	2	15,4
Amputação de cauda	0	1	1	7,7
Amputação de membro pélvico	0	1	1	7,7
Osteossíntese de metatarsos	0	1	1	7,7
Osteossíntese de bacia	1	0	1	7,7
Nivelamento do <i>plateau</i> tibial	1	0	1	7,7
Trocleoplastia em cunha	1	0	1	7,7
Total	10	3	13	100,0

2.3.3. Cirurgia odontológica

Na cirurgia odontológica (Tabela 23) registaram-se 10 procedimentos, correspondentes a cinco destartarizações e cinco extrações dentárias. Em relação à espécie, os cães apresentaram uma frequência absoluta (n=6) superior à apresentada pela espécie felina (n=4).

Tabela 23 - Distribuição da casuística de cirurgia odontológica [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=10]

Cirurgia odontológica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Destartarização	4	1	5	50
Extração dentária	2	3	5	50
Total	6	4	10	100

2.3.4. Cirurgia oftalmológica e neurocirurgia

A cirurgia oftalmológica e neurocirurgia foi a subcategoria cirúrgica com menor frequência absoluta, contabilizando apenas cinco procedimentos que se encontram descritos na Tabela 24. A cirurgia oftalmológica contabilizou um total de três procedimentos cirúrgicos, nomeadamente a blefaroplastia para resolução de entropion (n=2) e a enucleação (n=1). Da componente de neurocirurgia foram acompanhadas duas cirurgias de hemilaminectomia, em cães, como terapêutica de hérnias discais. Todos os procedimentos efetuados foram realizados em cães, não se registando nenhum na espécie felina.

Tabela 24 - Distribuição da casuística de cirurgia oftalmológica e neurocirurgia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=5]

Cirurgia oftalmológica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Blefaroplastia para resolução de entropion	2	0	2	40,0
Hemilaminectomia	2	0	2	40,0
Enucleação	1	0	1	20,0
Total	5	0	5	100,0

2.4. Imagiologia e endoscopia

A imagiologia e a endoscopia desempenharam também um papel muito importante durante o período de estágio como meios complementares de diagnóstico.

A ecografia abdominal e a radiografia simples foram os exames imagiológicos mais acompanhados com fr(%) de 39,1% e 50,9%, respetivamente. Os procedimentos imagiológicos acompanhados encontram-se descritos, com as respetivas frequências absolutas e relativas, na Tabela 25.

Tabela 25 - Distribuição da casuística de imagiologia [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=279]

Imagiologia e endoscopia		Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Ecografia	Abdominal	69	40	109	39,1
	Ecocardiografia	12	6	18	6,5
Radiografia	Simplex	94	48	142	50,9
	Com contraste	3	0	3	1,1
Endoscopia	Esofagoscopia	2	0	2	0,7
	Traqueobroncoscopia	2	0	2	0,7
	Artroscopia	2	0	2	0,7
	Gastroduodenoscopia	1	0	1	0,4
Total		185	94	279	100,0

2.5. Outros procedimentos médicos

Tabela 26 - Distribuição da casuística de outros procedimentos médicos [Fip - frequência absoluta por espécie; Fi - frequência absoluta; fr(%) - frequência relativa; n=41]

Outros procedimentos	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	fr(%)
Cistocentese	6	9	15	36,6
Algaliação	2	3	5	12,2
Sessão de quimioterapia	4	0	4	9,8
Cuidados neonatais	3	1	4	9,8
Transfusão sanguínea	3	1	4	9,8
Abdominocentese	2	1	3	7,3
Colocação de tubo esofágico	1	1	2	4,9
Toracocentese	1	1	2	4,9
Colocação de dreno torácico	1	0	1	2,4
Inseminação artificial	1	0	1	2,4
Total	24	17	41	100,0

Na Tabela 26 estão representados outros procedimentos médicos realizados durante o período de estágio.

Houve também inúmeros procedimentos realizados dos quais não foi possível a contabilização devido ao facto de serem contantes no dia-a-dia no hospital, dos quais se destacam:

- Análises sanguíneas;
- Medição de pressões arteriais;
- Urianálise;
- Citologias;
- Eletrocardiografias;
- Punção aspirativa por agulha fina;
- Testes rápidos de FIV, FeLV e Dirofilariose.

II. Monografia – Insulinoma Canino

1. Introdução

Os ilhéus de *Langerhans* foram descritos pela primeira vez por Paul Langerhans, no ano de 1869, mas apenas em 1922 foi descoberta a insulina através da extração de um pâncreas canino, por Frederick Banting e Charles Best. O insulinoma foi classificado como “hiperinsulinismo” em 1923 e em 1927 foi realizada, por Wilden, a primeira exploração cirúrgica num paciente com esta afeição. Em 1935, Whipple e Frantz construíram um guia de diagnóstico do insulinoma denominado de Tríade de Whipple e que se baseia na presença de: (Taye e Libutti, 2015)

- a) Sinais clínicos de hipoglicemia;
- b) Concentrações de glucose inferiores a 50 mg/dL aquando do aparecimento dos sinais clínicos;
- c) Atenuação dos sinais clínicos com a administração de glucose.

O insulinoma é uma neoplasia do pâncreas endócrino que tem sido relatada em humanos, cães, gatos e furões ao longo dos anos e que é caracterizada por uma disfunção das células β pancreáticas que cursa com uma excessiva produção de insulina, responsável pela hipoglicemia apresentada (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012). O diagnóstico destas neoplasias pode ser complexo e o prognóstico é, muitas vezes, reservado. Ao longo desta monografia é revista a informação atualmente disponível em relação a esta afeição e são consideradas algumas terapêuticas que podem, no futuro, ser implementadas com o intuito de melhorar o prognóstico destes animais.

2. Anatomia, histologia e fisiologia do pâncreas

2.1. Anatomia pancreática

O pâncreas é uma glândula alongada e de superfície irregular que se situa na região cranial dorsal da cavidade abdominal, caudalmente ao fígado (Evans e Lahunta, 2013). É constituído por três porções: o lobo pancreático direito, o lobo pancreático esquerdo e o corpo do pâncreas. A porção pancreática de maior acessibilidade, através da retração do duodeno, é o lobo pancreático direito, o qual se encontra intimamente associado ao duodeno proximal e contido no mesoduodeno. O lobo pancreático esquerdo, por sua vez, encontra-se anatomicamente relacionado com o piloro e com a grande curvatura do estômago, e é possível expô-lo através da retração ventral do estômago e do omento (Cornell, 2012; Fossum e Caplan, 2013). A junção destes dois lobos dá origem ao corpo pancreático, que se situa no ângulo entre o piloro e a porção cranial do duodeno (Evans e Lahunta, 2013).

Os principais vasos responsáveis pela vascularização pancreática são a artéria hepática e a artéria esplénica, ambas ramos da artéria celíaca. Cada uma destas artérias é responsável pelo fornecimento sanguíneo de porções pancreáticas distintas. Como se pode observar na Figura 5, a artéria esplénica fornece essencialmente o lobo pancreático esquerdo e a artéria hepática o corpo do pâncreas e a porção proximal do lobo pancreático direito, a partir da sua ramificação em artéria pancreaticoduodenal cranial. A artéria pancreaticoduodenal caudal, ramo da artéria mesentérica cranial,

também é responsável por parte da irrigação pancreática, mais especificamente pela porção distal do lobo pancreático direito (Cornell, 2012).

O pâncreas é composto por um sistema de ductos responsável pela drenagem das secreções pancreáticas e que, no cão, é constituído, geralmente, por dois ductos, o ducto pancreático e o ducto pancreático acessório. O ducto pancreático acessório, que desemboca na papila duodenal menor, é o maior ducto pancreático existente no cão. Por sua vez, o ducto pancreático é o ducto menos volumoso no cão, termina adjacente ao ducto colédoco na papila duodenal maior e, em alguns animais, pode não existir. Estes ductos são variáveis entre espécies e podem, inclusive, existir diferenças entre animais da mesma espécie (Evans e Lahunta, 2013).

A inervação pancreática é realizada através do sistema nervoso entérico e de ramos do nervo vago e a regulação da secreção pancreática é realizada através da atividade do sistema nervoso autónomo (SNA), sendo inibida pela atividade simpática e estimulada através da atividade parassimpática (Cornell, 2012).

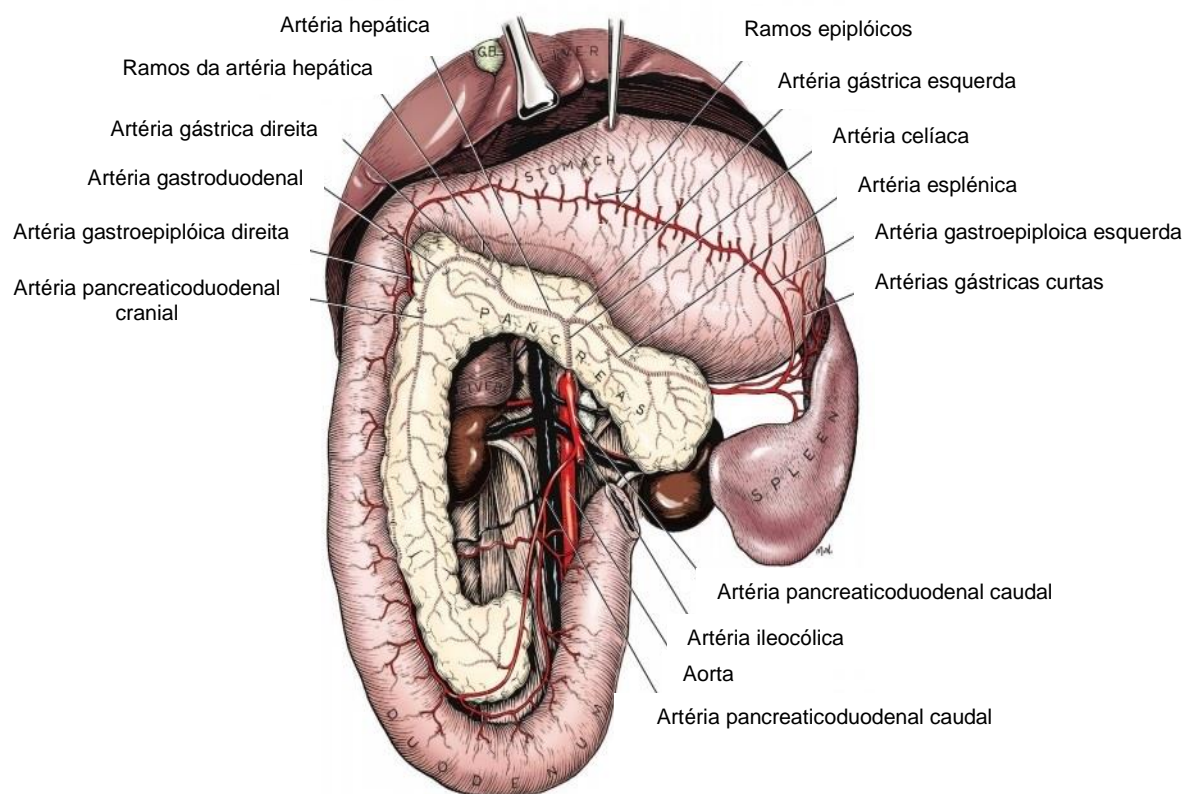


Figura 5 - Anatomia pancreática e respetiva vascularização sanguínea
(adaptado de Cornell, 2012)

2.2. Histologia pancreática

O pâncreas é uma glândula tubuloacinar encapsulada e que se encontra, através de um estroma de tecido conjuntivo, dividida em diversos lóbulos constituídos por unidades secretoras e ductos intralobulares (Frappier, 2006).

É constituído por duas regiões distintas, a exócrina e a endócrina, como representado na Figura 6. Estas regiões diferem entre si no tipo células que possuem e nas suas funções. A região exócrina constitui cerca de 98% da totalidade pancreática e é composta por células acinares que secretam e armazenam enzimas responsáveis pelo auxílio da digestão das proteínas, lípidos e hidratos de carbono no duodeno (Cornell, 2012; Evans e Lahunta, 2013). Histologicamente, a região exócrina é definida como uma glândula composta por células acinares, na qual os ductos intercalares penetram parcialmente através das células centroacinares. Estes ductos intercalares são compostos por epitélio simples escamoso ou cuboidal e dão posteriormente origem aos ductos intralobulares e aos ductos interlobulares, que libertam o seu conteúdo nos ductos pancreáticos principais. Os ácinos são constituídos por células serosas e são os componentes responsáveis pela produção de enzimas (Frappier, 2006; Mescher, 2016).

A região endócrina, por sua vez, é constituída por células epiteliais endócrinas, os ilhéus de *Langerhans*, que se encontram envolvidos pelo tecido pancreático exócrino e que são responsáveis pela síntese de diversas hormonas (Cornell, 2012; Mescher, 2016). Os ilhéus de *Langerhans* são compostos por cordões de células poligonais ou arredondadas e separam-se do restante tecido pancreático através de uma cápsula constituída por uma fina camada de tecido conjuntivo (Hullinger e Andrisani, 2006; Mescher, 2016). Dentro destes aglomerados de células existem diversas variações no tamanho, podendo ser constituídos por apenas algumas células ou por centenas de células (Hullinger e Andrisani, 2006).

No tecido pancreático endócrino é possível a identificação de quatro tipos celulares diferentes, como se pode observar na Figura 7: (Cornell, 2012; Hullinger e Andrisani, 2006; Mescher, 2016)

- Células α : secretam glucagon e representam entre 5% a 30% da totalidade dos ilhéus. Estão localizadas, preferencialmente, na periferia dos ilhéus;
- Células β : são os constituintes maioritários do pâncreas endócrino (60 a 80%). São células fundamentais devido à sua função secretora de insulina e encontram-se no centro dos aglomerados de células endócrinas;
- Células δ : responsáveis pela produção de somatostatina. São muito menos abundantes no tecido pancreático quando comparadas com as células α ou β , representando apenas 5% a 10% da totalidade dos ilhéus pancreáticos;
- Células F: são as células mais escassas no parênquima pancreático endócrino e são responsáveis pela produção de polipéptido pancreático.

2.3. Fisiologia pancreática

O pâncreas, devido à sua histologia anteriormente revista, possui funções endócrinas e funções não endócrinas essenciais ao correto funcionamento do organismo (Greco e Stabenfeldt, 2013).

Todas as células pertencentes ao pâncreas endócrino, apesar de possuírem funções distintas, estão envolvidas na manutenção dos valores de glicemia dentro dos limites fisiológicos. Esta manutenção é realizada através da produção de diversas hormonas, como referido anteriormente, das quais se destacam a insulina e o glucagon (Cornell, 2012).

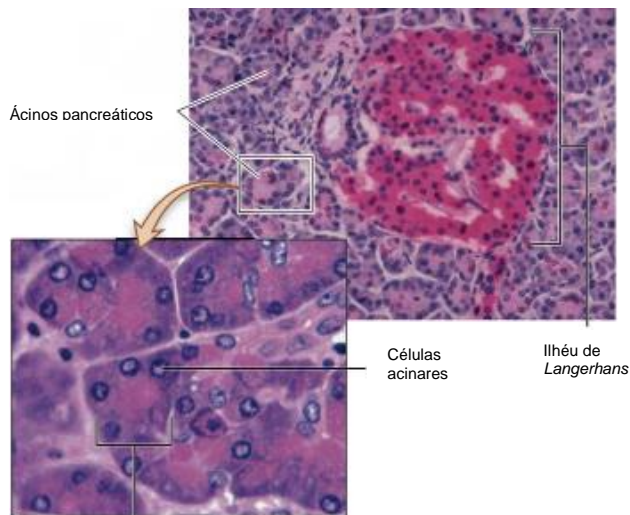
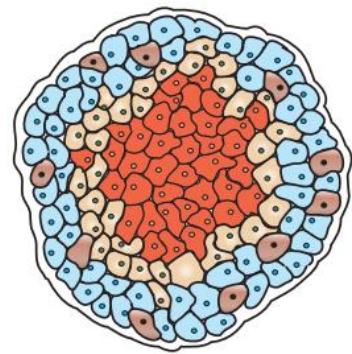


Figura 6 - Corte histológico de pâncreas. É possível observar a distinção entre o tecido pancreático endócrino e exócrino. Coloração Hematoxilina-Eosina. Ampliação x75 e x200. (adaptado de Mescher, 2016).



- | | | |
|------------------|---|-------------------------|
| Células α |  | Glucagon |
| Células β |  | Insulina |
| Células δ |  | Somatostatina |
| Células F |  | Polipéptido pancreático |

Figura 7 - Ilustração dos diferentes tipos celulares que constituem os Ilhéus de Langerhans e sua disposição. (adaptado de Greco e Stabenfeldt, 2013).

A glucose é um substrato de elevada importância para o correto desempenho de todas as funções orgânicas. De forma a manter os valores de glicemia dentro ou acima dos valores de referência, a glucose é obtida pelo nosso organismo através de fontes exógenas como a absorção intestinal após a digestão de hidratos de carbono ou através de fontes endógenas, nomeadamente da glicogenólise e da gluconeogénese (Herdt e Sayegh, 2013). A glicogenólise consiste na decomposição das reservas de glicogénio em glucose e a gluconeogénese na formação de glucose a partir de precursores como o lactato, os aminoácidos e o glicerol (Nelson, 2015). A manutenção de valores de glicemia dentro dos limites fisiológicos, impedindo a hipoglicemia e a hiperglicemia, é de extrema importância para o correto funcionamento do organismo e o pâncreas é o principal órgão envolvido na homeostasia da glicemia (Greco e Stabenfeldt, 2013).

2.3.1. Hormonas

2.3.1.1. A insulina

A insulina é uma proteína, produzida pelas células β pancreáticas e constituída por duas cadeias peptídicas, A e B, com 21 e 30 aminoácidos, respetivamente, e unidas entre si por duas pontes dissulfeto. Esta hormona é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso onde se forma a pré-pró-insulina que é, posteriormente, convertida em pró-insulina através da remoção de um pequeno fragmento peptídico. A pró-insulina desloca-se para o complexo de Golgi onde é convertida em insulina através da remoção de um péptido de conexão, o péptido-C, e armazenada em conjunto com este péptido dentro de vesículas, que libertam a hormona em circulação através do processo de exocitose (Greco e Stabenfeldt, 2013; Reusch, 2015).

A insulina é metabolizada no fígado e nos rins e possui um tempo de semi-vida entre cinco a oito minutos (Reusch, 2015). Entre as diversas espécies animais existem muito poucas diferenças na sua composição, sendo a insulina felina muito semelhante à bovina e a canina à suína (Greco e Stabenfeldt, 2013).

O mecanismo de ação desta hormona, a sua regulação e os seus efeitos serão discutidos pormenorizadamente no próximo capítulo.

2.3.1.2. O glucagon

O glucagon é uma hormona proteica produzida pelas células α e que, em conjunto com a insulina, desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostasia da glicemia. Além da produção pancreática de glucagon, o estômago e o intestino secretam ambas moléculas peptídicas muito semelhantes à molécula que é produzida pelo pâncreas. Esta hormona é metabolizada no fígado e nos rins e possui um tempo de semi-vida de, aproximadamente, cinco minutos (Greco e Stabenfeldt, 2013).

O seu papel no organismo é contrário ao papel desempenhado pela insulina e baseia-se na elevação dos valores de glucose sanguínea através da estimulação da glicogenólise e da gluconeogénese e da concomitante diminuição da síntese de glicogénio hepático. A diminuição dos valores de glicemia é o fator desencadeante para a sua libertação e o equilíbrio entre a ação hiperglicemiante do glucagon e a ação hipoglicemiante da insulina é fundamental para o normal funcionamento orgânico (Greco e Stabenfeldt, 2013).

2.3.1.3. A somatostatina

A somatostatina é uma molécula que se encontra presente em diversos tecidos orgânicos como as células δ pancreáticas, o cérebro e o trato gastrointestinal. A somatostatina exerce, essencialmente, uma função inibitória. Ao nível do tecido pancreático, a somatostatina inibe a secreção de hormonas pancreáticas, sendo que o poder inibitório é mais potente ao nível das células α do que das células β e, por isso, a secreção de glucagon é mais afetada do que a secreção de insulina (Greco e Stabenfeldt, 2013).

2.3.1.4. O polipéptido pancreático

O polipéptido pancreático é uma hormona peptídica constituída por 36 aminoácidos e que é produzida exclusivamente pelas células F pancreáticas. Esta hormona atua exclusivamente sob o trato gastrointestinal estimulando a motilidade e o esvaziamento gástrico e inibindo a secreção de enzimas pancreáticas e a contração da vesícula biliar. A produção de polipéptido pancreático é estimulada por enzimas intestinais, como a gastrina, a colescistoquinina e a secretina e pelo nervo vago e inibida pela somatostatina, como descrito anteriormente (Greco e Stabenfeldt, 2013).

2.3.2. Resposta fisiológica à hiperglicemia

O principal fator que despoleta a libertação de insulina por parte das células β pancreáticas é a concentração de glucose sanguínea. A insulina responde a um sistema de *feedback* positivo, no qual a secreção e libertação de insulina aumentam face à hiperglicemia e diminuem como resposta à hipoglicemia (Greco e Stabenfeldt, 2013).

Quando a concentração de glucose sanguínea aumenta, a glucose é transportada para o interior das células pancreáticas endócrinas através de uma proteína transportadora específica – a

GLUTD-2 - e é decomposta até à produção final de piruvato e trifosfato de adenosina (ATP). É o aumento do ATP que despoleta o fecho dos canais de potássio, a consequente despolarização da membrana celular e a abertura dos canais de cálcio. O aumento do cálcio citosólico promove a libertação das vesículas que contêm a insulina e o péptido-C por exocitose, libertando-os em circulação (Reusch, 2015).

A libertação de insulina é despoletada ainda antes da absorção máxima de glucose ser atingida e pode ser dividida em fase aguda e fase crónica. A fase aguda é a primeira fase desencadeada imediatamente após o estímulo glucídico e consiste numa resposta célere que tem como objetivo inibir rapidamente a produção de glucose através da libertação das vesículas com insulina pré-formada. Por outro lado, a fase crónica, que ocorre mais tardiamente, apresenta influência tanto na produção como na utilização da glucose e consiste na libertação de insulina recém-sintetizada (Cherrington *et al.*, 2002; Greco e Stabenfeldt, 2013).

A insulina, tal como as restantes hormonas proteicas, necessita de se ligar a recetores de alta afinidade presentes na membrana plasmática para conseguir exercer o seu efeito e requer também a presença de intermediários, também designados por segundos mensageiros, para conseguir atuar dentro da célula. São exemplos de segundos mensageiros o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), o cálcio, os diacilgliceróis, o trifosfato de inositol e as cinases, que correspondem ao segundo mensageiro existente para a molécula de insulina (Greco e Stabenfeldt, 2013).

O recetor da molécula de insulina é uma proteína tetramérica constituída por quatro subunidades e que pertence ao vasto grupo dos recetores da tirosina cinase. Como se pode observar na Figura 8, este recetor possui duas subunidades exteriores, denominadas de subunidades- α , e duas subunidades embutidas na membrana plasmática, as subunidades- β , ligadas por pontes dissulfeto. Quando a insulina se liga às subunidades- α é despoletada a atividade tirosina cinase das subunidades- β , conduzindo à autofosforilação cruzada e estimulando a atividade catalítica do recetor. Ocorre assim a ativação dos "Substratos do recetor de insulina" (SRI), que correspondem a uma família de proteínas, fosforiladas pelo recetor, que atuam intracelularmente como mediadores da via de sinalização da insulina e que são responsáveis pelas atividades biológicas da hormona, como se pode denotar através da análise da Figura 8 (Cornell, 2012).

A insulina exerce influência em diversos processos como o metabolismo dos hidratos de carbono, o metabolismo lipídico e o metabolismo proteico, que se encontram sintetizados na Tabela 27, e apresenta, como principal efeito, a diminuição das concentrações séricas de glucose, ácidos gordos e aminoácidos com consequente aumento do glicogénio, triglicéridos e proteínas, que são as formas de armazenamento destes compostos. O fígado, o músculo e o tecido adiposo são os principais órgãos-alvo da insulina (Greco e Stabenfeldt, 2013).

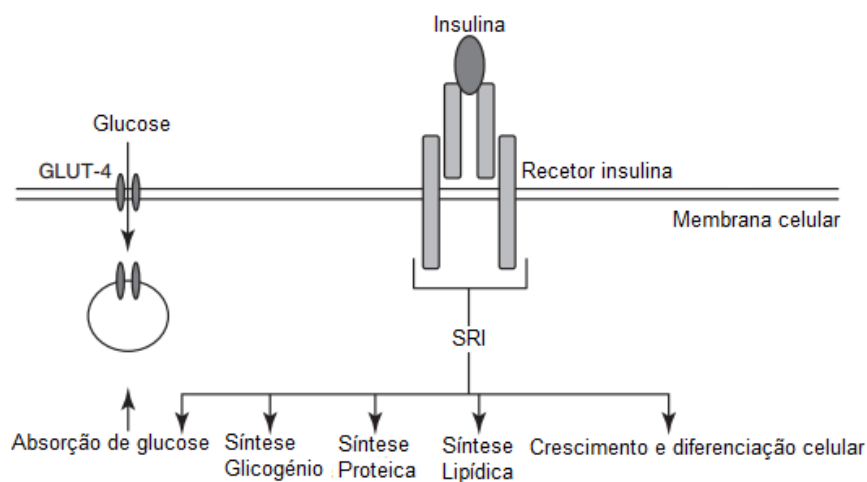


Figura 8 – Ilustração da ligação da insulina ao seu recetor e os seus efeitos intracelulares (adaptado de Reusch, 2015).

Como referido anteriormente, o papel da insulina no metabolismo dos hidratos de carbono consiste, essencialmente, na diminuição da glicemia através do aumento do glicogénio. Para isso, esta hormona é responsável pelo aumento do transporte da glucose, pelo aumento da síntese de glicogénio no fígado, músculo e tecido adiposo e pela diminuição da glicogenólise. Por outro lado, devido à diminuição dos aminoácidos disponíveis para a gluconeogénese esse processo também sofre uma diminuição (Greco e Stabenfeldt, 2013). A glucose é uma molécula polar e, como tal, para atravessar a membrana plasmática é necessária a existência de um transportador específico, denominado GLUT. Existem diversas proteínas GLUT mas a GLUT-4 é o principal transportador de glucose associado à resposta à insulina (Figura 8) e encontra-se presente essencialmente no tecido muscular e adiposo. Uma das principais funções da insulina é o transporte de glucose para o interior das células e, para isso, quando a cascata metabólica é ativada, como resposta à ligação da insulina ao seu recetor, ocorre a translocação de transportadores GLUT-4 para a membrana celular que irão auxiliar o transporte intracelular da glucose (Reusch, 2015).

No tecido adiposo ocorrem também alterações ao nível do metabolismo lipídico que se baseiam na diminuição da lipólise e no aumento da lipogénese com vista a aumentar a formação de triglicéridos ao invés de ácidos gordos (Greco e Stabenfeldt, 2013). Por fim, ao nível do metabolismo proteico, é possível observar-se um aumento da absorção de aminoácidos por parte do tecido muscular, assim como o aumento da síntese proteica e a diminuição da degradação destes compostos (Greco e Stabenfeldt, 2013).

2.3.3. Resposta fisiológica à hipoglicemia

Após a ingestão de alimento, a glucose absorvida por via intestinal consegue fornecer a energia necessária para o metabolismo celular durante quatro a oito horas, momento a partir do qual é necessária a produção de glucose por vias endógenas para assegurar o aporte energético. Inicialmente, o organismo começa por utilizar a glicogenólise como fonte glucídica e, à medida que o período pós-prandial aumenta e as reservas de glicogénio diminuem, a gluconeogénese começa a adqui-

rir cada vez mais importância. Nos animais, as reservas de glicogênio hepáticas gastam-se lentamente e são necessários dois ou três dias até se esgotarem completamente, ao contrário dos humanos nos quais estas reservas apenas duram cerca de 24 horas (Richard W. Nelson, 2015).

Tabela 27 - Efeitos da insulina no organismo (adaptado de Greco e Stabenfeldt, 2013)

Processo	Local de ação		
	Fígado	Músculo	Tecido Adiposo
Metabolismo dos Hidratos de Carbono			
Aumento transporte glucose		X	X
Aumento da síntese glicogênio	X	X	X
Diminuição da glicogenólise	X	X	X
Diminuição da gluconeogênese	X		
Metabolismo Lipídico			
Aumento da lipogênese	X		X
Diminuição da lipólise	X		X
Metabolismo Proteico			
Aumento da absorção de aminoácidos		X	
Aumento da síntese proteica		X	
Diminuição da degradação proteica		X	
Diminuição da gluconeogênese	X		

Em situações fisiológicas, perante uma situação de hipoglicemia, o organismo desencadeia uma resposta hormonal e neurogênica que é tanto mais intensa quanto mais severa for a hipoglicemia (Nelson, 2015). Esta resposta inicia-se com a inibição da secreção de insulina, a qual constitui a primeira linha de defesa do organismo contra a hipoglicemia. A resposta hormonal, além da inibição da liberação de insulina, é posteriormente mediada pelas seguintes hormonas, por ordem de atuação: glucagon, epinefrina, norepinefrina, hormona de crescimento e cortisol (Loose, Rudloff e Kirby, 2008).

A primeira hormona a ser secretada e a que possui o efeito hiperglicemiante mais potente é o glucagon. Como resposta a uma situação de hipoglicemia, as células pancreáticas aumentam a secreção desta hormona que irá atuar no fígado com o objetivo de estimular a glicogenólise e a gluconeogênese. As segundas moléculas hiperglicemiantes a serem secretadas como parte da resposta à hipoglicemia são as catecolaminas, nomeadamente a epinefrina e a norepinefrina. Estas moléculas atuam direta e indiretamente na glicogenólise hepática e na gluconeogênese hepática e renal, aumentam a disponibilidade dos percussores da gluconeogênese, estimulam a lipólise e a mobilização de glicogênio e inibem a utilização de glucose por parte dos tecidos sensíveis à insulina, como o tecido muscular. A resposta gerada por parte do cortisol e da hormona de crescimento é uma resposta muito mais tardia e muito menos potente quando comparada com as anteriormente revistas. Essa resposta baseia-se, por parte do cortisol, na estimulação da lipólise, na limitação da utilização de glucose por parte dos tecidos insulino-dependentes e na estimulação do catabolismo proteico e da conversão dos aminoácidos em glucose por parte do tecido hepático (Nelson, 2015).

A resposta do sistema nervoso à hipoglicemia é caracterizada pelo desencadeamento de efeitos α e β -adrenérgicos e colinérgicos (Nelson, 2015). Esses efeitos estimulam direta e indiretamente a secreção ou a inibição das hormonas envolvidas na resposta à hipoglicemia, estimulam a glicogenólise e promovem uma vasoconstrição periférica com o intuito de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral (Nelson, 2015).

3. Tumores pancreáticos neuroendócrinos (TPNE's)

Existem diversas neoplasias com origem nas células pancreáticas que se encontram descritas, como o insulínoma, o glucagonoma, o somatostatínoma, o PP-oma, o VIP-oma e as neoplasias produtoras de *Insulin-like growth factor* (IGF) tipo 1 e tipo 2. Embora estas neoplasias produzam, por norma, diversas hormonas, existe sempre uma hormona predominante, secretada em maior quantidade e que é responsável pelos sinais clínicos apresentados pelo animal (Finotello *et al.*, 2014; Rosol e Meuten, 2017).

Em medicina veterinária todas estas neoplasias são incomuns e, por norma, apresentam um carácter de malignidade relativamente elevado (Finotello *et al.*, 2014). A diferenciação entre os diversos tipos de neoplasias é realizada através da histopatologia e da análise imunohistoquímica de uma amostra tumoral, avaliando a resposta aos diversos anticorpos testados (Ramos-Vara e Borst, 2017).

4. Insulínoma

4.1. Fisiopatologia

Nos tumores das células β pancreáticas existe uma proliferação exagerada destas células, com conseqüente aumento da sua função, ou seja, da produção de insulina. Como referido anteriormente, a insulina é a principal hormona responsável pela diminuição da concentração plasmática de glucose e, em situações fisiológicas normais, a sua libertação é inibida quando a glicemia é inferior a 80 mg/dL. No insulínoma, a secreção de insulina torna-se independente da glicemia e a sua produção é constante, originando uma hipoglicemia persistente (Schoeman, 2017). Apesar da hiperinsulinémia existente, o tecido pancreático continua responsivo a alterações na glicemia e, após uma refeição com alimentos facilmente digestíveis e/ou rapidamente absorvíveis, a secreção de insulina pode-se intensificar e os sinais clínicos tornam-se mais evidentes (Nelson, 2015).

Nos humanos a maioria destas neoplasias é benigna contudo, nos animais, nomeadamente no cão, apresentam uma predominância maligna (Rosol e Meuten, 2017). Tendo em conta o carácter de malignidade deste tipo de neoplasias, grande parte dos animais já apresenta, no momento de diagnóstico, metástases, especialmente no fígado e nos linfonodos regionais (Schoeman, 2017).

A análise imunohistoquímica de alguns tumores pancreáticos endócrinos indica que, na grande maioria destas neoplasias, como referido anteriormente, existe secreção de duas ou mais hormonas e, nas amostras de tumores das células β pancreáticas em específico, além da insulina, foi também demonstrada a presença de hormonas como o glucagon, a somatostatina, o polipéptido pancreático e a gastrina, apesar de a insulina ser, naturalmente, a hormona com maior expressão (O'Brien *et al.*, 1987).

4.2. Fatores predisponentes

Não está claro que existam fatores que predisponham ao desenvolvimento de insulínoma canino, no entanto, alguns estudos realizados ao longo dos anos indicam que a idade média de diagnóstico se situa entre os 8,5 a 10 anos e que animais de médio ou grande porte, geralmente com peso superior a 25 kg, são os mais afetados. Até ao momento não foi identificada qualquer predisposição sexual (Madarama *et al.*, 2009; Trifonidou, Kirpensteijn e Robben, 1998).

Dos casos reportados de insulínoma canino existem algumas raças que apresentam mais frequentemente esta patologia em relação às restantes, sendo estas raças o *Labrador retriever*, o *Golden retriever*, o *Boxer*, o Pastor Alemão, o *Irish setter* e o *Poodle* (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012).

4.3. Sinais clínicos

Estes animais não apresentam, por norma, achados clínicos específicos no exame físico, como representado na Tabela 28 Os sinais clínicos observados derivam da hipoglicemia existente e da resposta contra-regulatória exercida pelas catecolaminas e podem ser desencadeados pelo exercício, excitação ou jejum (Schoeman, 2017). Os sinais clínicos apresentados por estes animais incluem frequentemente fraqueza, letargia, ataxia, fadiga, colapso e, em situações mais avançadas, podem mesmo apresentar convulsões (Grant e Burgess, 2016). Estes sinais clínicos, regra geral, não são perceptíveis até a concentração de glucose atingir valores relativamente baixos e são episódicos devido à secreção pulsada de hormonas contra-reguladoras, as quais conseguem promover o aumento da glicemia para valores que impeçam a exibição de sinais clínicos (Mcbrearty e Ramsey, 2013; Schoeman, 2017). Os proprietários relatam frequentemente uma melhoria dos sinais clínicos imediatamente após a alimentação pois, neste período, existe, temporariamente, um restabelecimento dos valores de glicemia (Kolevská *et al.*, 2004; Schoeman, 2017).

A duração e o grau da hipoglicemia e a taxa de decréscimo da glucose determinam a presença ou ausência dos sinais clínicos (Datte *et al.*, 2016; Mcbrearty e Ramsey, 2013). Alguns animais que se encontram sujeitos a hipoglicemias crónicas aparentam tolerar bastante bem essa concentração de glucose, não evidenciando quaisquer sinais clínicos. Estes animais adaptam-se a essa condição e apenas quando se registam alterações na glicemia normalmente existente, quer pelo exercício, pela excitação, pelo jejum ou pela alimentação, é que se desencadeiam alguns sinais clínicos (Nelson, 2015).

Regra geral, e devido ao facto de os sinais clínicos não se apresentarem numa fase inicial como muito severos, os proprietários acabam por consultar o médico veterinário numa fase mais tardia, menosprezando os sinais clínicos inicialmente apresentados (Rychel *et al.*, 2013).

4.3.1. Neuroglicopenia

O cérebro é um órgão que representa apenas 2% da massa corporal total mas que possui elevadas necessidades energéticas e, em situações de hipoglicemia, é o primeiro órgão corporal a ser afetado (Loose, Rudloff e Kirby, 2008; Mcbrearty e Ramsey, 2013). Cerca de 20% da totalidade de oxigénio e 25% da totalidade de glucose são consumidos pelo cérebro estando estimado que este órgão necessita, em média, de 100 gramas de glucose por dia (Loose, Rudloff e Kirby, 2008; Rylander, 2017).

Tabela 28- Sinais clínicos apresentados por animais com insulinoma e respectivas frequências (n=98).

Dados retirados de: (Bell *et al.*, 2005; Braund *et al.*, 1987; Bryson *et al.*, 2007; Datte *et al.*, 2016; Fischer e Smith, 2000; Fukazawa *et al.*, 2009; Garden *et al.*, 2005; Hambrook e Kudnig, 2012; Iseri *et al.*, 2007; Kolevská *et al.*, 2004; Lester *et al.*, 1999; Madarame *et al.*, 2009; Mai e Cáceres, 2008; McDermott, Swainson e Howard, 1999; Mellanby e Herrtage, 2002; Moore *et al.*, 2002; Nakamura *et al.*, 2015; Northrup *et al.*, 2013; Pickens *et al.*, 2005; Robben *et al.*, 1997; Rychel *et al.*, 2013; Simpson *et al.*, 1995; Thompson, Jones e Hickson, 1995; Thoresen *et al.*, 1995; Uwagie-Ero *et al.*, 2017; Vanderperren *et al.*, 2013)

Sinais clínicos	Frequência (%)
Convulsões	58,2%
Fraqueza	52%
Ataxia	29,6%
Colapso	23,4%
Parésia	17,3%
Tremores	12,2%
Pu/Pd	11,2%
Letargia	7,1%
Desorientação	7,1%
Alterações comportamentais	5,1%
Perda de peso	4,1%
Vômito	4,1%
Polifagia	4,1%
Anorexia	4,1%
Intolerância ao exercício	4,1%
Agitação	4,1%
Inapetência	3,1%
Incontinência	2,0%
<i>Status epleticus</i>	2,0%
Incoordenação	1,0%
Cegueira	1,0%

O cérebro não tem capacidade para sintetizar glucose, o seu principal substrato energético, e possui reservas de glicogénio limitadas e, por isso, depende fortemente do fornecimento sanguíneo de glucose para o seu correto funcionamento (Mcbrearty e Ramsey, 2013). Após atravessar a membrana plasmática, com o auxílio dos transportadores específicos (GLUTD), a glucose desloca-se para os astrócitos que são as primeiras células responsáveis pelo seu metabolismo. Nos astrócitos, a glucose é fosforilada em glucose-6-fosfato e, posteriormente, pode ser convertida em glicogénio, piruvato ou ser integrada na via das pentoses-fosfato, conforme as necessidades energéticas cerebrais imediatas. É através desta gestão energética que o cérebro mantém o seu normal funcionamento. Perante uma situação de hipoglicemia e, conseqüentemente, de um insuficiente aporte energético ao cérebro, o dano cerebral ocorre em apenas alguns minutos, sendo o córtex cerebral a primeira zona a ser afetada (Loose, Rudloff e Kirby, 2008; Nelson, 2015).

Os sinais clínicos de dano neuronal incluem tremores, disfunção cognitiva, cegueira, convulsões, coma e, eventualmente, morte (Loose, Rudloff e Kirby, 2008). O dano cerebral provocado pela hipoglicemia pode ser irreversível e, nestes casos, sinais clínicos como cegueira podem persistir para o resto da vida do animal (Mcbrearty e Ramsey, 2013).

4.3.2. Neuropatia periférica

Em alguns animais, embora raro, além do dano ao Sistema Nervoso Central (SNC) pode existir também dano ao nível do Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNP não necessita de glucose para a obtenção de energia, podendo recorrer à utilização de aminoácidos e ácidos gordos para suprimir as suas necessidades, e por isso esta alteração não é frequentemente encontrada em animais com tumores pancreáticos endócrinos, ao contrário do que acontece com o SNC (Braund *et al.*, 1987).

A patofisiologia deste dano não se encontra totalmente esclarecida tendo sido propostas ao longo dos anos diversas teorias. A mais aceite baseia-se na existência de antígenos semelhantes nos neurónios periféricos e nas células endócrinas tumorais, o que desencadeia uma resposta imune contra esses neurónios. Esta teoria é corroborada pelo fato de os animais que exibem esta neuropatia periférica apresentarem uma resposta positiva à terapêutica médica com imunossuppressores (Cuddon, 2002; Ham, Van *et al.*, 1997).

As neuropatias periféricas, além de secundárias a diversos tipos de neoplasias, podem ser originadas por desordens metabólicas, como a DM, pela administração de fármacos neurotóxicos, como a vincristina ou pela exposição a tóxicos, como os organofosforados (Braund *et al.*, 1987).

Diversos estudos efetuados demonstraram que, histologicamente, ao nível das fibras musculares, é possível observarem-se alterações de desmielinização, remielinização e degeneração dos axónios. Esta alteração pode ser subclínica ou pode expressar sinais clínicos que variam conforme o tipo de alterações histológicas presentes nos nervos (Braund *et al.*, 1987, 1987). Os sinais clínicos derivados destas alterações incluem a tetraparésia ou tetraplegia com hiporeflexia ou arreflexia e atrofia ao nível dos músculos apendicular e mastigatório, essencialmente (Cuddon, 2002). Em alguns animais, também é possível observar paralisia do músculo facial (Braund *et al.*, 1987; Ham, Van *et al.*, 1997).

Os animais com este tipo de alterações podem recuperar totalmente ou apresentar algumas sequelas, conforme as alterações nervosas existentes. É expectável que a remoção do tumor resolva a neuropatia, no entanto, essa resolução poderá demorar semanas a meses. Como referido anteriormente, a terapêutica sintomática realizada com imunossuppressores apresenta algumas melhorias nestes animais apesar de não eliminar na totalidade os sinais clínicos (Cuddon, 2002).

5. Diagnósticos Diferenciais

Como descrito anteriormente, os sinais clínicos apresentados na sequência de um tumor pancreático endócrino, como o insulinoma, são inespecíficos e consequência direta da hipoglicemia instalada e portanto, todas as situações e afeções que possam induzir hipoglicemia devem ser incluídas nos diagnósticos diferenciais.

A hipoglicemia pode ser dividida em dois grupos principais (Forcada, 2017):

- Hipoglicemia por diminuição da produção de glucose;
- Hipoglicemia por aumento da utilização de glucose.

5.1. Hipoglicemia por diminuição da produção de glucose

As principais causas de hipoglicemia como consequência de uma diminuição da produção de glucose, e que são abordadas a seguir, são o *shunt* porto-sistémico, a falha hepática e o hipoadrenocorticismo. Existem outras afeções que podem originar igualmente hipoglicemia mas que, no cão, são relativamente raras como deficiência em hormona de crescimento, doenças de armazenamento de glicogénio, hipoglicemia neonatal e hipoglicemia induzida pela administração de fármacos, como o propranolol. Em animais adultos, a hipoglicemia por jejum prolongado não é um achado habitual, no entanto, em animais jovens é uma causa relativamente habitual de hipoglicemia porque as suas reservas de glicogénio são muito inferiores às reservas existentes nos animais adultos e, por outro lado, porque o seu cérebro necessita de um aporte superior de glucose (Forcada, 2017; Garuccio, 2016; Mcbrearty e Ramsey, 2013).

5.1.1. *Shunt* porta-sistémico

Os *shunts* porta-sistémicos podem ser congénitos, nos quais ocorre um *bypass* entre a circulação portal e a veia cava caudal ou a veia ázigos, ou adquiridos, quando secundários a doenças como a cirrose ou a fibrose hepatportal. A forma congénita é a mais usual, os sinais clínicos ocorrem em animais muito jovens, geralmente, antes de um ano de idade e estes animais apresentam-se, muitas vezes, como os mais pequenos da ninhada (Watson, 2014).

Os sinais clínicos incluem um quadro clínico relacionado com o SNC (ataxia, cegueira, convulsões ou coma), com o aparelho gastrointestinal (vómito, diarreia, anorexia, melena) e com o aparelho urinário (hematúria, estrangúria, polaquiúria). Em termos bioquímicos estes animais apresentam-se frequentemente com hipoalbuminemia, hipoglicemia, hipocolesterolemia e valores de ureia baixos, decorrentes da diminuição da produção hepática destes substratos. O aumento da ALT e da fosfatase alcalina (ALP) também são achados frequentes nestes animais (Weisse e Berent, 2017).

5.1.2. Insuficiência hepática aguda / crónica

Qualquer situação que promova uma insuficiência hepática, quer seja aguda ou crónica pode progredir para uma situação de hipoglicemia.

As causas de insuficiência aguda mais comuns nos cães são de origem tóxica por aflatoxinas e fenobarbital, ou infecciosa, como na leptospirose, na hepatite provocada por adenovírus canino e na infeção por *Yersinia spp.* O quadro clínico nestes casos desenvolve-se rapidamente, os sinais clínicos exibidos são pouco específicos, como a ataxia, a letargia, o vómito, a febre, a diarreia, a dor abdominal e a Pu/Pd e as alterações laboratoriais, como o aumento da ALP e da ALT, a hiperbilirrubinemia, a hipoglicemia, a hipocolesterolemia e a diminuição da ureia, refletem a redução do metabolismo hepático existente nestes animais (Watson, 2014; Webb, 2017).

A insuficiência hepática crónica é relativamente comum na espécie canina, geralmente de causa idiopática e aparenta possuir alguma predisposição genética. Qualquer afeção que despolette uma insuficiência aguda, se prolongada no tempo, pode originar alterações suficientes para evoluir para falha hepática crónica. Os sinais clínicos são variados, inespecíficos e incluem perda de apetite,

diminuição da atividade, perda de peso, icterícia, anorexia e ascite. Em termos bioquímicos, as alterações são muito semelhantes às observadas para a insuficiência hepática aguda, exceto a hipoalbuminemia, que raramente está presente nas situações agudas, e os valores das enzimas hepáticas que se podem encontrar dentro dos valores de referência, em alguns casos, devido à perda de parênquima hepático (Watson, 2014; Webb, 2017).

5.1.3. Hipoadrenocorticismo

O hipoadrenocorticismo canino pode ter etiologia primária, se for devido a atrofia ou destruição das glândulas adrenais ou secundária, se devido a falha hipofisária, o que se traduz em uma deficiente produção de glucocorticoides e, por vezes, mineralocorticóides que desempenham papéis fundamentais no organismo animal (Klein e Peterson, 2010).

Não existem sinais clínicos patognomônicos de hipoadrenocorticismo e, na maioria das vezes, o quadro clínico apresentado é vago, inespecífico e pode ser atribuído a diversos sistemas orgânicos e afeções distintas, o que torna o seu diagnóstico bastante complexo. Os sinais clínicos mais frequentemente descritos são letargia, anorexia, vômito, fraqueza, perda de apetite, diarreia, Pu/Pd, tremores, dor abdominal e colapso e as alterações laboratoriais presentes nestes animais, por deficiência em aldosterona ou perdas gastrointestinais, são a hipercalemia, hiponatremia e hipocloremia, apesar de alguns animais com hipoadrenocorticismo não apresentarem estas alterações eletrolíticas. Outras alterações incluem hiperfosfatemia, hipercalcemia, acidose metabólica, aumento da ALT e da AST, hipoalbuminemia, azotemia e hipoglicemia. Os glucocorticoides, como descrito anteriormente, aumentam as reservas hepáticas de glicogênio e estimulam a produção de glucose. A deficiência destas moléculas no organismo pode, naturalmente, provocar hipoglicemia e sinais clínicos derivados da mesma, como convulsões. Está estimado que, cerca de 22% dos animais com hipoadrenocorticismo primário e 43% dos animais com hipoadrenocorticismo secundário, podem desenvolver hipoglicemia como consequência (Klein e Peterson, 2010).

5.2. Hipoglicemia por aumento do consumo de glucose

Existem diversas situações que podem originar este tipo de hipoglicemia como excesso de administração de insulina a animais diabéticos, administração de agentes hipoglicemiantes, intoxicação por xilitol, hipoglicemias induzidas pelo exercício intenso, insulinoma e outras neoplasias que sejam produtoras de IGF's (Forcada, 2017; Garuccio, 2016; Mcbrearty e Ramsey, 2013).

5.2.1. Intoxicação por xilitol

O xilitol é um adoçante utilizado em diversos produtos alimentares como pastilhas elásticas, doces, sobremesas, suplementos nutricionais e vitamínicos e até em alguns tipos de pão. Nos últimos anos o xilitol sofreu um aumento na sua utilização e popularidade devido a algumas das suas propriedades que o tornam uma melhor opção em relação ao açúcar tradicional (Murphy e Coleman, 2012; Peterson, 2013). O xilitol não requer a presença de insulina para a sua metabolização, possui propriedades anticetogénicas e é, por isso, o açúcar de eleição para pacientes diabéticos. Além disso,

possui também propriedades bacteriostáticas, pelo que é utilizado em diversos produtos dentários com o intuito de impedir o crescimento bacteriano na superfície dentária (Peterson, 2013).

No cão, após a ingestão, o xilitol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e é, maioritariamente, metabolizado no fígado, onde é oxidado e transformado em glucose, glicogénio e lactato. Este açúcar promove a libertação de insulina em doses muito superiores à libertação induzida pela mesma dose de glucose, o que se traduz em uma hipoglicemia severa. Além da hipoglicemia, os animais podem também apresentar lesões hepáticas induzidas pelo xilitol, por um mecanismo que ainda não se encontra totalmente esclarecido (Murphy e Coleman, 2012; Peterson, 2013).

Os animais com intoxicação por esta substância podem apresentar um quadro clínico derivado da hipoglicemia e/ou da lesão hepática. Os achados clínicos mais comuns são o vômito, a letargia, a fraqueza, a ataxia, as convulsões, a hipocalcemia, a hipofosfatemia, e, por vezes, um aumento da ALT também pode ser detetado (Murphy e Coleman, 2012; Peterson, 2013).

5.2.2. Outras neoplasias extra-pancreáticas

A hipoglicemia é uma síndrome paraneoplásica comum a diversas neoplasias. Esta síndrome pode ser despoletada pelo crescimento tumoral, que origina um maior consumo de glucose, pela existência de neoplasias produtoras de IGF's ou por uma falha hepática que condicione a gluconeogénese e/ou a glicogenólise. Independentemente da causa da hipoglicemia, esta síndrome tumoral é caracterizada pela existência de hipoglicemia, concomitantemente com hipoinsulinemia, ao contrário do que acontece no insulinoma (Bergman, 2013).

Diversos tipos tumorais já foram relatados como indutores desta síndrome neoplásica, alguns exemplos são o adenocarcinoma renal (Battaglia *et al.*, 2005), o linfoma renal (Snead, 2005), o leiomiossarcoma gastrointestinal (Cohen, Post e Wright, 2003), o carcinoma mamário (Rossi *et al.*, 2010), o carcinoma hepatocelular (Zini *et al.*, 2007) e tumores pancreáticos neuroendócrinos produtores de IGF-II, denominados de *IGFII-oma* (Finotello *et al.*, 2014).

5.3. Outras causas

5.3.1. Sépsis

Na fase inicial da resposta septicémica é possível identificar uma situação de hiperglicemia como resultado do aumento da glicogenólise e da gluconeogénese hepática, promovidas pela libertação de catecolaminas e de glucagon. Por sua vez, numa fase mais avançada da doença septicémica a utilização da glucose excede a sua taxa de produção e a hipoglicemia torna-se evidente (Maitra, Wojnar e Lang, 2000). A sépsis promove a hipoglicemia através do aumento da utilização de glucose pelos tecidos e da diminuição da sua produção. O aumento da utilização de glucose é promovido pelas citocinas libertadas em circulação, como a interleucina-6, assim como pela endotoxémia instaurada e a diminuição da produção de glucose é resultado da diminuição da resposta hepática às hormonas pancreáticas envolvidas na resposta à hipoglicemia, nomeadamente ao glucagon, às catecolaminas, ao cortisol e à hormona de crescimento (Maitra, Wojnar e Lang, 2000; Silverstein e Campbell, 2012).

6. Abordagem diagnóstica

6.1. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais neste tipo de neoplasias são escassos. Por norma, o hemograma, as análises bioquímicas e a urianálise, com exceção dos valores de glicemia, não apresentam alterações significativas. Existem, no entanto, alguns exames laboratoriais que podem auxiliar o diagnóstico destes animais como a mensuração da glucose e da insulina sérica que devem, preferencialmente, ser realizadas na mesma amostra de sangue. A medição concomitante destes dois parâmetros pode, por vezes, auxiliar o diagnóstico de animais com hipoglicemia resultante de tumores pancreáticos mas não fornece um diagnóstico definitivo (Schoeman, 2017).

6.1.1. Medição da glucose sérica

A medição da glucose pode ser realizada em aparelhos específicos de análises bioquímicas ou em glucómetros portáteis, tendo em conta que é necessário cumprir algumas regras para evitar eventuais erros de medição (Allison, 2012). Após a colheita, o sangue obtido deve ser centrifugado no espaço máximo de 30 minutos pois, no sangue total, a glucose diminui a uma taxa de, aproximadamente, 7 mg/dL/h, dando origem a valores de glicemia inferiores aos reais. Além disso, após a centrifugação, o plasma deve ser refrigerado ou congelado até ser realizada a mensuração, com o intuito de minimizar as probabilidades de erros na medição (Allison, 2012; Nelson e Couto, 2014). Nos animais domésticos, é aconselhável realizar a medição da glucose sanguínea após um jejum de 12 horas para evitar a influência pós-prandial, no entanto, em animais com suspeita de hipoglicemia por insulinoma esse procedimento é desaconselhado pois pode resultar no agravamento da hipoglicemia (Allison, 2012).

Os glucómetros portáteis demonstram-se bastante úteis na medição da glicemia em situações de urgência e quando é necessário realizar medições de glicemia em casa, em pacientes diabéticos, por exemplo. Como vantagem, estes aparelhos requerem uma pequena quantidade de sangue, são de baixo custo, revelam o resultado em uma fração de segundos e são de fácil manuseamento (Athanasίου, Tsokana e Saridomichelakis, 2014; Johnson *et al.*, 2009). Considerando estas vantagens, os aparelhos de medição da glicemia portáteis podem-se revelar bastante úteis na abordagem inicial ao paciente com hipoglicemia, de maneira a instaurar a terapêutica adequada o mais rapidamente possível e monitorizar a resposta à terapêutica instituída, o que requer medições de glicemia constantes. Quando se recorre à utilização deste tipo de aparelhos é necessário ter em consideração que muitas vezes o resultado apresentado é dispare em relação ao valor real. Alguns estudos efetuados concluíram que os valores obtidos variam conforme o aparelho utilizado e que, regra geral, são diferentes dos apresentados pelos aparelhos analíticos de análises bioquímicas. Essa diferença é tanto mais acentuada quanto maior a glicemia do animal e os valores registados pelos glucómetros portáteis são, geralmente, inferiores aos realmente existentes (Cohen *et al.*, 2009; Wess e Reusch, 2000).

Nos pacientes com insulinoma, em concreto, a glucose sérica pode registar valores inferiores aos valores de referência (76 mg/dL – 119 mg/dL) ou, eventualmente, dentro dos intervalos normais. No último caso em especial, os glucómetros portáteis podem ser utilizados como monitorização da

glicemia, realizando medições a cada 30 a 60 minutos, até se obterem valores inferiores ao normal, altura em que deve ser colhido sangue para confirmar esse valor e, na mesma amostra, realizar a medição da insulina sérica (Athanasίου, Tsokana e Saridomichelakis, 2014; Schoeman, 2017).

Como referido anteriormente, apesar de os animais com insulinoma apresentarem normalmente valores de glicemia baixos também é possível encontrar animais que se encontram normoglicémicos no momento da apresentação. O diagnóstico torna-se particularmente difícil nestes animais. Os valores de glicemia destes animais podem ser justificados pelo facto de, apesar do hiperinsulinismo, existir um aumento das hormonas contra-reguladoras, como as catecolaminas, o glucagon e os corticosteroides, que pode ser provocado, por exemplo, pelo *stress* da ida ao veterinário e que é suficiente para se sobrepor aos efeitos da insulina (Mellanby e Herrtage, 2002).

6.1.2. Medição da insulina sérica

A medição da glicemia e da insulina sérica devem ser efetuadas na mesma amostra ou em amostras colhidas no mesmo momento para comprovar a existência de níveis inadequados de insulina na presença de hipoglicemia (Allison, 2012; Nelson, 2015). Essa amostra deve ser colhida quando a mensuração da glicemia for, preferencialmente, inferior a 50mg/dL. Em um cão saudável, a insulina sérica deve registar um valor dentro do intervalo de referência para a espécie, ou seja, entre 5 μ U/mL e 20 μ U/mL (Nelson, 2015).

Habitualmente no insulinoma, como referido anteriormente, é documentada uma hiperinsulinemia concomitante com hipoglicemia. Existem, no entanto, animais que apresentam valores de insulina sérica dentro dos valores de referência para a espécie, o que pode alargar o leque de diagnósticos diferenciais, dificultando o diagnóstico desta neoplasia. A Figura 9 representa os diferentes valores de insulina sérica obtidos em animais com insulinoma, neoplasia hepática, leiomiossarcoma e sépsis. Como se pode analisar, os animais com insulinoma foram os únicos que apresentaram valores de insulina sérica superiores ao intervalo de referência e, dentro da amostra de animais com esta afeção, é possível observarem-se valores de insulina sérica muito variáveis, desde ≈ 7 μ U/mL até ≈ 150 μ U/mL. Os animais com as restantes três afeções incluídas neste estudo apresentaram todos valores de insulina sérica dentro ou inferiores aos valores de referência para a espécie (Nelson, 2015)

Assim, um animal que apresente sinais clínicos compatíveis com insulinoma, com valores de glicemia abaixo dos 60 mg/dL e valores de insulina sérica acima dos valores de referência (>20 μ U/mL) é altamente sugestível deste tipo de neoplasia. Por outro lado, nos animais com valores de insulina sérica situados na metade superior dos valores de referência (entre 10 μ U/mL e 20 μ U/mL) o diagnóstico de insulinoma não deve, de todo, ser excluído. Embora mais raro, e nos quais os restantes diagnósticos diferenciais de hipoglicemia devem ser especialmente considerados, também existem animais nos quais a insulina sérica se encontra na metade inferior dos valores de referência estipulados (entre 5 μ U/mL e 10 μ U/mL) (Nelson, 2015).

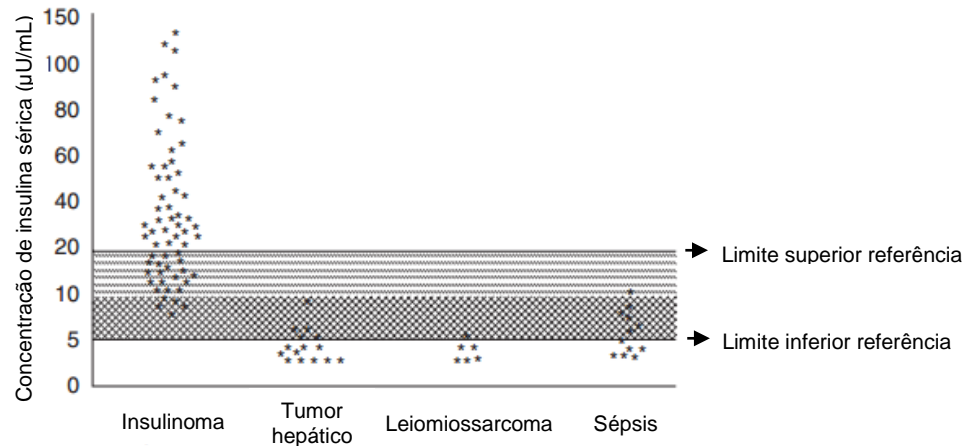


Figura 9 – Diferenças na concentração de insulina sérica em animais com diferentes diagnósticos diferenciais de hipoglicemia. Para a mesma doença podem existir animais com valores de insulina sérica muito díspares e, apenas no insulinoma, esses valores se encontram acima do limite superior de referência (adaptado de Nelson, 2015).

6.1.3. Rácio Insulina:Glucose corrigido

Anteriormente, utilizava-se o rácio Insulina:Glucose para avaliar a relação entre estes dois parâmetros laboratoriais. Ao longo dos anos, este rácio foi substituído pelo rácio Insulina:Glucose corrigido [*amended Insulin:Glucose ratio* (AIGR)] devido à pouca especificidade e sensibilidade que o rácio inicial apresentava (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012). O rácio Insulina:Glucose corrigido é calculado pela fórmula apresentada na Equação 1.

$$AIGR (\mu U/mg) = \frac{\text{insulina sérica}(\mu U/mL) \times 100}{\text{glicémia} (mg/dL) - 30}$$

Equação 1 - Fórmula para cálculo do rácio Insulina:Glucose corrigido (adaptado de (Stockham e Scott, 2008; Thompson, Jones e Hickson, 1995).

Um rácio acima do valor máximo de referência, de 30 µU/mg, é indicativo de valores de insulina sérica elevados face aos valores de glicemia (Grant e Burgess, 2016). É necessário ter em atenção que, além dos tumores pancreáticos, existem outras afeções como a septicémia e outros tipos de neoplasias que podem gerar valores de AIGR acima do valor referenciado anteriormente. Por outro lado, alguns estudos demonstraram também que animais com insulinoma podem não apresentar alterações no rácio e que animais saudáveis podem ter um rácio superior a 30 µU/mL, sem que sofram desta afeção, o que demonstra a existência de diversos falsos-positivos e falsos-negativos neste teste laboratorial (Stockham e Scott, 2008; Thompson, Jones e Hickson, 1995). O AIGR pode orientar o diagnóstico em animais com sinais clínicos compatíveis com insulinoma mas não é suficientemente sensível nem específico para confirmar o diagnóstico, sendo necessário recorrer a outros métodos para atingir o diagnóstico definitivo (Grant e Burgess, 2016).

6.1.4. Frutosamina

A frutosamina é o produto de uma reação irreversível entre a glicose sérica e as proteínas plasmáticas, principalmente a albumina e a IgG. Assim, além da glicemia, a sua concentração está também dependente da concentração de proteínas plasmáticas, da sua composição e tempo de semi-vida (Reusch e Haberer, 2001). A concentração de frutosamina sérica reflete a glicemia média do animal nas últimas 2-3 semanas (Stockham e Scott, 2008) e os valores de frutosamina normais no cão variam entre 259 $\mu\text{mol/mL}$ e 344 $\mu\text{mol/mL}$ (Kaneko, 2008).

Nos animais com insulinoma, os valores de frutosamina encontram-se, regra geral, inferiores aos valores de referência. Existem alguns estudos realizados em animais com insulinoma, nos quais estes animais se apresentaram normoglicêmicos, provavelmente devido ao efeito antagonista das catecolaminas e glucagon, e nos quais a mensuração da frutosamina sérica apresentou um elevado poder de diagnóstico (Mellanby e Herrtage, 2002). Apesar de, nos animais com tumores pancreáticos endócrinos, a tendência ser a presença de valores de frutosamina substancialmente mais baixos do que o normal devido à hipoglicemia crônica, existem diversas condições, como a hipoproteïnemia, a desidratação, a hiperlipidemia e a azotemia, que podem também conduzir a alterações nos valores de frutosamina, tornando-os pouco credíveis e com baixo valor de diagnóstico (McBrearty e Ramsey, 2013; Reusch e Haberer, 2001). Assim, com o intuito de eliminar possíveis alterações proteicas e de obter valores de frutosamina mais sensíveis foi sugerida a utilização da frutosamina corrigida, que pode ser calculada pela fórmula apresentada na Equação 2. O valor utilizado no parâmetro “albumina normal” deve ser o valor médio dos intervalos de referência para a espécie (Allison, 2012).

$$\text{Frutosamina corrigida } (\mu\text{mol/L}) = \text{valor de frutosamina } (\mu\text{mol/L}) \times \left(\frac{\text{albumina normal } (g/dL)}{\text{albumina paciente } (g/dL)} \right)$$

Equação 2 - Fórmula para o cálculo do valor de frutosamina corrigido no cão (adaptado de Stockham e Scott, 2008).

Além das situações referidas anteriormente, o hipotiroidismo não controlado também pode originar valores de frutosamina alterados (Reusch, Gerber e Boretti, 2002). A frutosamina pode, portanto, ser um teste útil na deteção de hipoglicemia crônica mas, tendo em conta a sua baixa especificidade, não pode ser considerado um teste de diagnóstico em casos de insulinoma canino (Allison, 2012).

6.1.5. Outras alterações laboratoriais

Além da hipoglicemia e do hiperinsulinismo relatados anteriormente, estes animais podem também apresentar situações de hipocalcemia. Esta hipocalcemia é resultado da passagem de potássio extracelular para o interior das células promovida pela ação da insulina (Hambrook e Kudnig, 2012; Pieczarka *et al.*, 2014; Schoeman, 2017).

Existem diversos relatos de casos nos quais o hemograma e as análises bioquímicas não apresentaram quaisquer alterações (Rychel *et al.*, 2013). Algumas alterações laboratoriais também

relatadas em pacientes diagnosticados com insulinoma são a hemoconcentração (Kolevská *et al.*, 2004), a leucocitose com desvio à esquerda (Bryson *et al.*, 2007; Kolevská *et al.*, 2004), a linfopenia, o aumento da ureia (Kolevská *et al.*, 2004; McDermott, Swainson e Howard, 1999; Uwagie-Ero *et al.*, 2017), o aumento da creatinina (Kolevská *et al.*, 2004), a hipercloremia, a hipercolesterolemia (Bryson *et al.*, 2007), a hipercalcemia, a hiperproteinemia (McDermott, Swainson e Howard, 1999; Uwagie-Ero *et al.*, 2017), o aumento da ALT (Kolevská *et al.*, 2004) e o aumento da ALP (Pieczarka *et al.*, 2014).

6.2. Diagnóstico por imagem

Os meios de diagnóstico imagiológicos podem auxiliar o médico veterinário no diagnóstico presuntivo do insulinoma sempre que for possível, através dos mesmos, a identificação de lesões pancreáticas em animais com quadro clínico compatível com esta neoplasia, no entanto, muitas vezes esta identificação não é possível. A laparotomia exploratória, com visualização e palpação pancreática continua a ser, até hoje, o meio mais sensível para o diagnóstico de insulinoma mas o diagnóstico definitivo apenas é obtido através da análise histológica e imunohistoquímica da lesão pancreática (Schoeman, 2017). A combinação de diversas técnicas pode melhorar significativamente a detecção, localização e estadiamento deste tipo de neoplasias (Robben *et al.*, 2005).

Na Figura 15 encontra-se representado um algoritmo que pode auxiliar no diagnóstico destas neoplasias.

6.2.1. Ecografia

A ecografia é um método complementar de diagnóstico não invasivo que permite avaliar o tamanho, forma e vascularidade dos diversos órgãos (Haers e Saunders, 2009). Nos animais saudáveis, à ecografia, o pâncreas revela-se uma estrutura isoecóica ou ligeiramente hipoecóica que se localiza medial ou dorsomedial ao duodeno descendente, ventral à veia porta e caudal ao estômago (Nyland e Mattoon, 2015). Como referido anteriormente, o pâncreas encontra-se dividido em três porções distintas e, na ecografia, é possível identificar cada uma dessas porções individualmente, no entanto, como o parênquima pancreático possui uma ecogenicidade muito semelhante à do mesentério envolvente, é necessário estabelecer pontos de referência para realizar a distinção entre as diferentes porções (Trevail, 2015). O corpo pancreático pode ser identificado no ângulo formado entre o antro pilórico e o duodeno ascendente ou imediatamente ventral à veia porta. O lobo pancreático direito encontra-se ventral ao rim direito, medial ao duodeno descendente e à direita da veia porta. A identificação da veia pancreaticoduodenal, que atravessa o lobo direito do pâncreas e que se encontra paralela ao duodeno descendente, pode auxiliar na identificação deste lobo. O triângulo formado pelo fundo do estômago, pelo colon transversal e pelo baço pode ser bastante útil na identificação do lobo pancreático esquerdo. Além disso, a veia esplênica, que se localiza caudodorsalmente a este lobo, pode auxiliar também o operador na sua localização (Nyland e Mattoon, 2015; Trevail, 2015). Com base nestas referências anatómicas, é possível compreender que o gás presente no trato gastrointestinal pode facilmente dificultar a correta visualização pancreática. A realização de jejum nas 12 horas anteriores à ecografia pode facilitar esta visualização (Penninck e D'Anjou, 2015).

6.2.1.1. Ecografia transabdominal

A ecografia transabdominal, em animais com suspeita de neoplasia pancreática, apresenta como objetivo a identificação de nódulos ou massas, a detecção de metástases em outros órgãos ou linfonodos e a localização da lesão para posterior recessão cirúrgica (Trevail, 2015).

Apesar de a ecografia ser um método de diagnóstico mais sensível em comparação com outros meios imagiológicos, como a radiografia, a detecção de neoplasias pancreáticas por este meio complementar muitas vezes não é possível devido, principalmente, ao tamanho extremamente reduzido que estas lesões apresentam, o que dificulta a sua identificação. No entanto, quando é possível a sua identificação, estas lesões apresentam-se à ecografia como estruturas hipocóicas, como representado na Figura 10. A visualização destas lesões, além do tamanho da lesão, depende da conformação corporal do animal, da experiência do operador, da cooperação do animal e da acumulação de gás no trato gastrointestinal (Nyland e Mattoon, 2015). O corpo pancreático é diversas vezes relatado como a porção pancreática mais dificilmente observada devido a essa mesma acumulação de gás (Hambrook e Kudnig, 2012).

A ecografia apresenta, portanto, uma baixa sensibilidade no diagnóstico do tumor primário, variando esse valor entre os 22% e os 69% (Fukushima *et al.*, 2015; Garden *et al.*, 2005; Madarame *et al.*, 2009; Polton *et al.*, 2007; Robben *et al.*, 2005). A sensibilidade é igualmente baixa para a detecção de metástases (Robben *et al.*, 1997).

Apesar da baixa sensibilidade, a ecografia é um método bastante utilizado devido à fácil acessibilidade, baixo custo e por ser um método não invasivo. Além disso, a utilização da ecografia em animais com hipoglicemia pode ser bastante útil numa fase inicial para exclusão de outros diagnósticos diferenciais (Robben *et al.*, 2005).

6.2.1.2. Ecografia com contraste

A identificação pancreática e as suas alterações podem, por vezes, ser um procedimento difícil devido às densidades e impedâncias acústicas semelhantes entre os tecidos, o que pode ser superado através da administração de agentes de contraste intravenosos (Haers e Saunders, 2009; Nakamura *et al.*, 2015; Vanderperren *et al.*, 2013). O agente de contraste utilizado nesta técnica é constituído por uma suspensão de microbolhas de gás estabilizadas por um invólucro e de tamanho reduzido para impedir a formação de êmbolos (Haers e Saunders, 2009). Ao contrário do que acontece em técnicas como a TAC e a ressonância magnética (RM), os agentes de contraste utilizados na ecografia permanecem exclusivamente no espaço intravascular, o que contribui para a obtenção de imagens que permitem uma detalhada avaliação da perfusão e vascularização dos diversos órgãos (Haers e Saunders, 2009; Vanderperren *et al.*, 2013). Em relação à ecografia convencional, a ecografia de contraste permite avaliar mais detalhadamente a perfusão e o perfil vascular de diversos órgãos, realçando as lesões que são perfundidas de maneira distinta do tecido saudável (Haers e Saunders, 2009).

Como demonstrado na Figura 10, os insulinomas aparecem na imagem ecográfica de contraste como estruturas hiperecóicas devido à elevada vascularização apresentada por estas neoplasias, ao contrário dos tumores pancreáticos exócrinos, que se apresentam como estruturas hipoeecóicas (Haers e Saunders, 2009; Vanderperren *et al.*, 2013).

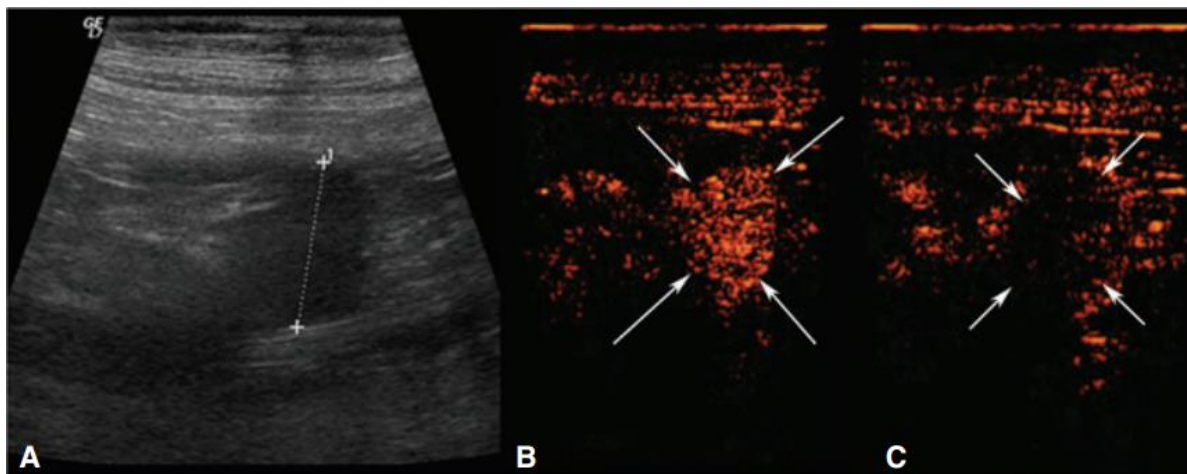


Figura 10 – Imagens ecográficas de animal com suspeita de insulinoma. A imagem (A) corresponde à ecografia convencional onde é possível identificar uma estrutura pancreática hipoeecóica, com 2,2 cm. Nas imagens (B) e (C) estão representadas imagens obtidas através da realização de ecografia com contraste no mesmo animal. A imagem (B) corresponde à fase inicial, 13 segundos após a administração de contraste e a imagem (C) foi obtida aos 24 segundos. Através da ecografia de contraste é possível identificar uma massa pancreática com elevada vascularização, compatível com insulinoma. Imagens obtidas com recurso a sonda linear de 5MHz. (adaptado de Vanderperren *et al.*, 2013).

Como referido anteriormente, a ecografia convencional pode apresentar uma sensibilidade relativamente baixa no diagnóstico de tumores pancreáticos neuroendócrinos e a ecografia com contraste pode superar estas limitações, permitindo a exclusão de alguns diagnósticos diferenciais e a identificação de lesões de tamanho diminuto que a ecografia convencional não permite (Vanderperren *et al.*, 2013). Num estudo realizado com recurso à ecografia de contraste, este meio complementar demonstrou ainda melhorar a delimitação dos nódulos pancreáticos, em relação à ecografia convencional (Nakamura *et al.*, 2015). Em relação à TAC, a ecografia com contraste apresenta as vantagens de ser menos dispendiosa, não necessitar de anestesia, poder ser facilmente repetida e de não ser necessária a administração de radiação ionizante nem de contraste à base de iodo, que pode ser contraindicada em animais severamente debilitados (Vanderperren *et al.*, 2013).

6.2.1.3. Ecografia endoscópica

Ainda no âmbito da ecografia, e embora os relatos em animais com insulinoma sejam escassos, existe a hipótese da realização de ecografias endoscópicas. A ecografia endoscópica pode ser especialmente útil na visualização de estruturas mais profundas e de difícil visualização através da ecografia convencional, como acontece com o tecido pancreático (Kook *et al.*, 2012). A experiência do operador nesta técnica é fundamental para a correta visualização da totalidade do tecido pancreático, podendo existir alguma dificuldade em observar as porções distais dos lobos direito e esquerdo

por se encontrarem mais distanciadas do duodeno e do estômago, respetivamente (Gaschen, Kircher e Wolfram, 2007; Kook *et al.*, 2012). A ecografia endoscópica apresenta como vantagens o facto de não ser afetada pela presença de gás intestinal, não depender da conformação do animal para a correta visualização das estruturas e apresentar uma melhor resolução de imagem em comparação com outros métodos (Gaschen, Kircher e Lang, 2003; Kook *et al.*, 2012).

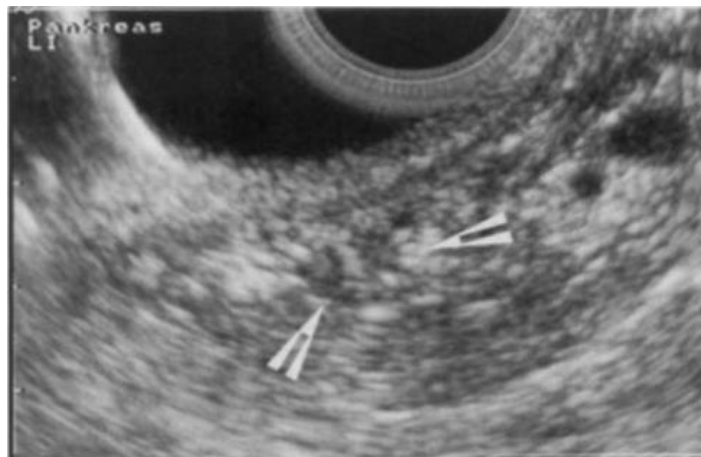


Figura 11 – Imagem ilustrativa da realização de ecografia endoscópica na identificação de insulinoma. É possível observar-se uma lesão heterogénea com 4 a 5 mm de diâmetro no lobo pancreático esquerdo, confirmada posteriormente intraoperatoriamente. Imagem obtida através de um transdutor linear de 7,5MHz. (adaptado de Gaschen, Kircher e Lang, 2003).

Gaschen e colaboradores, relataram o caso de um paciente diagnosticado com insulinoma através do recurso à ecografia endoscópica. A ecografia transabdominal desse mesmo animal não detetou qualquer alteração morfológica pancreática e através da ecografia endoscópica foi possível identificar uma lesão no lobo pancreático esquerdo com 4-5 mm de diâmetro, posteriormente classificada como uma neoplasia pancreática das células β (Gaschen, Kircher e Lang, 2003).

6.2.2. Radiografia

Nos animais saudáveis o pâncreas não é normalmente visualizado através de radiografia e, portanto, este meio de diagnóstico imagiológico apresenta uma utilidade bastante reduzida no diagnóstico de tumores pancreáticos das células β , devido à dificuldade na visualização pancreática e ao tamanho reduzido que estas neoplasias, por norma, apresentam (Frank, 2013; Nelson, 2015).

A identificação de metástases pulmonares é uma das principais vantagens que a radiografia apresenta na abordagem à maioria das doenças oncológicas. Neste tipo de neoplasia, contudo, os pulmões não são um dos locais metastáticos preferenciais, apenas existindo metástases pulmonares quando a doença se encontra numa fase muito avançada. Os animais com tumores pancreáticos das células β apresentam-se, geralmente, à consulta numa fase mais precoce da doença, na qual não são visíveis quaisquer alterações pulmonares, o que confere à radiografia uma utilidade extremamente reduzida neste tipo de neoplasias (Nelson, 2015).

6.2.3. Tomografia axial computadorizada

Ao longo dos últimos anos, com o aumento da acessibilidade da tomografia axial computadorizada, estes estudos têm ganhado cada vez mais relevância na medicina veterinária e demonstram-se bastante úteis no diagnóstico de diversas afeções. Nas afeções pancreáticas, nomeadamente nas neoplasias, a TAC tem apresentado bons resultados no diagnóstico e na avaliação pré-operatória desta doença (Robben *et al.*, 2005). Na análise do estudo tomográfico é possível recorrer-se a alguns pontos de referência na identificação pancreática. Assim, o corpo pancreático pode ser identificado através da veia porta, o lobo pancreático direito através do duodeno descendente e o lobo pancreático esquerdo através da extremidade dorsal do baço (Probst e Kneissl, 2001).

Como vantagem em relação a outros meios de diagnóstico, a TAC apresenta uma excelente resolução de tecidos moles e ossos, a possibilidade de, através de programas específicos, avaliar os órgãos abdominais em diversos planos e ângulos e o facto de o gás presente no trato gastrointestinal não interferir com a correta visualização pancreática, ao contrário do que acontece na ecografia (Mai e Cáceres, 2008; Marolf, 2016). Como desvantagens deste meio complementar destacam-se o facto de ser um método dispendioso, ser necessário anestésiar o animal para a realização do procedimento, ser realizado com recurso a radiação ionizante e de apresentar uma acessibilidade reduzida em comparação com outros meios complementares de diagnóstico, como a ecografia transabdominal (Marolf, 2016).

Dos estudos realizados em cães com o intuito de classificar a importância da TAC no diagnóstico do insulínoma canino destacam-se um estudo realizado com recurso à TAC convencional (Robben *et al.*, 2005) e três realizados em aparelhos com tecnologia helicoidal que permitem a realização de tomografias angiográficas (Fukushima *et al.*, 2015; Iseri *et al.*, 2007; Mai e Cáceres, 2008). Em dois desses estudos a grande maioria das neoplasias pancreáticas avaliadas apresentaram-se hiperatenuantes na fase arterial e na fase venosa, embora a atenuação seja muito inferior nesta última fase (Iseri *et al.*, 2007; Mai e Cáceres, 2008). Este comportamento é justificado pelo facto de os insulínomas serem estruturas altamente vascularizadas, ao contrário dos restantes tumores pancreáticos que se apresentam na tomografia como estruturas hipoatenuantes devido à fraca vascularização (Mai e Cáceres, 2008). Ao contrário do observado nestes dois estudos, no último estudo realizado em animais com insulínoma com recurso à TAC multi-fásica registou-se uma predominância de hipoatenuação na fase arterial. A identificação da fase arterial, pancreática e de equilíbrio pode ser essencial, em alguns casos, para a correta identificação da neoplasia e por isso a TAC multi-fásica pode ser bastante útil no diagnóstico do insulínoma canino, sendo necessários no entanto mais estudos para se compreender exatamente as diferenças entre os estudos existentes e o que origina a hipo ou hiperatenuação da lesão pancreática (Fukushima *et al.*, 2015).

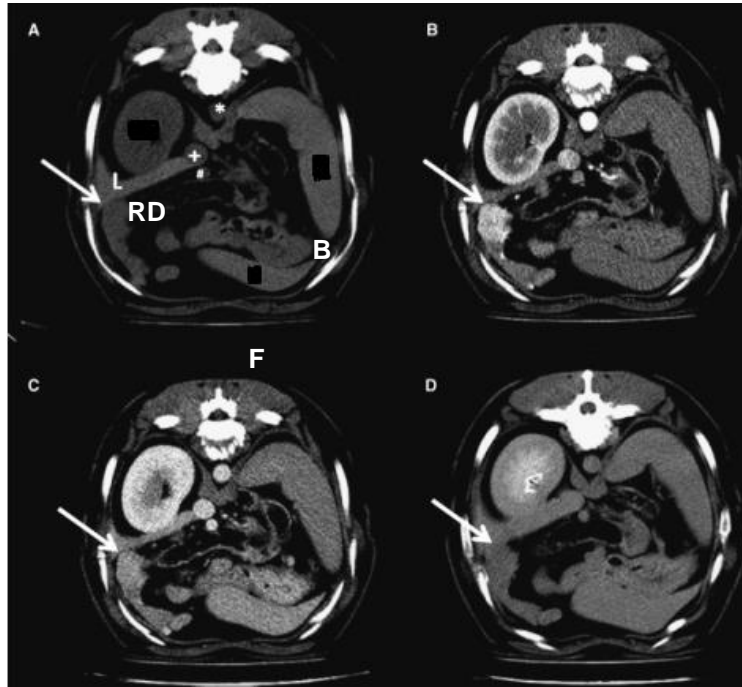


Figura 12 – Imagens tomográficas de abdômen de cão em corte transversal obtidas de paciente com insulinoma. A imagem (A) corresponde à imagem obtida antes da administração de contraste, a imagem (B) à fase arterial, a imagem (C) à fase venosa e a imagem (D) à fase de equilíbrio. É possível observar a elevada captação de contraste na fase arterial por parte da massa pancreática localizada no lobo pancreático direito (seta). RD – Rim direito, B – Baço, F – Fígado (adaptado de Mai e Cáceres, 2008).

O primeiro estudo efetuado, com recurso ao pré e pós-contraste convencional, demonstrou uma correta identificação de tumores pancreáticos em cerca de 71% dos animais que integraram esse estudo e uma clara vantagem na utilização da TAC em comparação com a ecografia e com a cintigrafia. No entanto, nesse mesmo estudo, a sensibilidade para a deteção de metástases foi de apenas 41% (Robben *et al.*, 2005). Dados publicados com recurso a TAC helicoidal indicam a deteção do tumor primário numa grande percentagem dos animais analisados, embora a amostra desses estudos seja relativamente reduzida (Fukushima *et al.*, 2015; Garden *et al.*, 2005; Mai e Cáceres, 2008).

6.2.4. Cintigrafia com análogos da somatostatina

A somatostatina é um polipéptido produzido pelas células δ pancreáticas e que demonstrou possuir elevado número de recetores de alta afinidade nos tumores pancreáticos neuroendócrinos (Robben *et al.*, 1997). Devido seu curto tempo de semivida no organismo foi necessário desenvolver-se análogos deste polipéptido, como o octreótido ($[^{111}\text{In-DTPA-D-Phe1}]$ -octreotide) (Lester *et al.*, 1999).

Em medicina humana são reconhecidos 5 diferentes tipos de recetores para a somatostatina (sst-1 a sst-5) que apresentam diferentes afinidades com os análogos. Em medicina veterinária, existem ainda poucos estudos que caracterizem os recetores de somatostatina presentes neste tipo de neoplasias, no entanto, dois estudos efetuados sugerem que nos animais possa existir um número mais reduzido de recetores. Estes estudos registaram apenas a presença de recetores sst-2 e/ou sst-

5 em diversos cães com insulinoma, o que pode justificar a resposta positiva de diversos insulinomas caninos ao ocreótido (Garden *et al.*, 2005; Robben *et al.*, 1997). A eficácia desta técnica na detecção de lesões neoplásicas está dependente do tamanho da lesão e do número de recetores presentes na massa tumoral (Robben *et al.*, 2005).

Em medicina veterinária, os estudos que relatam a cintigrafia como meio de diagnóstico do insulinoma canino são escassos. Em um estudo publicado por Garden e colaboradores, em quatro dos cinco animais incluídos no estudo foi possível identificar lesões pancreáticas com recurso à cintigrafia planar, mas apenas em um animal foi possível identificar corretamente a região pancreática neoplásica. Através deste meio complementar de diagnóstico, como se pode observar na Figura 13, é possível a detecção de áreas anormais de acumulação do análogo da somatostatina que podem, efetivamente, corresponder a lesões pancreáticas. A acumulação renal observada na Figura 13 é fisiológica e justificada pela excreção renal destes compostos (Garden *et al.*, 2005).

A tomografia por emissão de fóton simples (SPECT) é um tipo de cintigrafia que apresenta melhor resolução e maior detalhe anatómico (Figura 14) e que pode colmatar as falhas da cintigrafia planar (Garden *et al.*, 2005). Robben realizou um estudo no qual seis neoplasias, num total de 13, foram corretamente identificadas com recurso à SPECT. A sensibilidade e especificidade desta técnica no diagnóstico de tumores pancreáticos das células- β não se encontram definidas e são, naturalmente, necessários mais estudos para se avaliarem corretamente estes parâmetros (Robben *et al.*, 2005).

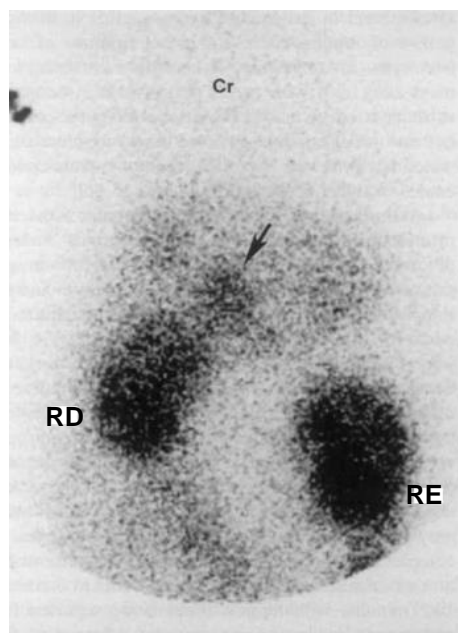


Figura 13 – Imagem de cintigrafia planar ventral de insulinoma canino, 19 horas após a administração do análogo. É possível identificar uma acumulação de material (seta) craniomedialmente ao rim direito. RD – Rim direito; RE – Rim esquerdo (adaptado de Lester *et al.*, 1999).

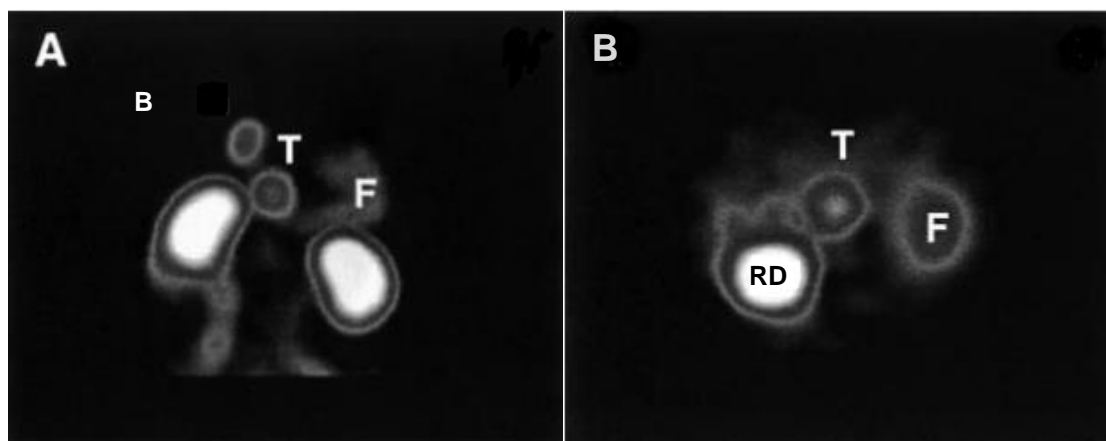


Figura 14 – Imagens ventral (A) e transversal (B) obtidas por SPECT, de cão com insulinoma, 6 horas após a administração de ocreótido. É possível identificar a acumulação do análogo da somatostatina cranialmente ao rim direito, compatível com insulinoma. B – Bexiga, F – Fundo do estômago, T – Massa tumoral pancreática, RD – Rim direito (adaptado de Robben *et al.*, 2005).

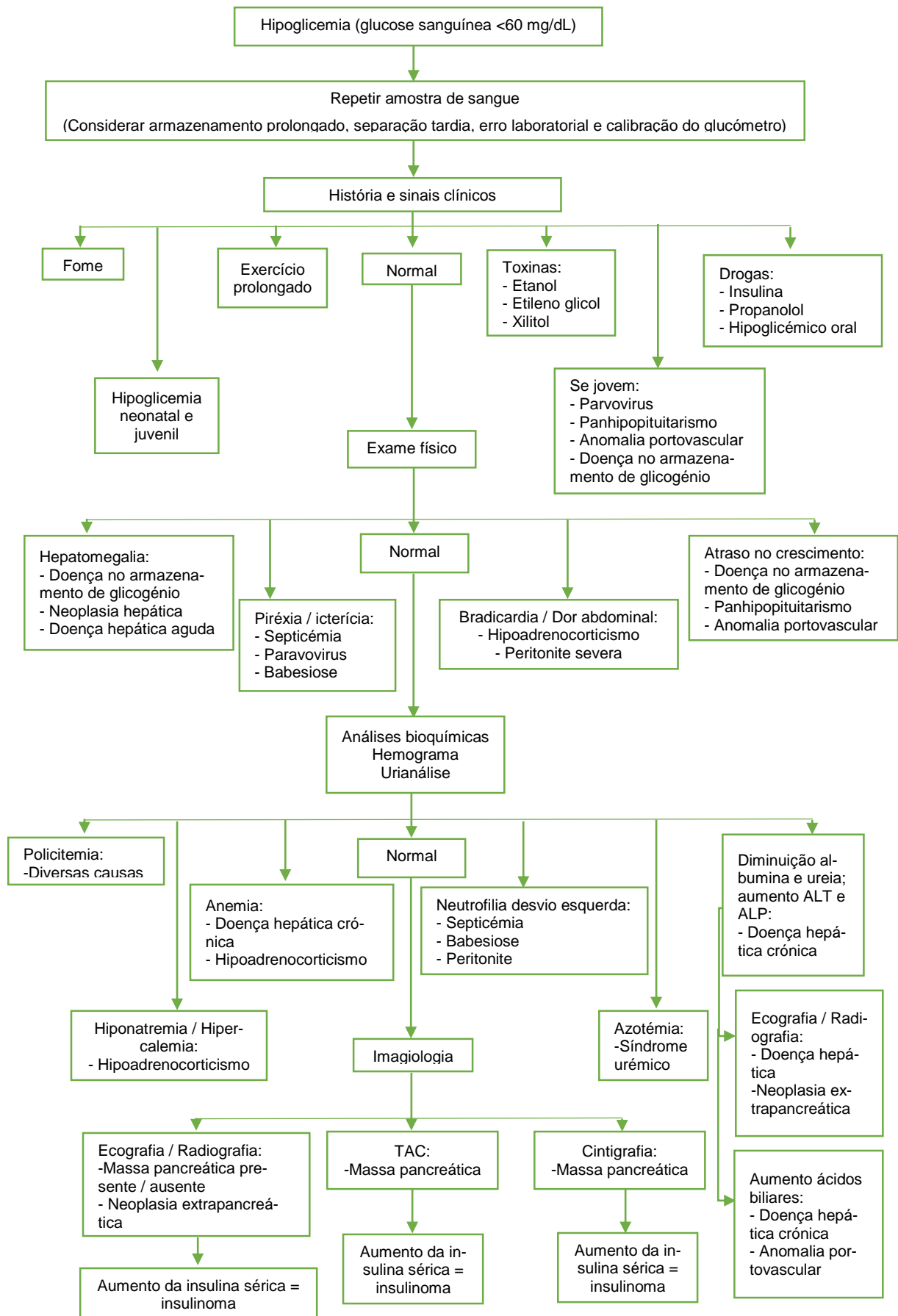


Figura 15 - Algoritmo de diagnóstico de insulinoma (adaptado de Schoeman, 2017).

7. Terapêutica

7.1. Terapêutica aguda da crise hipoglicêmica

O objetivo inicial da terapêutica aguda, nos animais que se apresentam com crises hipoglicêmicas, baseia-se na obtenção de valores de glicose sérica mais estáveis e, se necessário, no controle das convulsões com o objetivo de evitar possíveis consequências cerebrais graves. Se o animal apresentar convulsões em casa é importante alertar o proprietário da importância de estabilizar o animal antes do transporte até ao médico veterinário. Esta estabilização pode ser realizada através da colocação de soluções açucaradas na mucosa bucal do animal que, por norma, demora apenas alguns minutos até à absorção. Apenas quando o animal apresentar melhorias no seu estado clínico deve ser transportado, para garantir que o transporte é realizado em segurança (Nelson, 2015).

7.1.1. Dextrose

Na tentativa de normalizar, ou pelo menos aproximar dos intervalos fisiológicos, os valores de glicemia pode-se recorrer à administração intravenosa de dextrose. A terapêutica intravenosa pode ser iniciada com recurso a uma solução de dextrose a 25% na dose de 1 ml/kg, durante 10 minutos, seguido da infusão contínua de uma solução de dextrose a 5% (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012). A terapêutica com dextrose intravenosa deve ser realizada com cautela, respeitando a taxa indicada e apenas em casos de emergência pois, como referido anteriormente, o tumor pancreático permanece sensível e administrações rápidas ou em quantidades muito elevadas podem despoletar uma excessiva secreção de insulina e conduzir a uma hipoglicemia extremamente severa (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012; Mcbrearty e Ramsey, 2013).

O objetivo da terapêutica com dextrose é o alívio imediato dos sinais clínicos induzidos pela hipoglicemia e portanto, assim que os sinais neurológicos regridam, podem ser iniciadas outras terapêuticas, como os glucocorticoides em conjunto com o fornecimento de alimento a cada quatro a seis horas e em pequenas quantidades (Garuccio, 2016).

7.1.2. Glucagon

Em medicina humana, o glucagon tem sido utilizado no restabelecimento da normoglicemia, embora em medicina veterinária a sua utilização ainda se encontre pouco relatada. O glucagon é uma hormona polipeptídica constituída por 29 aminoácidos e que possui uma ação antagonista à da insulina, promovendo a glicogenólise e a gluconeogénese (Datte *et al.*, 2016). O glucagon deve ser administrado através de infusão contínua (CRI) a uma dose inicial de 5 ng/kg/min e ajustada, posteriormente, às necessidades individuais de cada animal conforme os valores de glicemia existentes (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012).

Em medicina veterinária apenas estão relatados dois estudos que avaliam a utilização de CRI de glucagon em animais com insulinoma. Em um desses estudos, esta terapêutica foi instituída em um animal com hipoglicemia e neuroglicopenia, não revertidas após a administração de dextrose. Através da administração de glucagon, em doses entre 5 ng/kg e 13 ng/kg, observou-se a eliminação dos sinais clínicos e a obtenção de valores de glicemia dentro dos valores fisiológicos. Além disso, ao revés do que acontece com a administração de dextrose, a subida da glicemia nesse mesmo animal

ocorreu de forma gradual e sustentada (Fischer e Smith, 2000). O segundo estudo avaliou uma população de nove cães com hipoglicemia, dos quais sete foram diagnosticados com insulinoma. A administração de glucagon demonstrou provocar um aumento muito mais acentuado nos valores de glicemia quando comparado à administração de dextrose. Apesar dos resultados positivos deste estudo, existem alguns fatores, como a administração concomitante de corticosteroides, que podem, de alguma forma, ter alterado os resultados obtidos neste estudo (Datte *et al.*, 2016). Mais estudos serão necessários para confirmar as reais vantagens da utilização desta hormona nos animais com hipoglicemia e, por ventura, inclui-la no manejo agudo da hipoglicemia.

7.1.3. Terapêutica anticonvulsiva

Por vezes, a terapia hiperglicemiante não é suficiente para o controlo do quadro clínico destes animais e é necessária a adição de uma terapêutica anticonvulsiva adjuvante. Essa terapêutica deve ser realizada, preferencialmente, com recurso a benzodiazepinas, como o midazolam (0,05-0,5 mg/kg intramuscular (IM) ou IV) e o diazepam (0,5-2,0 mg/kg IV ou retal), tendo em atenção que estes fármacos devem ser evitados em pacientes com disfunção hepática. Estes fármacos, se necessário, podem ser administrados através de CRI. O propofol, na dose de 4-8 mg/kg IV ou 0,1-0,6 mg/kg/min IV se em infusão contínua, é um sedativo que pode ser uma alternativa útil às benzodiazepinas mas que pode interagir com outras medicações e promover a existência de efeitos secundários indesejáveis. Uma outra classe de fármacos, os barbitúricos, podem ser utilizados no controlo de convulsões persistentes (Loose, Rudloff e Kirby, 2008).

A neuroglicopenia pode induzir o edema cerebral através do aumento da permeabilidade capilar. Por outro lado, a hipoxia que se desencadeia nestas situações, conduz à respiração celular anaeróbica com aumento da concentração de lactato e, eventualmente, necrose neuronal (Fischer e Smith, 2000). Com o intuito de evitar ou resolver o edema cerebral pode-se optar pela utilização de fármacos como a furosemida e/ou o manitol. A furosemida, que diminui a produção do fluido cerebrospinal e, conseqüentemente, a pressão intracraniana, deve ser administrada por via endovenosa na dose de 0,75-1,0 mg/kg. O manitol pode ser utilizado através de um único *bolus* (2,5 g/kg IV) ou da administração de três a quatro doses, separadas por duas horas entre si, nas doses de 0,1 a 0,25 g/kg (Loose, Rudloff e Kirby, 2008).

7.2. Terapêutica cirúrgica

A cirurgia é a terapêutica de eleição no tratamento do insulinoma. A exploração cirúrgica, para além da remoção da massa pancreática, é útil na confirmação do diagnóstico e na identificação de metástases locais ou à distância para o estadiamento tumoral (Cornell, 2012).

7.2.1. Considerações gerais

Na cirurgia pancreática secundária ao insulinoma a principal preocupação será, naturalmente, a monitorização da glicemia. É aconselhável realizar as recolhas de sangue para medição da glucose sanguínea em um local distinto daquele que é utilizado para a administração de fármacos ou soluções, como a de dextrose, com o intuito de evitar possíveis contaminações e erros. Durante a manipulação

da neoplasia esta medição deve ser especialmente tomada em consideração pois pode resultar em uma liberação exagerada de insulina com, conseqüente, hipoglicemia (Adams, Figueiredo e Graves, 2015). A monitorização da glicemia deve ser realizada a cada 15 a 30 minutos, uma vez que a anestesia pode mascarar os sinais clínicos de hipoglicemia, e, sempre que os valores sejam inferiores ao esperado, deve ser realizada suplementação endovenosa com dextrose a 5% ou com uma solução de dextrose e Lactato de Ringer (LR) (Adams, Figueiredo e Graves, 2015; Cornell, 2012). O objetivo da suplementação intraoperatória com dextrose não é a obtenção da normoglicemia mas sim, atingir valores de glucose sanguínea que não induzam a neuroglicopenia e, por outro lado, que evitem também a hiperglicemia uma vez que esta estimula a massa pancreática a libertar grandes quantidades de insulina, o que se pode traduzir em uma hipoglicemia refratária (Adams, Figueiredo e Graves, 2015). Os animais que apresentam valores de glicemia suficientemente baixos para desencadarem sinais neuroglicopênicos estão mais sujeitos ao desenvolvimento de hipotensão durante a cirurgia e a um recobro mais difícil e demorado (Guedes e Rude, 2013).

Outro aspeto a ter em consideração é a manutenção da pressão arterial média acima de 60mmHg e de concentrações de oxigénio adequadas, com o intuito de diminuir a probabilidade de desenvolver pancreatite no período pós-operatório. Como será abordado mais adiante, a pancreatite é uma das principais complicações relatadas no período pós-operatório da cirurgia pancreática, nomeadamente da pancreatectomia parcial, e, uma adequada perfusão pancreática pode diminuir significativamente o risco de desenvolvimento de pancreatite (Adams, Figueiredo e Graves, 2015).

7.2.2. Protocolo anestésico

A escolha do protocolo anestésico deve ter em conta a seleção de fármacos que auxiliem na manutenção de valores de glicemia próximos ou dentro dos valores de referência (Guedes e Rude, 2013). É imperativo ter em consideração que a pancreatectomia é uma cirurgia abdominal relativamente extensa e que a estimulação adrenérgica pode induzir o aumento da glucose sanguínea e, conseqüentemente, estimular exageradamente a massa pancreática a produzir insulina, o que se pode traduzir, posteriormente, na presença de hipoglicemias severas (Adams, Figueiredo e Graves, 2015).

Existem diversas opções que podem ser utilizadas como pré-medicação. A pré-medicação é, por norma, administrada antes do fármaco indutor e os principais objetivos desta medicação são a diminuição da dose de anestésico administrada, o fornecimento de um maior conforto e menor grau de dor ao animal, a melhoria da qualidade da anestesia, o aumento da facilidade de indução e da manutenção da anestesia e a promoção de uma melhor recuperação pós-operatória. Os fármacos mais comumente utilizados na pré-medicação têm propriedades analgésicas, anti-colinérgicas, sedativas e ansiolíticas (Pascoe, 2014). A analgesia é uma componente muito importante nesta fase e é, geralmente, efetuada com recurso a vários fármacos, de várias famílias e com propriedades distintas com o intuito de alcançar uma analgesia multimodal (Mathews *et al.*, 2014). O único fármaco que possui indicações no seu uso em pacientes com insulínoma é a medetomidina (Adams, Figueiredo e Graves, 2015; Cornell, 2012). A medetomidina é um agonista dos recetores α_2 -adrenérgicos que possui propriedades analgésicas e sedativas muito potentes (Rankin, 2015). Quando utilizada na pré-

medicação, e conjuntamente com a administração de um agente pertencente à classe dos opióides, pode ser administrada por via endovenosa, intramuscular ou subcutânea na dose de 10-20 µg/kg (Ramsey, 2014). Os principais efeitos secundários derivados da administração destes fármacos compreendem alterações no aparelho cardiorespiratório, como bradicardia, diminuição do *output* cardíaco e hipertensão, seguida de uma fase de hipotensão. Outros efeitos também observados incluem diminuição da pressão intraocular, aumento da diurese, hipotermia e diminuição da secreção de insulina (Pascoe, 2014; Rankin, 2015). Uma das vantagens do uso da medetomidina é a possibilidade de reverter o seu efeito, se necessário, através da administração de atipamezol (Ambrisko e Hikasa, 2003). Inicialmente, apesar de as ações da medetomidina serem relativamente bem conhecidas e de se saber que, em animais saudáveis, a sua administração culmina na diminuição da secreção de insulina com conseqüente aumento da concentração de glucose sanguínea (Ambrisko e Hikasa, 2003, 2008; Ambrisko, Hikasa e Sato, 2005), o seu uso encontrava-se contraindicado em pacientes com insulinoma. Esta contraindicação baseava-se no facto de não se conhecer exatamente o seu efeito nestas situações (Adams, Figueiredo e Graves, 2015; Cornell, 2012). Em 2013, foi realizado um estudo com o intuito de avaliar as alterações nas concentrações de insulina e de glucose, em animais saudáveis e em animais com insulinoma, após a administração de 5 µg/kg de medetomidina, na pré-medicação, em associação com um opióide e um anticolinérgico. Através desse estudo sugeriu-se que a ação da medetomidina na secreção insulínica seria dose-independente já que, mesmo com baixas doses, foi possível observar uma diminuição de 93% no valor de insulina nos animais saudáveis, e de 78% nos pacientes com insulinoma, 30 a 45 minutos após a administração. Por outro lado, as concentrações de glucose aumentaram em ambos os grupos e foi necessária uma menor suplementação com dextrose intraoperatória nos animais com insulinoma que receberam este fármaco na pré-medicação. Estes dados indicam que a utilização de medetomidina, como pré-medicação, em pacientes com neoplasia pancreática, pode ser vantajosa na manutenção de valores perioperatórios de insulina e glucose séricas dentro ou próximos dos intervalos de referência, sem promover complicações assinaláveis (Guedes e Rude, 2013).

A indução da anestesia com recurso a propofol, tiopental ou etomidato, pode ser vantajosa por fornecem algum grau de neuroprotecção (Cornell, 2012). O tiopental é um agente anestésico pertencente à classe dos barbitúricos. A principal consideração na sua administração prende-se na depressão cardiorespiratória, relativamente acentuada, provocada quando é administrado rapidamente, e por isso, com o intuito de reduzir a severidade da depressão, a sua administração deve ser realizada com alguma cautela. Este agente indutor tem uma fraca ação analgésica, induz um relaxamento muscular reduzido e é contraindicado em situações de cesariana, hipoproteinemia e hipovolemia. O tiopental não é, muitas vezes, o agente anestésico de primeira escolha para o anestesista devido ao facto de provocar alguns efeitos ao despertar, como tremores, e por existirem outros fármacos que induzem a anestesia durante um período de tempo mais prolongado. A dose de tiopental para o cão, após a administração da pré-medicação varia entre 7 a 10 mg/kg IV (Clarke, Trim e Hall, 2014).

O propofol pertence à classe dos fenóis e é um dos anestésicos injetáveis mais utilizados em medicina veterinária e medicina humana. Tal como o tiopental, induz facilmente a depressão cardio-respiratória mas, por outro lado, a recuperação da consciência é obtida mais rapidamente na indução com este agente anestésico. Tem uma ação analgésica fraca, sendo necessária a combinação com outras drogas analgésicas, como o fentanil (Clarke, Trim e Hall, 2014). Sem pré-medicação a dose de propofol administrada deve ser de 6-7 mg/kg IV e com pré-medicação deve ser reduzida para 1 a 4 mg/kg IV (Ramsey, 2014).

O etomidato é um agente hipnótico derivado do imidazol. Após a sua administração, em cerca de um minuto é atingido o pico de concentração do fármaco no tecido cerebral, devido à facilidade em atravessar a barreira hemato-encefálica, e possui um tempo médio de atuação de 10-15 minutos (Murrel, 2016). Alguns dos efeitos derivados da administração do etomidato incluem tremores, hipertonia e movimento muscular involuntário mas, ao contrário do que acontece com os dois anestésicos injetáveis descritos anteriormente, o etomidato não induz a depressão cardiorespiratória (Clarke, Trim e Hall, 2014). Não possui atividade analgésica e deve ser evitado em animais com insuficiência adrenal (Murrel, 2016). A dose de indução no cão, com pré-medicação, varia conforme o tamanho do animal entre 0,5 mg/kg e 3,0 mg/kg (Clarke, Trim e Hall, 2014).

Após a indução, como agente anestésico inalatório, pode-se recorrer ao uso de isoflurano ou sevoflurano, pois promovem uma diminuição mais acentuada na taxa metabólica quando comparados ao halotano (Fossum e Caplan, 2013).

7.2.3. Identificação das lesões

Após a localização do órgão, todo o tecido pancreático deve ser examinado através de visualização e palpação para a deteção de alterações morfológicas. Estatisticamente, em cerca de 20% dos cães com insulínoma submetidos a cirurgia não é possível identificar as zonas neoplásicas (Lurye e Behrend, 2001) e, quando identificáveis, cerca de 80% dos animais apresentam apenas um nódulo pancreático isolado no momento da cirurgia (Cornell, 2012; Fossum e Caplan, 2013). Na Figura 16 e na Figura 17 estão representadas uma lesão pancreática primária e metástases hepáticas, respetivamente, identificadas em pacientes com insulínoma.

Nos casos em que não seja possível, através de laparotomia exploratória, identificar a lesão, quer por visualização quer por palpação, existe a hipótese de se recorrer à administração de azul-de-metileno, técnica pouco utilizada atualmente, ou à ecografia intraoperatória (Lurye e Behrend, 2001). O azul-de-metileno tem a capacidade de se concentrar e de evidenciar áreas de maior atividade na paratiroide e no tecido pancreático (Lurye e Behrend, 2001). A dose de 3 mg/kg de azul-de-metileno deve ser adicionada a 250 ml de NaCl 0,9% e administrado ao animal durante cerca de 30 minutos, atingindo o seu máximo efeito aos 30 minutos pós-administração (Cornell, 2012; Fossum e Caplan, 2013). Esta técnica está associada ao desenvolvimento de anemia hemolítica com corpos de Heinz, o que lhe confere uma reduzida utilização (Cornell, 2012; Lurye e Behrend, 2001). Alguns autores, na impossibilidade de identificar a lesão, removem uma porção pancreática na expectativa de o tumor se encontrar contido nessa porção (Cornell, 2012; Nelson, 2015).



Figura 17 – Ilustração de tumor pancreático primário no cão. (adaptado de Cornell, 2012).



Figura 16 – Imagem ilustrativa de metástases hepáticas de insulínoma canino (adaptado de Cornell, 2012).

A ecografia intraoperatória é um método que tem sido explorado em medicina humana nos pacientes com insulínoma e que se tem demonstrado bastante útil na identificação das lesões pancreáticas não detetáveis através dos restantes métodos diagnósticos e/ou através da palpação pancreática. Esta técnica, apesar de não ser usada rotineiramente no insulínoma canino, pode ser no futuro uma prática de extrema utilidade na identificação da totalidade das lesões neoplásicas nestes animais (Grover *et al.*, 2004; Wong *et al.*, 2007).

Além da identificação e remoção da massa pancreática principal, todo o abdómen deve ser explorado para a pesquisa de eventuais lesões metastáticas, principalmente nos linfonodos regionais e fígado, embora, por vezes, sejam também identificadas metástases no omento, duodeno e mesentério. Está estimado que a identificação de metástases é efetuada em cerca de 50% dos animais diagnosticados com tumores pancreáticos das células β (Fossum e Caplan, 2013; Rosol e Meuten, 2017).

7.2.4. Protocolo cirúrgico

Para aceder ao tecido pancreático é efetuada uma incisão na linha média ventral, desde a cartilagem xifóide caudal até ao umbigo. Como referido anteriormente, na anatomia pancreática, o lobo pancreático direito, contido no mesoduodeno, é exposto através da retração do duodeno descendente e é a porção pancreática mais facilmente acessível. O lobo pancreático esquerdo, por sua vez, está situado no folheto profundo do omento maior e torna-se visível através da retração cranial do estômago e do deslocamento caudal do colon transverso (Cornell, 2012; Fossum e Caplan, 2013). O pâncreas é um tecido bastante sensível e toda a manipulação efetuada neste órgão deve ser realizada cuidadosamente para evitar o desenvolvimento de pancreatite iatrogénica (Fossum e Caplan, 2013).

A remoção das lesões pancreáticas pode ser realizada com recurso à técnica de sutura-fratura ou à disseção romba. A técnica de sutura-fratura pode ser utilizada se as lesões se encontrarem nas extremidades pancreáticas e é realizada através da execução de duas incisões no mesoduodeno ou omento, através das quais se passa um fio de sutura não absorvível que rodeie a porção pancreática a ser removida. O nó efetuado é apertado para que se atinja a compressão do parênquima pancreático e a oclusão dos vasos e ductos presentes naquela porção pancreática. Para finalizar, o tecido pancreático é removido e o mesoduodeno ou omento é encerrado com fio de sutura absorvível (Cornell, 2012; Fossum e Caplan, 2013). Esta técnica encontra-se representada na Figura 18.

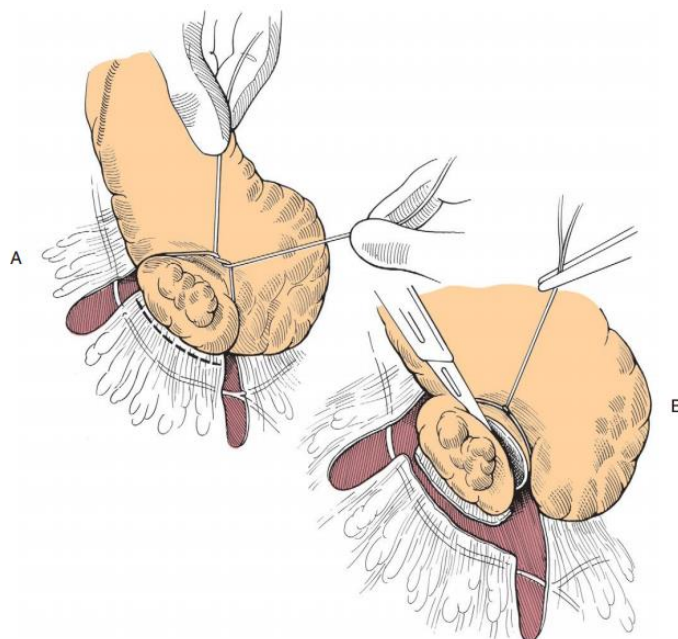


Figura 18 – Imagem ilustrativa da técnica de sutura-fratura para realização de pancreatectomia parcial (adaptado de Fossum e Caplan, 2013).

A disseção romba com oclusão dos respetivos vasos e ductos pode, ao contrário do que acontece na técnica de sutura-fratura, ser realizada em qualquer porção pancreática. Para tal, é efetuada uma incisão no mesoduodeno ou no omento que se encontra sob a região afetada e, através de disseção romba, separam-se os lóbulos pancreáticos que se pretendem remover do restante parênquima, como representado na Figura 19. Os vasos e ductos presentes nessa porção vão sendo laqueados, com especial atenção se a lesão se encontrar no corpo pancreático ou na porção proximal do lobo pancreático direito, para não laquear os vasos pancreaticoduodenais, incorrendo no risco de provocar necrose duodenal. Após a oclusão de todos os vasos, o tecido é excisado e o mesoduodeno ou omento encerrados (Cornell, 2012; Fossum e Caplan, 2013).

Está também descrita a utilização de dispositivos bipolares de selagem de vasos (LigaSure®) na realização da pancreatectomia parcial (Buishand, Kik e Kirpensteijn, 2010; Wouters *et al.*, 2011). O LigaSure® é um aparelho que tem a capacidade de desnaturar o colagénio e a elastina presentes na parede vascular e de coagular e cortar simultaneamente os tecidos. Este aparelho apresenta as vantagens de conseguir laquear vasos até 7 mm de diâmetro, atingir temperaturas muito mais baixas que os aparelhos tradicionais (50 a 80°C) o que induz um dano tecidual muito inferior, diminuir o risco

de formação de cicatriz e induzir recuperações mais céleres. Este aparelho apresenta ainda uma diminuição do risco do desenvolvimento de pancreatite pós-operatória, não só pelo impedimento do extravasamento das secreções pancreáticas mas também pela inferior manipulação dos tecidos que é necessária nesta técnica (Wouters *et al.*, 2011).

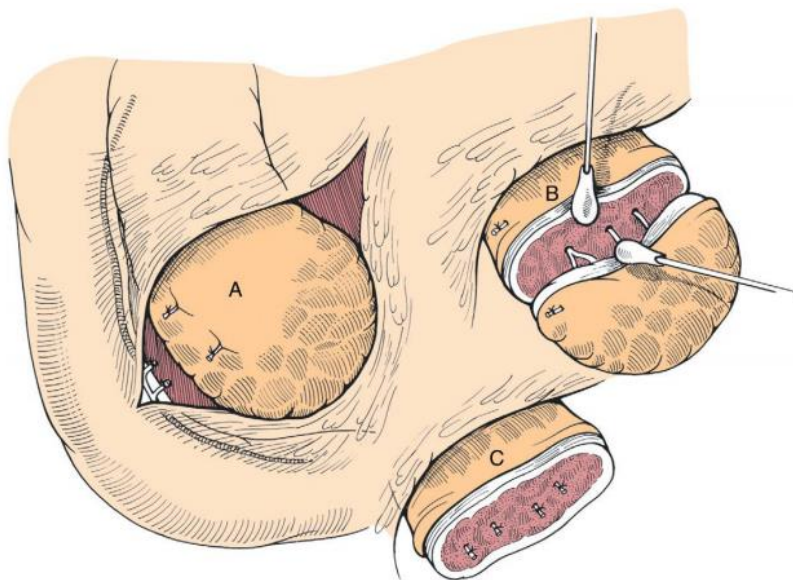


Figura 19 - Imagem ilustrativa da técnica de disseção roma para realização de pancreatectomia parcial (adaptado de Fossum e Caplan, 2013).

Um estudo efetuado que comparou a utilização do LigaSure® e da técnica de sutura-fratura na pancreatectomia constatou que, os animais submetidos a cirurgia com LigaSure®, apresentaram um menor período intraoperatório assim como um tempo de hospitalização inferior e uma menor taxa de complicações pós-cirúrgicas. A única desvantagem desta técnica em relação às restantes, e que condiciona bastante a sua utilização, são os custos inerentes ao equipamento (Wouters *et al.*, 2011).

Como referido anteriormente, além da remoção da lesão pancreática principal, é importante explorar a restante cavidade abdominal e linfonodos para possível identificação de metástases. Quando for possível identificar metástases macroscópicas a sua remoção deve ser avaliada cuidadosamente tendo em conta o balanço entre a melhoria do prognóstico e o aumento da morbilidade que essa remoção pode acarretar (Polton *et al.*, 2007).

7.2.5. Cuidados pós-cirúrgicos

No pós-operatório a principal preocupação centra-se na medição da glicemia a cada duas a três horas, durante o primeiro dia de pós-operatório, essencialmente, para evitar situações de hipoglicemia ou hiperglicemia. A fluidoterapia suplementada com dextrose deve ser administrada durante este período até que a glicemia atinja valores estáveis, acima dos 75-100 mg/dL. Após as 24 horas pós-cirúrgicas, é recomendado o fornecimento de pequenas quantidades de água e, se o animal não apresentar vômitos, pequenas quantidades de alimentação podem começar, posteriormente, a ser fornecidas (Fossum e Caplan, 2013).

7.2.6. Complicações pós-cirúrgicas

As principais complicações pós-cirúrgicas apresentadas nestes animais são a pancreatite, a hipoglicemia e a hiperglicemia (Schoeman, 2017; Trifonidou, Kirpensteijn e Robben, 1998).

A pancreatite é a complicação pós-cirúrgica mais frequente, encontrando-se relatada em diversos casos (Hambrook e Kudnig, 2012; Polton *et al.*, 2007; Rychel *et al.*, 2013; Trifonidou, Kirpensteijn e Robben, 1998). Os animais apresentam tipicamente vômito e anorexia e em cerca de seis dias os sinais clínicos resolvem-se (Hambrook e Kudnig, 2012). Existem algumas ações que podem reduzir a probabilidade do desenvolvimento de pancreatite pós-cirúrgica, nomeadamente a manipulação cuidadosa do tecido pancreático, a manutenção de uma perfusão pancreática adequada durante o período perioperatório e a instituição de uma terapêutica dietética adequada no período pós-operatório (Adams, Figueiredo e Graves, 2015; Nelson, 2015; Polton *et al.*, 2007). Em um estudo realizado numa população de 70 animais submetidos a cirurgia decorrente do diagnóstico de insulino-ma, apesar destas indicações terem sido cumpridas, 13% dos animais desenvolveram sinais clínicos compatíveis com pancreatite aguda e três desses animais acabaram mesmo por falecer devido à pancreatite (Nelson, 2015).

A hiperglicemia é, por norma, transitória e reversível e é resultado da supressão das células β pancreáticas por parte das células neoplásicas que, após a cirurgia, podem não restabelecer imediatamente a sua função (Nelson, 2015). A duração da hiperglicemia é variável e, em cerca de 10% dos animais com insulino-ma, é inclusive necessário instaurar terapêutica com insulina para manter os níveis de glicemia controlados (Schoeman, 2017). A insulina deve ser iniciada apenas quando a hiperglicemia e a glicosúria persistirem por mais de dois dias após a descontinuação da infusão com dextrose e pode ser necessária durante alguns dias ou alguns meses. Apesar da hiperglicemia, a maioria destes pacientes possui células neoplásicas não identificadas na cirurgia e que, no futuro, se multiplicam originando novamente um quadro clínico de hipoglicemia. O desenvolvimento de DM persistente após a remoção de um nódulo pancreático solitário é extremamente incomum (Nelson, 2015).

A hipoglicemia é outra complicação pós-operatória relativamente frequente e que pode ser transitória ou persistente se o tumor não for removido na totalidade ou se existirem metástases não identificadas (Hambrook e Kudnig, 2012). Nas primeiras 48 a 72 horas pós-cirúrgicas devem ser realizadas infusões com 2,5% a 5% de dextrose e, assim que possível, a alimentação deve ser iniciada, através de pequenas refeições fornecidas a cada quatro a seis horas. Se a hipoglicemia persistir é necessário implementar terapêuticas médicas, que serão descritas no próximo capítulo (Nelson, 2015).

Outras complicações incluem peritonite supurativa não séptica, arritmias cardíacas e hemorragia (Rychel *et al.*, 2013; Trifonidou, Kirpensteijn e Robben, 1998).

7.3. Terapêutica médica

O manejo médico deve ser aplicado sempre que os animais desenvolvam hipoglicemia como consequência pós-cirúrgica, como terapêutica adjuvante após a excisão cirúrgica, se os proprietários não permitirem a realização de cirurgia ou se os animais não se revelarem bons candidatos para a excisão cirúrgica, devido à idade ou à existência de metástases significativas, por exemplo (Grant e

Burgess, 2016). Os objetivos principais da instituição da terapêutica médica baseiam-se na obtenção de quadros clínicos menos severos, na diminuição da frequência dos sinais clínicos e em evitar o desenvolvimento de crises hipoglicêmicas (Nelson, 2015).

7.3.1. Alimentação e exercício

O manejo dietético tem como objetivo evitar a existência de hipoglicemias através do fornecimento de alimentos que não induzam elevadas liberações de insulina. Os proprietários devem ser alertados para a importância da realização de diversas refeições ao longo do dia, preferencialmente a cada quatro a seis horas, com alimentos ricos em proteína, lípidos e hidratos de carbono complexos (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012; Grant e Burgess, 2016).

Além dos cuidados alimentares, é importante evitar a realização de exercícios intensos e a excitação, que podem induzir hipoglicemias através do aumento do consumo de glucose por parte do tecido muscular. Devem ser recomendados passeios curtos e controlados e a ingestão calórica deve ser especialmente controlada tendo em conta que a hiperinsulinemia promove a obesidade (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012; Nelson, 2015).

7.3.2. Glucocorticoides

Os glucocorticoides, responsáveis pela indução de resistência periférica à insulina e pelo incremento da gluconeogénese e glicogenólise, podem ser uma alternativa no aumento dos valores de glicemia (Fischer e Smith, 2000). Os glucocorticoides podem ser implementados como terapêutica adjuvante quando o manejo dietético e a restrição de exercício não forem suficientes para evitar a existência de hipoglicemias (Meleo e Peterson, 2014).

A administração oral de prednisona ou prednisolona deve ser iniciada na dose de 0,25 mg/kg a cada 24 horas e ajustada conforme as necessidades individuais do animal (Meleo e Peterson, 2014). O desenvolvimento do tumor primário ou das metástases podem, eventualmente, resultar na necessidade de aumentar a dose de glucocorticoides administrada. Como desvantagem, este tipo de fármacos originam diversos efeitos secundários que, muitas vezes, se tornam incomportáveis e nesse caso a dose de glucocorticoides fornecida deve ser reduzida em 25 a 50% e a adição de outro fármaco como terapêutica médica adjuvante deve ser ponderada (Nelson, 2015).

7.3.3. Diazóxido

O diazóxido é uma molécula com uma estrutura muito semelhante aos diuréticos tiazídicos mas que não possui qualquer efeito diurético e que apresenta um tempo de semivida no cão de, aproximadamente, cinco horas. Este fármaco detém atividade vasodilatadora e hiperglicemiante, sendo assim utilizado na terapêutica médica do insulinoma. A hiperglicemia consequente à sua utilização é, provavelmente, desencadeada pela diminuição da secreção de cálcio ionizado que impede, consequentemente, a libertação dos grânulos de insulina. Por outro lado, a libertação de catecolaminas e a diminuição da utilização de glucose celular também promovem esse efeito hiperglicemiante. O diazóxido não possui qualquer atividade citotóxica sobre as células pancreáticas nem inibe a síntese de insulina (Plumb, 2011).

A dose implementada deve ser, numa fase inicial, de 5 mg/kg BID e pode ser aumentada até aos 30 mg/kg BID, conforme as necessidades do animal. Se o diazóxido for adicionado à terapêutica dietética e aos glucocorticoides, por fraca resposta a estas medicações, a dose de diazóxido deve ser iniciada com 10 mg/kg BID. Sempre que a resposta ao diazóxido não seja satisfatória é possível associar diuréticos tiazídicos na dose de 2-4 mg/kg/dia que, em combinação com o diazóxido, potenciam a resposta hiperglicemiante e podem proporcionar um controlo mais eficaz da glicemia destes animais (Plumb, 2011).

Os principais efeitos adversos resultantes da administração deste fármaco, e que podem ser evitados ou minimizados através da administração do diazóxido conjuntamente com a alimentação ou através da diminuição da dose administrada, são essencialmente observados ao nível do trato gastrointestinal e incluem sinais clínicos como anorexia, diarreia e vômitos (Plumb, 2011). Outros efeitos secundários observados incluem a taquicardia, a DM, a trombocitopenia, a pancreatite e as cataratas (Nelson, 2015; Plumb, 2011).

7.3.4. Estreptozotocina

A estreptozotocina é um agente alquilante da família das nitrosoureas, que tem sido utilizado na terapêutica quimioterápica de algumas neoplasias (Gustafson e Page, 2013). O mecanismo através do qual a estreptozotocina atua nas células pancreáticas está relacionado com o facto de esta molécula ser capaz de penetrar nos transportadores GLUT-2, existentes em elevado número nas células β pancreáticas, mas não nos restantes transportadores de glucose (Schneidl *et al.*, 1994). Além do insulínoma, existem diversas neoplasias, em medicina humana, que têm respondido favoravelmente a este quimioterápico como a doença de *Hodgkin's*, o linfoma linfocítico, o sarcoma das células sinoviais e a leucemia linfoblástica aguda (Moore *et al.*, 2002).

Em medicina humana e medicina veterinária, encontram-se relatados diversos efeitos secundários provocados pela administração deste fármaco. Em um estudo realizado em 19 cães com insulínoma o efeito adverso mais frequentemente observado foi a toxicidade gastrointestinal, com 63% dos animais a apresentarem náuseas, anorexia, regurgitação ou diarreia. Os sinais gastrointestinais evidenciaram-se imediatamente ou até quatro horas após a administração do quimioterápico e, na maior parte dos casos, resolveram-se num período de 24 horas. O segundo efeito secundário mais observado, com 42% dos animais a serem afetados, foi a DM, seguida do aumento das enzimas hepáticas (32%) e de lesões renais (11%). Nos humanos, a toxicidade renal está diretamente relacionada com a dose administrada e possui efeito cumulativo. Todos os cães desse estudo apresentaram, pelo menos, um efeito secundário da quimioterapia (Northrup *et al.*, 2013).

A terapêutica quimioterápica é realizada através da administração de uma infusão de 500 mg/m² de estreptozotocina (Gustafson e Page, 2013), geralmente com três semanas de intervalo entre cada tratamento (Moore *et al.*, 2002; Northrup *et al.*, 2013). A indução da diurese com solução de NaCl a 0,9% deve também ser realizada com o intuito de diminuir o risco de desenvolvimento de falha renal, assim como a administração de antieméticos para evitar a sintomatologia gastrointestinal refe-

rida anteriormente. Durante e após a quimioterapia é importante monitorizar a glicemia pois a estreptozotocina pode induzir hipoglicemias severas, como consequência da desgranulação do insulínoma e das células β pancreáticas (Northrup *et al.*, 2013).

Embora a terapêutica cirúrgica seja a abordagem de eleição em animais com insulínoma, existe um estudo em cães no qual, apesar da amostra analisada ser extremamente reduzida, foi possível observar-se uma diminuição do tamanho das lesões metastáticas, em alguns animais, com recurso ao tratamento quimioterápico. Nesse mesmo estudo, a normoglicemia foi mantida durante um tempo médio de 163 dias, em contraste com os 90 dias apresentados pelo grupo de controlo (Moore *et al.*, 2002).

7.3.5. Octreótido

O octreótido é, como referido anteriormente, um análogo da somatostatina que, além de ser utilizado no diagnóstico dos tumores pancreáticos, pode auxiliar na manutenção da normoglicemia e no alívio dos sinais clínicos. A somatostatina é uma hormona presente em diversos órgãos e que tem como objetivos principais a inibição da secreção de insulina, glucagon, polipéptido pancreático e hormona de crescimento (Greco e Stabenfeldt, 2013). No tratamento do insulínoma, é utilizado um análogo da somatostatina por ser mais seletivo na inibição da secreção hormonal em relação à somatostatina natural (Robben *et al.*, 2006).

Em medicina humana estão relatados diversos efeitos secundários do octreótido, como distúrbios gastrointestinais, hepatopatia e dor no local da injeção. Em medicina veterinária, não existe qualquer relato de efeitos secundários a esta molécula e, em dois estudos publicados, os animais pertencentes a esses estudos e submetidos à administração de octreótido na dose de 50 μg não apresentaram qualquer efeito secundário significativo nem sinais clínicos derivados de hipoglicemia (Robben *et al.*, 2006).

Com a administração deste análogo é inibida a secreção de insulina e, conseqüentemente, é promovido o aumento da concentração de glucose sérica (Robben *et al.*, 2006). Existem relatos que indicam uma falha na resposta ao octreótido em cães com insulínoma (Simpson *et al.*, 1995). Robben e colaboradores, descreveram que, apesar de existir uma diminuição na concentração sérica de insulina após a administração do octreótido, cerca de três a quatro horas depois, a concentração de insulina regressava ao seu valor inicial. Com estes resultados, foi sugerido que, o facto de a resposta ao octreótido não ser tão favorável quanto o esperado, se poderia dever ao efeito relativamente curto desta molécula (Robben *et al.*, 2006). Em medicina humana recorre-se, por vezes, à utilização de acetato de octreótido, que possui uma longa ação e que pode solucionar este problema (Tomassetti *et al.*, 2000; Vezzosi *et al.*, 2008). Outra opção será, no futuro, o estudo da eficácia, em medicina veterinária, de outros análogos da somatostatina, como o lanreótido, que é utilizado nos humanos como terapêutica para diversas neoplasias neuroendócrinas e que possui uma ação duradoura, entre 10 a 14 dias (Tomassetti *et al.*, 2000).

8. Confirmação do diagnóstico

Apesar de ser possível realizar o diagnóstico presuntivo anteriormente à cirurgia, através da demonstração de hipoglicemia na presença de inadequados valores de insulina sérica e dos meios complementares de diagnóstico anteriormente relatados, o diagnóstico final e definitivo deste tipo de neoplasias é realizado através da análise histológica e imunohistoquímica das amostras retiradas durante o procedimento cirúrgico.

8.1. Histologia

Todas as amostras colhidas na cirurgia devem ser enviadas para um laboratório de histopatologia para confirmação do diagnóstico. As neoplasias das células β pancreáticas podem ser adenomas ou carcinomas, sendo que, nos animais, cerca de 90% destas neoplasias têm origem carcinomatosa (Rosol e Meuten, 2017).

Os adenomas são estruturas individualizadas em relação ao restante parênquima pancreático e que se encontram envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo que se propaga para o interior da neoplasia dividindo-a em lóbulos. Estas neoplasias são compostas por células cuboidais a colunares, bem diferenciadas e com um citoplasma ligeiramente eosinofílico a anfófilico. Os restantes ilhéus do parênquima pancreático apresentam-se normais ou com uma ligeira diminuição de tamanho (Rosol e Meuten, 2017).

Os carcinomas são tipicamente maiores que os adenomas e promovem uma invasão do tecido pancreático adjacente. Este tipo de neoplasias neuroendócrinas apresenta um padrão muito típico com uma separação das células neoplásicas, em lóbulos ou cordões, através de septos de tecido conjuntivo. Tal como nos adenomas, as células que se encontram nos carcinomas são bem diferenciadas, com uma forma cuboidal ou poliédrica e citoplasma eosinofílico (Rosol e Meuten, 2017).

A diferenciação destes dois tipos tumorais pode não ser fácil pois ambos apresentam células bem diferenciadas e raras figuras mitóticas. Por norma, as características citológicas das células neoplásicas não apresentam grande utilidade nesta diferenciação sendo que o melhor critério se baseia na identificação histológica da invasão de células tumorais, a partir da cápsula, para o tecido pancreático adjacente (Rosol e Meuten, 2017).

8.2. Análises imunohistoquímicas

A análise imunohistoquímica pode ser extremamente útil na classificação de diversas neoplasias em medicina veterinária e pode até ser, eventualmente, útil na determinação de um prognóstico através da avaliação da proliferação celular ou da fração de crescimento tumoral, com recurso a marcadores tumorais como o Ki-67, que será abordado mais adiante (Ehrhart, Kamstock e Powers, 2013). As análises imunohistoquímicas são realizadas com base na reação que ocorre entre anticorpos e antigénios, sendo os anticorpos selecionados consoante o tipo de neoplasia. A ligação antígeno-anticorpo dá posteriormente origem a alterações visíveis através de microscopia, como demonstrado na Figura 20 (B e D) (Ramos-Vara e Borst, 2017).

É importante ter em consideração que podem existir falsos negativos devido a erros técnicos ou à diferenciação de células tumorais com diminuição das proteínas ou marcadores e que este tipo

de técnica não permite diferenciar lesões neoplásicas de lesões não neoplásicas, sendo necessário para isso recorrer a outros meios (Ramos-Vara e Borst, 2017). A análise imunohistoquímica das amostras neoplásicas não deve assim ser utilizada como um meio diagnóstico mas sim como um meio complementar, sempre associada a outras técnicas, como a análise histológica, como representado na Figura 20 A e C (Ramos-Vara e Borst, 2017).

Os tumores pancreáticos neuroendócrinos, nomeadamente o insulínoma, expressam habitualmente proteínas associadas ao seu aparelho secretor como é o caso da cromogranina A e da sinaptofisina, além das moléculas características de cada tipo tumoral (Finotello *et al.*, 2014). O insulínoma é caracterizado pela excessiva secreção de insulina e por isso deve naturalmente ser realizada a análise para este biomarcador (Doss *et al.*, 1998).

A cromogranina A, constituída por um grupo de proteínas reguladoras da secreção hormonal, encontra-se presente em diversos tecidos endócrinos como a medula adrenal, a glândula pituitária, a paratiroide, as células-C da tiróide, os ilhéus pancreáticos, células endócrinas do trato gastrointestinal e os nervos simpáticos e é considerado o marcador mais específico de diferenciação neuroendócrina (Doss *et al.*, 1998; Ramos-Vara e Borst, 2017).

A sinaptofisina é uma glicoproteína associada aos grânulos secretórios neuroendócrinos e às vesículas sinápticas neuronais. Tal como a cromogranina A, pode ser utilizada como biomarcador na abordagem aos tumores neuroendócrinos, apresentando uma sensibilidade maior do que a cromogranina A mas, por outro lado, a sua especificidade é inferior (Ramos-Vara e Borst, 2017).

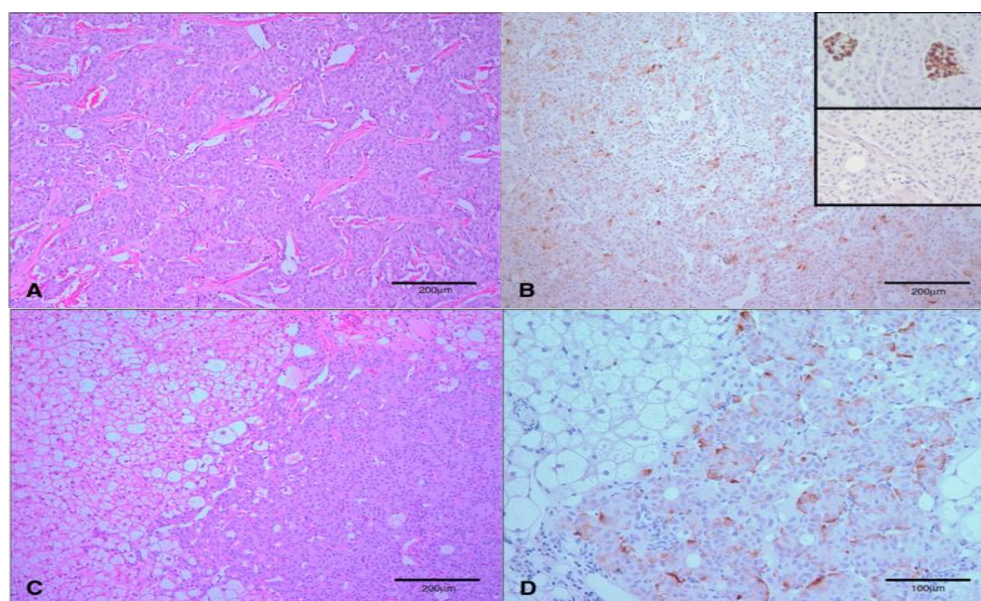


Figura 20 - Análise histopatológica e imunohistoquímica de um insulínoma e das suas metástases hepáticas. A – Histopatologia do tumor primário. É possível observar os conjuntos de células poligonais separados por septos de tecido conjuntivo. Coloração Hematoxilina-Eosina. Ampliação x50; B – Análise imunohistoquímica do tumor primário. É perceptível a secreção exagerada de insulina através da alteração da cor citoplasmática adquirida pela maioria das células analisadas. Ampliação x50; C – Histopatologia das metástases hepáticas. Na ilustração é possível observar-se a invasão do parênquima hepático pelas células tumorais. Coloração Hematoxilina-Eosina. Ampliação x50; D – Análise imunohistoquímica do fígado. É notável a expressão de insulina existente pelas metástases hepáticas. Ampliação x100. (adaptado de(Rychel *et al.*, 2013).

9. Estadiamento tumoral

Em 1980, foi lançado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um sistema para a classificação de tumores nos animais domésticos, com base na classificação TNM (Tumor-Nódulo-Metástase). Este sistema de classificação foi desenvolvido com os objetivos de estabelecer o plano de tratamento adequado a cada animal, definir um indicador de prognóstico, avaliar os resultados do tratamento efetuado, criar uma medida universal que facilitasse as trocas entre centros veterinários, auxiliar a investigação científica na área da oncologia e estabelecer comparações entre as doenças oncológicas no Homem e nos animais (Owen, 1980).

O estadiamento de tumores pancreáticos é feito com base em três categorias distintas (Owen, 1980):

- i. Categoria T: avalia a extensão do tumor primário e requer avaliação clínica e cirúrgica, por laparotomia ou laparoscopia. Se não houver evidência da neoplasia no pâncreas classifica-se como “T0” e se for possível identificar o local tumoral como “T1”;
- ii. Categoria N: avalia a condição dos linfonodos regionais (esplênicos e hepáticos) através da exploração cirúrgica. Se não for encontrada evidência de envolvimento dos linfonodos regionais classifica-se como “N0” mas, se por sua vez, estes linfonodos se encontrarem afetados pela neoplasia, encontram-se em estadio “N1”. Existe também a hipótese de serem identificadas lesões em outros linfonodos mais distantes, e nesse caso denomina-se por “N2”;
- iii. Categoria M: avalia a presença ou ausência de metástases com recurso à exploração cirúrgica e à radiografia torácica. Atribui-se a classificação de “M0” caso não seja possível, em ambos estes recursos, identificar qualquer tipo de metástases e de “M1” se forem detetadas metástases em outros órgãos.

Com base nas três categorias descritas anteriormente, e para esquematizar, o tumor pode ser classificado em estadio I ($T_1N_0M_0$) se estiver confinado ao pâncreas, estadio II ($T_1N_1M_0$) se existirem metástases apenas nos linfonodos regionais ou estadio III ($T_1N_0M_1$; $T_1N_1M_1$) se **houver** evidência de metástases à distância, em órgãos ou linfonodos. Com base neste estadiamento, o prognóstico é variável e existem diversos estudos realizados, em cada estadio, sobre o prognóstico e o tempo médio de vida, que serão abordados mais à frente (Grant e Burgess, 2016; Owen, 1980).

10. Marcadores tumorais

As neoplasias apresentam como uma das suas principais características a tendência à proliferação celular exagerada e não regulada. Como tal, os marcadores de proliferação celular, como o PCNA (antigénio nuclear de proliferação celular) ou o Ki67 podem ser muito úteis na determinação de um prognóstico oncológico (Ramos-Vara e Borst, 2017). O Ki67 é uma proteína nuclear presente nas diversas fases ativas do ciclo celular e que possui uma correlação positiva com o crescimento de uma determinada população celular. Assim, sabe-se que uma reduzida expressão de Ki-67 está diretamente relacionada com um crescimento tumoral mais lento e é um indicador de um prognóstico favorável. Por outro lado, neoplasias que apresentem uma elevada expressão desta proteína tendem a ter um crescimento muito acelerado e um prognóstico desfavorável (Piani *et al.*, 2008). Em medicina

veterinária, a utilização do Ki67 como fator prognóstico está estudado em diversas neoplasias como o melanoma, o linfoma, o mastocitoma e as neoplasias mamárias (Ramos-Vara e Borst, 2017).

Buishand e colaboradores, em 2010, realizaram um estudo com uma população de 36 cães, no qual se avaliou a utilidade do Ki67 como fator de prognóstico no insulinooma canino. Os resultados indicaram que, tal como está demonstrado para outro tipo de neoplasias, quanto maior a expressão do marcador Ki67, pior o prognóstico do animal e menor o seu tempo de sobrevivência. Pelo contrário, os animais com insulinoomas que revelaram uma menor expressão deste marcador, demonstraram possuir um prognóstico mais favorável com um aumento do seu tempo médio de sobrevivência. Os resultados deste estudo encontram-se esquematizados na Figura 21 (Buishand, Kik e Kirpensteijn, 2010).

11. Prognóstico

O prognóstico dos animais com insulinooma é muito variável, não existindo resultados concretos. Pode, naturalmente, ser influenciado pela existência de metástases e pela terapêutica instaurada e é, regra geral, bastante reservado devido, essencialmente, ao carácter de malignidade que este tipo de neoplasias apresentam (Nelson, 2015).

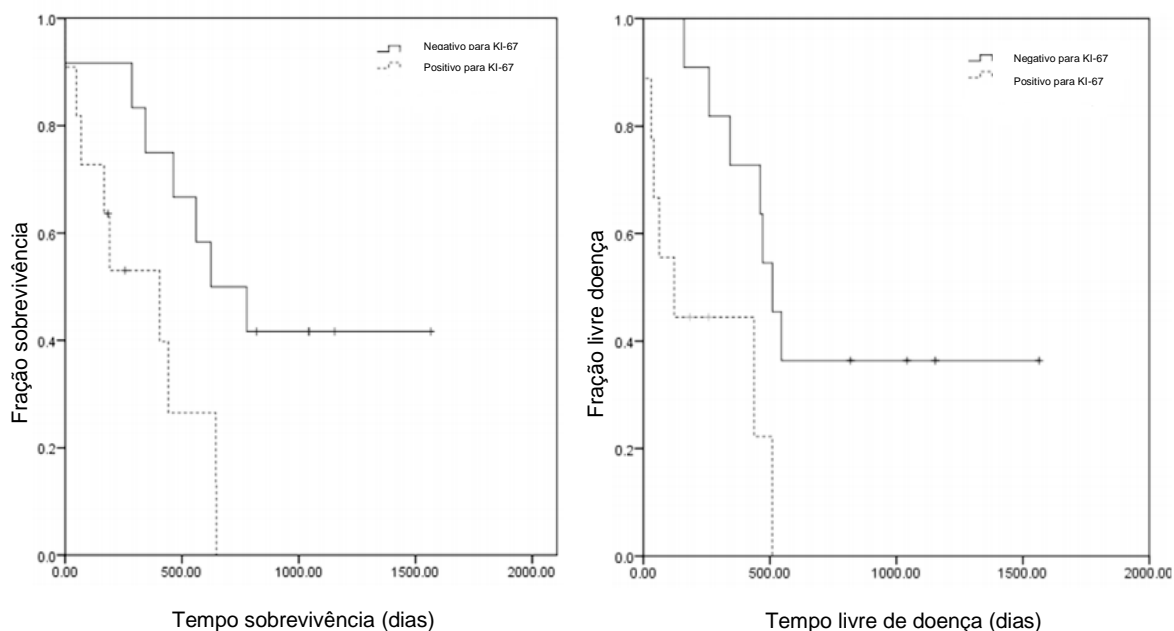


Figura 21 - Relação entre a expressão tumoral de Ki-67 e o tempo de sobrevivência (A) e o tempo livre de doença (B) no insulinooma canino. (adaptado de Buishand, Kik e Kirpensteijn, 2010).

Um dos fatores que pode afetar o prognóstico destes animais é o estadió da doença. Naturalmente, animais com estadió I apresentam um prognóstico mais favorável quando comparados aos animais em estadió II e, por sua vez, os animais neste estadió apresentam uma beneficiação no prognóstico em relação ao terceiro estadió. Em relação ao estadió da doença (I, II ou III), o tempo médio de sobrevivência varia entre os seis meses e os dois anos, aproximadamente, como se pode observar através da análise da Tabela 29.

Tabela 29 - Comparação do tempo médio de sobrevivência de cães com insulinoma incluídos em dois estudos distintos, tendo em conta o estadio da doença apresentado

Tempo médio de Sobrevivência (dias)	Estudo (ano)	
	Caywood (1988)	Polton (2007)
Estadio I	≈540	785
Estadio II		547
Estadio III	< 180	217

Em relação ao tratamento instaurado, o tempo médio de sobrevivência mostrou-se bastante diferente entre cada uma das variáveis. Os animais aos quais foi instaurada apenas terapêutica médica apresentaram tempos médios de sobrevivência entre os 74 e os 196 dias, os animais submetidos à terapêutica cirúrgica entre os 258 e os 785 dias e os animais nos quais se conjugou a terapêutica médica com a terapêutica cirúrgica apresentaram os melhores resultados, ente os 349 dias e os 1316 dias. Os estudos existentes são muito díspares no tempo e apresentam resultados muito variáveis como se pode observar na Tabela 30.

Tabela 30 - Tempo médio de sobrevivência de cães com insulinoma tendo em conta a terapêutica implementada

Tempo médio de Sobrevivência (dias)	Estudo		
	Trifonidou (1998)	Tobin (1999)	Polton (2007)
Terapêutica médica	---	74	196
Terapêutica cirúrgica	258	381	785
Terapêutica cirúrgica + terapêutica médica	---	349	1316

Através da análise da Tabela 30 é possível constatar que a terapêutica cirúrgica em associação com a terapêutica médica apresentaram os melhores resultados em termos de prognóstico e que o último estudo realizado foi o que exibiu um maior tempo médio de sobrevivência, independentemente da terapêutica instaurada. A terapêutica médica instaurada consistiu na administração de prednisolona ou na associação entre prednisolona e diazóxido. O curto tempo de sobrevivência dos animais tratados apenas com recurso a terapêutica médica relatado no estudo de *Tobin* e colaboradores foi, em certa parte, devido ao estadio avançado em que esses animais se encontravam e à escolha dos proprietários pela eutanásia (Tobin, 1999). Na avaliação destes resultados é necessário ter em consideração que o estudo de Polton apenas foi constituído por 28 animais, o que reflete uma baixa amostragem. No entanto, a melhoria significativa de prognóstico apresentada por esse mesmo estudo pode não ser um erro consequente da amostragem mas sim o resultado do avanço científico ao nível da medicina veterinária, com um diagnóstico mais precoce, uma melhoria nas técnicas cirúrgicas e um aumento dos cuidados pós-cirúrgicos que se traduzem numa melhoria significativa no prognóstico destes animais (Polton *et al.*, 2007).

12. Novas terapêuticas

O insulinoma continua assim a apresentar um prognóstico bastante reservado e todas as terapêuticas médicas existentes até então apresentam uma eficácia bastante reduzida, proporcionando aos animais uma curta esperança de vida. A cirurgia, por outro lado, muitas vezes não é suficiente devido à existência de micrometástases ou lesões não identificáveis por laparotomia e que, algum tempo após a cirurgia, se desenvolvem e conduzem à recorrência dos sinais clínicos. Assim, é fulcral que novas terapêuticas sejam desenvolvidas proporcionando uma maior e melhor qualidade de vida e tempo médio de sobrevivência a estes animais. Dessas novas terapêuticas destacam-se a utilização de antagonistas do eixo entre a hormona de crescimento (GH) e a IGF-1 e de inibidores das tirosinas-cinases.

Fisiologicamente, a hormona de crescimento liga-se a recetores específicos nos hepatócitos, estimulando a produção de IGF-1. No insulinoma, não se conhece totalmente qual o papel que o eixo GH – IGF-1 desempenha no desenvolvimento tumoral, no entanto, sabe-se que, nos tumores primários e nas suas metástases, existe uma expressão elevada de hormona de crescimento e IGF-1. Foi assim proposto que a utilização de agentes farmacológicos que antagonizem a expressão do eixo GH-IGF-1 possam ser úteis no desenvolvimento de terapêuticas médicas mais eficazes no tratamento deste tipo de neoplasias, no entanto são necessários mais estudos nesse sentido (Buishand *et al.*, 2012).

Outra classe de fármacos utilizados no combate a doenças oncológicas são os inibidores das tirosinas-cinases. As tirosina-cinases são responsáveis pela regulação do crescimento e diferenciação celular e a sua desregulação pode, naturalmente, ter influência no desenvolvimento neoplásico (Bavcar e Argyle, 2012). Existem também alguns recetores destas proteínas que possuem um papel importante na angiogénese tumoral. Além das neoplasias, existem outras afeções como a diabetes, as inflamações, as desordens ósseas e a arterioesclerose que têm sido associadas à existência de mutações e ativações exageradas dos recetores das tirosinas-cinases (Bavcar e Argyle, 2012; Herder *et al.*, 2011). Em medicina humana, estas moléculas estão aprofundadamente estudadas e conhecem-se diversos recetores das tirosinas-cinases que, se desregulados, estão associados a diferentes géneros tumorais (Bavcar e Argyle, 2012). Na oncologia humana existem dois inibidores dos recetores das tirosinas cinases que têm sido utilizados na terapêutica médica dos tumores pancreáticos neuro-endócrinos, como o insulinoma, nomeadamente o sunitinib e o everolimus (Bavcar e Argyle, 2012; Herder *et al.*, 2011). Existem diversos relatos sobre a utilização do everolimus neste tipo de neoplasias e com resultados bastante favoráveis, como regressão tumoral em alguns pacientes, normalização dos níveis de glicemia e controlo sintomático de pacientes resistentes a outras terapêuticas médicas (Herder *et al.*, 2011). Em medicina veterinária, por outro lado, estas moléculas não se encontram completamente clarificadas, existindo apenas dois inibidores das tirosinas-cinases disponíveis, o *toceranib* e o *masitinib*. Estas drogas têm-se demonstrado particularmente úteis na terapêutica médica de paciente com mastocitomas através da inibição do receptor KIT. A exploração de outros fármacos que atuem ao nível dos recetores das tirosinas-cinases pode ser um caminho a seguir no futuro da medicina veterinária e, nomeadamente, no desenvolvimento de terapêuticas médicas que auxiliem os animais acometidos por insulinomas (Bavcar e Argyle, 2012).

13. Relato de caso

13.1. Identificação do paciente

Nome: Lady

Espécie: Canídeo

Raça: *West Highland White Terrier*

Idade: 9 anos

Sexo: Feminino

Peso: 11,20 kg

13.2. Anamnese e Exame clínico

O paciente foi referenciado para o HVUC, proveniente de uma clínica de primeira opinião, com história progressiva e diagnóstico definitivo de insulinoma.

Desde Fevereiro de 2016 que a Lady apresentava sinais de hipoglicemia como letargia, tremores, fraqueza e convulsões. No Verão de 2016, o quadro clínico agravou-se e o paciente começou a apresentar esses sinais clínicos com maior frequência.

Com base na hipoglicemia crónica apresentada e na ausência de resposta à administração intravenosa de dextrose, optou-se pela mensuração da concentração de insulina sérica. A amostra analisada revelou a presença de hipoglicemia e uma concentração de insulina sérica de 16 $\mu\text{U/mL}$, dentro do intervalo de referência para a espécie (5 $\mu\text{U/mL}$ – 20 $\mu\text{U/mL}$).

13.3. Exames complementares

A exploração ecográfica abdominal e a RM realizadas não detetaram qualquer alteração. No entanto, com base na forte suspeita de insulinoma e na dificuldade de diagnóstico existente diversas vezes nos animais com este tipo de neoplasia, aconselhou-se a realização de TAC, por ser um meio de diagnóstico com maior eficácia no diagnóstico de insulinoma canino.

Os resultados da tomografia, ao contrário do que anteriormente se havia verificado na ecografia e na RM, demonstraram-se bastante conclusivos. Nas imagens tomográficas, como se pode observar na Figura 22, é possível identificar uma estrutura compatível com neoplasia pancreática, com bordos irregulares, localizada no corpo do pâncreas e com aproximadamente 1,6 cm de diâmetro. Esta massa é facilmente identificada devido ao seu parênquima heterogéneo e à captação heterogénea de contraste. O restante parênquima pancreático e os restantes órgãos abdominais, nomeadamente o fígado, o baço, os rins e os gânglios regionais não apresentaram qualquer alteração significativa de tamanho, de captação de contraste ou de homogeneidade do parênquima. Além desta alteração pancreática, detetou-se também um aumento do tamanho do útero em toda a sua extensão, com conteúdo hipoatenuante em ambos os cornos e corpo uterino (Figura 23).

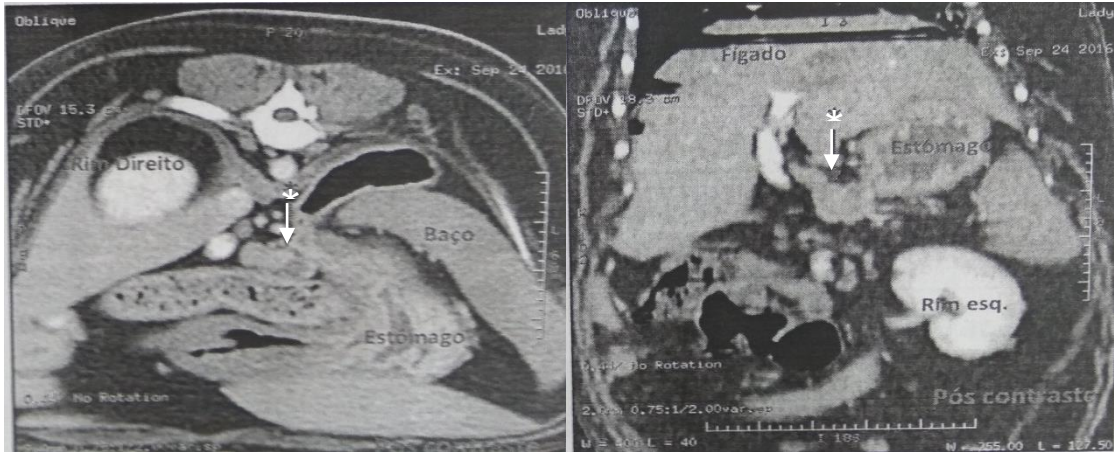


Figura 22 - Secções de TAC do abdómen do paciente nas quais é possível observar a captação de contraste heterogênea na massa pancreática (*)

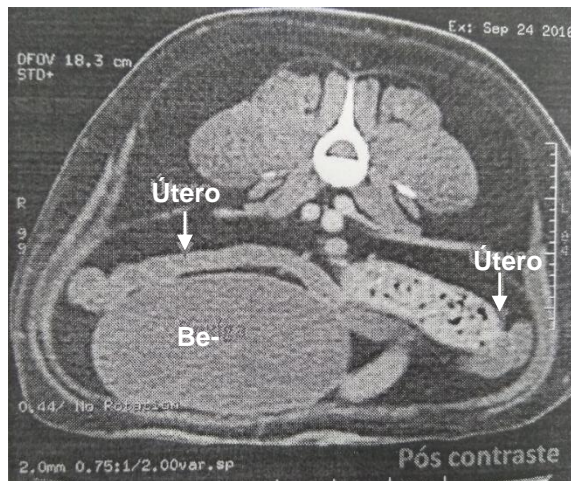


Figura 23 - Secção de TAC abdominal do paciente onde é possível observar o aumento do tamanho do útero e a acumulação de conteúdo uterino

13.4. Avaliação pré-cirúrgica

Com base nas imagens tomográficas obtidas, optou-se por realizar exploração cirúrgica. O paciente apresentou-se no HVUC no dia 2 de Outubro de 2016 para internamento e posterior cirurgia. Durante este dia fizeram-se diversas medições de glicemia, com recurso ao glucómetro, e todos os valores obtidos durante este dia se revelaram bastante abaixo dos valores de referência para esta espécie, que variam entre 76 mg/dL e 119 mg/dL. Durante este período realizou-se fluidoterapia com LR com suplementação de glucose a 5% e foi fornecido alimento diversas vezes ao longo do dia em pequenas quantidades, com o intuito de tentar aproximar os valores de glicemia do intervalo fisiológico mas, como referido anteriormente, os valores obtidos permaneceram bastante inferiores aos normais, sendo o maior valor obtido durante este dia de, aproximadamente, 30 mg/dL.

No dia 3 de Outubro de 2016 prosseguiu-se com a exploração cirúrgica. Antes da cirurgia realizaram-se algumas análises sanguíneas pré-anestésicas, nomeadamente hemograma (Tabela 31), análises bioquímicas (Tabela 32) e ionograma (Tabela 33).

Tabela 31 - Resultados do hemograma pré-cirúrgico (*Mindray BC5000Vet*)

Parâmetro	Valor do paciente	Valor de referência (Krimer, 2011)
Leucócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	11,70	6,00 – 17,00
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	8,97	3,62 – 12,30
Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	1,44	0,83 – 4,91
Monócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	1,18	0,14 – 1,97
Eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,11	0,04 – 1,62
Basófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	0,00	0,00 – 0,12
Hematócrito (%)	26,1	33,0 – 56,0
Eritrócitos ($10^6/\mu\text{L}$)	3,55	5,10 – 8,50
Hgb (g/dL)	9,1	11,0 – 19,0
VCM (fL)	73,5	60,0 – 76,0
HCM (pg)	25,7	20,0 – 27,0
CHCM (g/dL)	34,9	30,0 – 38,0
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	72	117 - 490

Tabela 32 - Resultados das análises bioquímicas pré-cirúrgicas (*Fugifilm Nx500*)

Parâmetro	Valor do paciente	Valor de referência (Krimer, 2011)
Fosfatase alcalina (U/L)	63	<114
Glucose (mg/dL)	52	76 - 119
Proteínas totais (g/dL)	6,8	5,4 – 7,5
Alanina aminotransferase (U/L)	87	10 – 109
Albumina (g/dL)	3,5	2,3 – 3,1
Creatinina (mg/dL)	0,4	0,5 – 1,7

Tabela 33 - Resultados do ionograma pré-cirúrgico (*Fugifilm Nx500*)

Parâmetro	Valor do paciente	Valor de referência (Krimer, 2011)
Na (mEq/L)	136	141 – 152
K (mEq/L)	3,4	3,8 – 5,0
Cl (mEq/L)	106	102 - 117

Como se pode observar na Tabela 32, o paciente registou um valor de glucose sérica pré-cirúrgico de 52 mg/dL. Embora este valor fosse superior aos valores registados no dia anterior permanecia abaixo dos valores de referência para a espécie.

13.5. Terapêutica cirúrgica

A pré-medicação anestésica efetuou-se com metadona (0,2 mg/kg IM) e midazolam (0,2 mg/kg IM), a indução com 2,6 mg/kg IV de propofol e a manutenção com isoflurano a 2,5%. Juntamente com a pré-medicação realizou-se também a administração de dexametasona (0,25 mg/kg IV).

Na exploração cirúrgica detetou-se um pâncreas atrofiado e granular (Figura 24), com uma massa de consistência dura e cor branca na extremidade do ramo esquerdo. Removeu-se o ramo pancreático esquerdo (Figura 25), cuidadosamente para não afetar a circulação sanguínea para o baço, e um linfonodo com alterações morfológicas visíveis.

Além do pâncreas, foi realizada a exploração dos restantes órgãos abdominais e constatou-se que todos estes órgãos apresentavam um aspeto normal, sem qualquer alteração aparente. O útero, tal como indicado na tomografia, apresentava um aumento de tamanho e uma aparência quística pelo que, além da pancreatectomia parcial, se realizou também a OVH.



Figura 24 - Aspeto do pâncreas encontrado na exploração cirúrgica. Na imagem pode-se observar um pâncreas atrofiado e com óbvias alterações na textura (Fotografias gentilmente cedidas pelo HVUC).



Figura 25 - Porção do ramo pancreático esquerdo removida. É evidente a granulação existente e a conseqüente alteração da textura pancreática. (Fotografias gentilmente cedidas pelo HVUC).

Durante a cirurgia realizaram-se constantes medições da glicose sérica para garantir que o paciente mantinha valores de glicemia estáveis durante o período cirúrgico.

Para finalizar a cirurgia, realizou-se uma lavagem abdominal com LR morno, até se encontrar límpido, e encerrou-se com fio de sutura monofilamentoso de polidioxanona.

O material pancreático colhido durante a cirurgia foi enviado para um laboratório de histopatologia e o resultado mostrou-se compatível com um tumor das células β pancreáticas, ou seja, insulinooma, com metástases nos linfonodos regionais.

13.6. Evolução pós-cirúrgica

No dia seguinte à cirurgia repetiu-se o ionograma e constatou-se que todos os valores se encontravam dentro dos limites de referência estabelecidos. A alimentação apenas foi retomada 48 horas após a cirurgia com pequenas quantidades de alimento húmido *Low Fat*.

Durante todo o período de internamento foram realizadas curvas de glicemia diárias no sentido de acompanhar a evolução destes valores e verificar se os mesmos estabilizavam. As curvas de glicemia realizadas durante esse período encontram-se representadas no Gráfico 2.

No período pós-cirúrgico realizaram-se ecografias abdominais que não revelaram qualquer alteração, nomeadamente evidências significativas de reatividade peripancreática, e optou-se por dar alta hospitalar ao paciente no dia 6 de Outubro. Tendo em conta os valores de glicemia que se registaram durante os dias de internamento posteriores à cirurgia, a alta hospitalar realizou-se com as seguintes recomendações:

- Medir a glicemia antes da alimentação;
- Fornecer 60 gramas de ração *Diabetic* de manhã e à noite;
- Realizar passeios de 30 minutos após a alimentação;
- Medir novamente a glicemia quatro horas após a alimentação;
- Ter especial atenção a sinais clínicos como tremores, agitação, aumento da ingestão de água, aumento da produção de urina ou convulsões.

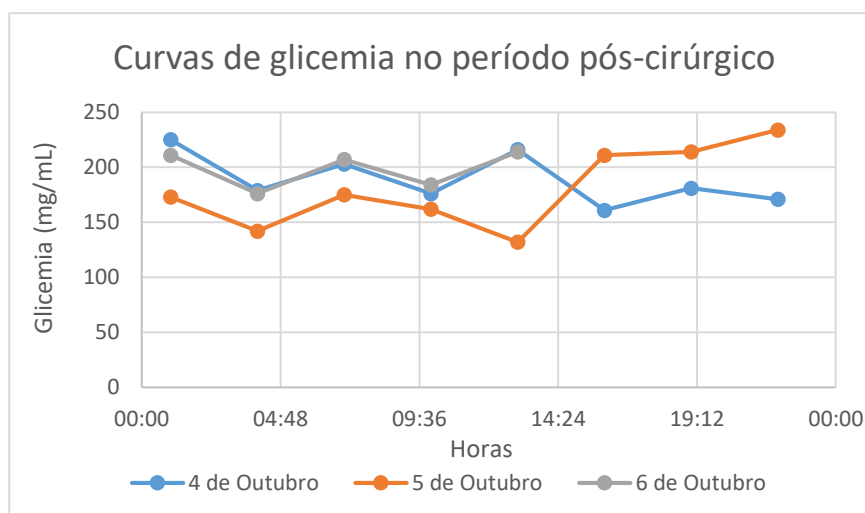


Gráfico 2- Curvas de glicemia realizadas durante o período de internamento pós-cirúrgico nos dias 4, 5 e 6 de Outubro

Nas semanas seguintes o paciente deslocou-se ao HVUC para diversas consultas de controlo apresentando constantemente valores de glicemia entre os 250 mg/dL e os 320 mg/dL. Nestas consultas o animal apresentou exames físicos normais, no entanto, os proprietários relataram alguma relutância ao exercício e optou-se pela diminuição da dose de alimento diária fornecida.

No dia 16 de Dezembro de 2016 realizou-se o doseamento da frutossamina e repetiram-se as análises sanguíneas. No hemograma e no ionograma todos os parâmetros apresentaram valores dentro do intervalo de referência para a espécie. A frutossamina sérica registou um valor de 544,1 $\mu\text{mol/L}$, bastante acima dos valores de referência (259,0 $\mu\text{mol/L}$ – 344,0 $\mu\text{mol/L}$) e, tendo em conta os elevados valores de glicemia registados desde a cirurgia, recomendou-se iniciar insulinoaterapia.

A 30 de Dezembro a Lady iniciou um novo período de internamento no HVUC para dar início à terapêutica com insulina. Nesse mesmo dia realizou-se uma tira de urina na qual se registou a presença de glicosúria com corpos cetónicos, e elaborou-se a curva de glicemia apresentada no Gráfico 3.

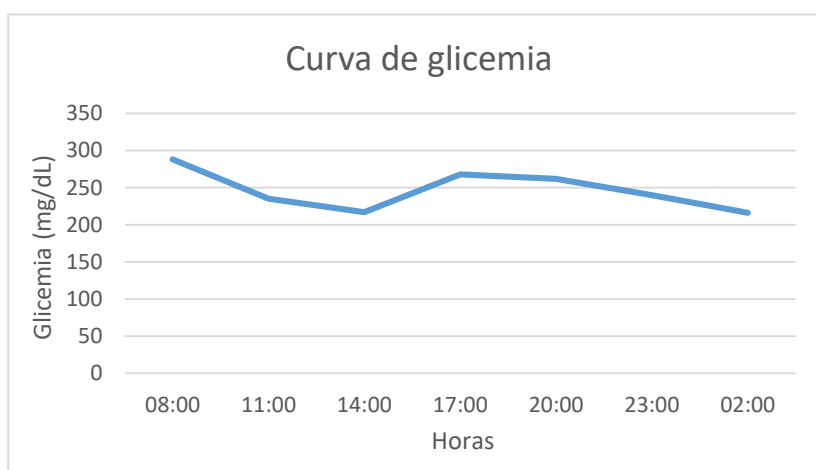


Gráfico 3 - Curva de glicemia no primeiro dia de internamento sem administração de insulina

No dia 1 de Janeiro de 2017 iniciou-se a insulinoaterapia com insulina-zinco 0,25 mg/Kg SC, BID (caninsulin®), juntamente com 75g de comida *diabetic*. A curva referente a este primeiro dia encontra-se representada no Gráfico 4.

Apesar da introdução da insulina, os valores de glicemia permaneceram superiores ao esperado e, por isso, nos dias seguintes foi necessária a realização de alguns ajustes na dose de insulina e na quantidade de alimento fornecido para alcançar o melhor controlo possível. Quatro dias após o início da insulinoaterapia aumentou-se a dose de insulina para 0,3 U/kg BID e diminuiu-se a quantidade de alimento fornecido para 50g por refeição, em duas refeições diárias.

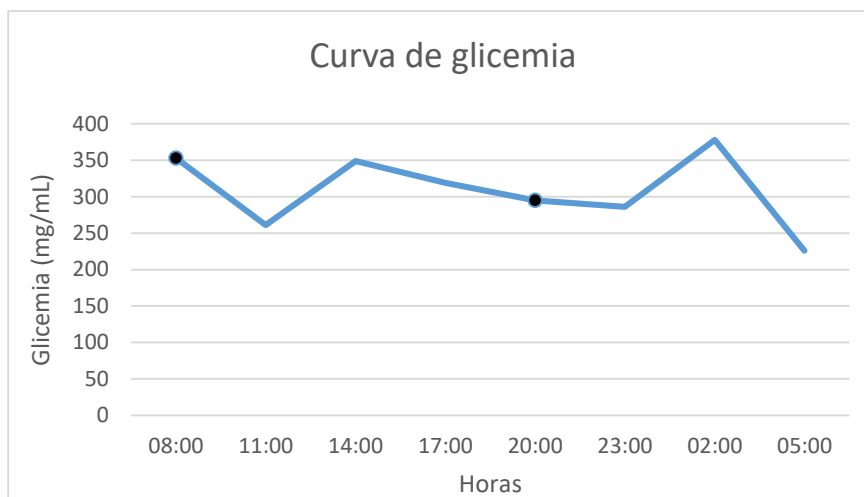


Gráfico 4 – Curva de glicemia elaborada no primeiro dia de terapêutica com 0,25U/kg de insulina. Os pontos a preto indicam os momentos em que se realizou a administração da insulina e o fornecimento de alimento.

Os valores de glicemia durante o período hospitalar, mesmo com estas últimas alterações, nunca estiveram dentro dos parâmetros desejados e então, para poder excluir fatores como o *stress* que pudessem influenciar os valores de glicemia, optou-se por dar alta hospitalar ao paciente com a mesma dose de insulina e quantidade de alimento e analisar novamente os valores após 1 semana, aproximadamente. Repetiu-se a urianálise que revelou uma densidade urinária de 1,050, glicosúria 3+ e vestígios de corpos cetónicos e procedeu-se à alta hospitalar.

Juntamente com a alta hospitalar foram prescritas as seguintes recomendações:

- Oferecer 50g de alimento seco *Diabetic* de 12 em 12 horas;
- Administrar 0,06ml de insulina por via SC (0,3 U/kg) após a ingestão do alimento;
- Administrar metade da dose caso o paciente não aceite o alimento;
- Registrar os valores de glucose antes e quatro horas após a administração de insulina.

A 12 de Janeiro o paciente deslocou-se novamente ao HVUC para nova consulta de controlo. Ao exame físico apresentava os gânglios sub-mandibulares aumentados e o restante exame físico normal. Os proprietários referiram também que, após a diminuição da quantidade de alimento para 50g, o paciente procurava alimento junto dos donos e tinha inclusive adquirido hábitos de coprofagia. Uma vez que, ao longo destes meses, acabou por perder algum peso foi sugerido retomar a quantidade diária de alimento que fazia anteriormente, de 75g por refeição. Desde a alta hospitalar, as medições de glicemia realizadas em casa registaram valores bastante elevados, entre os 250 mg/dL e os 400 mg/dL. Recomendou-se novamente o aumento da dose de insulina para 0,4 U/kg BID juntamente com duas refeições de 75g cada e a marcação de nova consulta de controlo dentro de uma semana.

No dia 18 de Janeiro, na consulta de controlo, os valores de glicemia aparentavam alguma tendência para a estabilização e recomendou-se à proprietária continuar a dose de insulina e a quantidade de alimento durante mais duas ou três semanas e nessa altura realizar nova medição da frutossamina. Durante estas semanas foi também recomendada a medição das glicemias regularmente.

A 1 de Fevereiro de 2017 o paciente deslocou-se novamente ao HVUC. A proprietária referiu que se encontrava ativa, com apetite e que não apresentava Pu/Pd. O exame de estado geral apresentava-se normal. Repetiu a tira de urina nesse dia, a qual revelou uma densidade urinária de 1,028, ph de 5, glicose + e proteínas vestigiais. Realizou-se colheita de sangue para nova medição de frutossamina e solicitou-se que a proprietária realizasse uma curva de glicemia em casa, que se encontra representada no Gráfico 5.

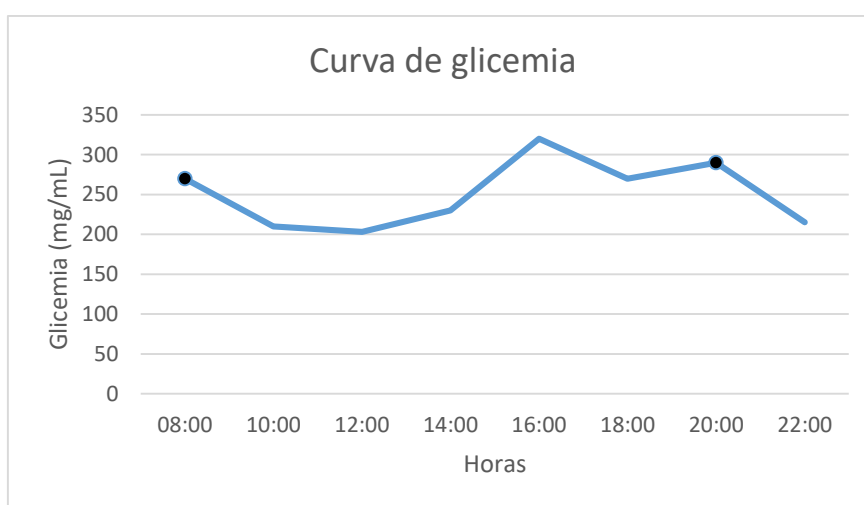


Gráfico 5 - Curva de glicemia realizada em casa para a dose de 0,4U/kg e 75g de alimento. Os pontos a preto indicam os momentos em que se realizou a administração da insulina e o fornecimento de alimento.

A medição da frutossamina apresentou um valor de 408,7, bastante inferior à última medição que tinha sido efetuada no dia 16 de Dezembro.

Para um paciente diabético em tratamento é considerado que:

- Valores de frutossamina entre 350 e 400: Excelente controlo
- Valores de frutossamina entre 400 e 450: Bom controlo
- Valores de frutossamina entre 450 e 500: Controlo razoável
- Valores de frutossamina superiores a 500: Mau controlo

Os valores da curva de glicemia obtida em casa e da frutossamina representam um melhor controlo glicémico em relação aos anteriores porém, não o ideal e recomendou-se um aumento da dose de insulina de 25%. A dose de insulina alterou-se para 0,5 U/kg BID e solicitou-se à proprietária a realização de uma nova curva de glicemia dentro de algumas semanas.

A curva de glicemia realizada em casa com a dose de 0,5 U/kg de insulina e 75 gramas de alimento, como se pode observar através da análise do Gráfico 6, demonstrou um controlo glicémico

significativamente melhor que as realizadas anteriormente, com valores de glicemia quase sempre inferiores a 250 mg/dL.

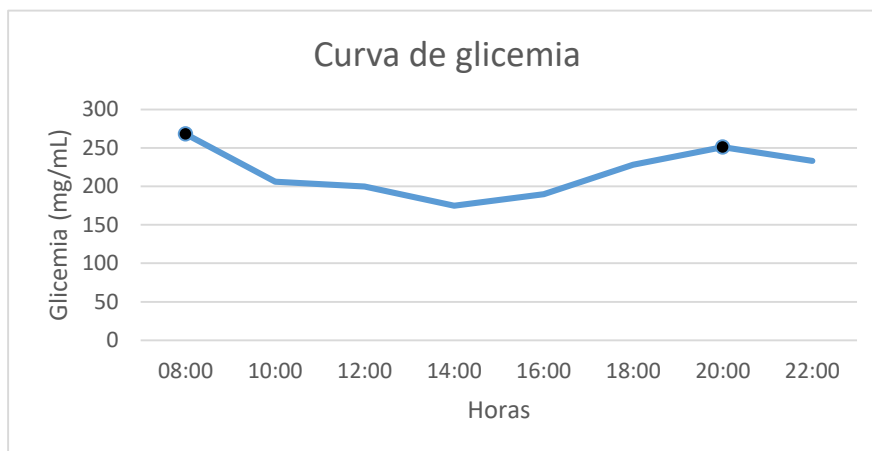


Gráfico 6 - Curva de glicemia realizada em casa para a dose de 0,5U/kg e 75g de alimento. Os pontos a preto indicam os momentos em que se realizou a administração da insulina e o fornecimento de alimento.

Com valores de glicemia estáveis e sem sinais clínicos evidentes, recomendou-se a manutenção desta dose de insulina e a realização de consultas de controlo com periodicidade de, aproximadamente, 3 meses. Aconselharam-se também os proprietários a prestarem atenção a eventuais sinais clínicos que possam indicar algum descontrolo nos valores de glicemia e, nesse caso, a deslocarem-se de imediato ao hospital para avaliação do paciente.

Até à data, a Lady permaneceu estável com esta dose de insulina, ativa e regressou à sua rotina habitual.

13.7. Discussão

O caso clínico da Lady demonstra essencialmente a dificuldade de diagnóstico do insulinoma com que, muitas vezes, o médico veterinário se depara e uma das complicações que pode advir da resolução cirúrgica desta neoplasia.

A Lady apresentou-se à consulta com 9 anos, uma idade incluída na média de idades de diagnóstico de insulinoma que se situa entre os 8,5 e os 10 anos. Apesar da idade, não é um animal de porte grande, como a maioria dos cães que se apresentam com esta afeção, e a sua raça não se encontra incluída nas raças com maior percentagem de diagnóstico de insulinoma (Madarame *et al.*, 2009; Trifonidou, Kirpensteijn e Robben, 1998). Existem, no entanto, alguns relatos de casos de insulinoma em animais de raça *West Highland White Terrier* (Cox, 1999; Madarame *et al.*, 2009).

Os sinais clínicos apresentados pelo animal são típicos de situações de hipoglicemia e podem ser devidos a inúmeras afeções, sendo necessário incluir diversas afeções na lista de diagnósticos diferenciais. Uma vez que o diagnóstico não foi realizado no HVUC, existem alguns dados e resultados de análises aos quais não foi possível ter acesso. Perante um animal com sinais clínicos como fraqueza, colapso, tremores, letargia, desorientação, alteração comportamentais, convulsões, e após

a confirmação laboratorial da hipoglicemia, é importante considerarem-se todos os diagnósticos diferenciais possíveis para esse animal. Algumas afeções podem ser consideradas como diagnósticos pouco prováveis com base na idade do animal (hipoglicemia neonatal e hipoglicemia juvenil) ou na história progressiva (excessiva administração de insulina, administração de alguns compostos terapêuticos ou ingestão de substâncias tóxicas). É essencial considerar como principais diagnósticos nestes animais as doenças do trato hepatobiliar, o hipoadrenocorticism, algumas neoplasias extra-pancreáticas, o insulinoma e a septicemia (Goutal, Brugmann e Ryan, 2012; Mcbrearty e Ramsey, 2013).

Os primeiros exames realizados na suspeita de insulinoma são a medição sérica da glucose e da insulina. A concentração de insulina sérica nestes animais encontra-se, habitualmente, acima do valor máximo de referência (20 μ U/mL) mas, em alguns casos, como na Lady, o resultado pode estar incluído no intervalo de referência e o insulinoma não deve, de todo, ser excluído (Nelson, 2015).

Os exames laboratoriais podem ajudar o médico veterinário a orientar o seu diagnóstico mas é necessário recorrer a meios imagiológicos para confirmar a suspeita. Existem vários exames imagiológicos aos quais é possível recorrer para diagnóstico de insulinoma canino. Apesar de, na maioria dos animais, ser possível detetar a lesão pancreática com recurso a exames como a ecografia e a TAC, existe a possibilidade de nenhum destes meios complementares ser eficaz nessa deteção. No caso da Lady, a ecografia e a RM não detetaram qualquer alteração nos órgãos abdominais e apenas com a realização de TAC foi possível identificar uma lesão pancreática compatível com insulinoma. A ecografia, pelo seu baixo custo e fácil utilização, é o principal exame imagiológico realizado nestes animais, no entanto, a sua sensibilidade no diagnóstico de insulinoma canino é relativamente baixa (Robben *et al.*, 2005). A TAC pode, por vezes, não se revelar eficaz na deteção destas lesões pancreáticas porém, este exame imagiológico apresenta, geralmente, uma boa sensibilidade, o que o torna um dos métodos de eleição para o diagnóstico do insulinoma canino. No caso da Lady, este exame revelou-se fundamental na deteção da lesão pancreática e de alterações uterinas.

As análises sanguíneas pré-cirúrgicas revelaram, além da hipoglicemia, uma ligeira anemia e uma ligeira hiponatremia e hipocalemia. Por norma estes animais apresentam todos os parâmetros dos exames laboratoriais dentro dos intervalos de referência, à exceção da glicemia, mas situações como hipocalemia e de aumento das enzimas hepáticas já foram reportadas em animais com insulinoma e são considerados achados não-específicos e sem utilidade no momento do diagnóstico (Nelson e Couto, 2014).

Os pacientes com insulinoma requerem cuidados especiais nos períodos pré, intra e pós-cirúrgicos. É necessário manter os valores de glicemia o mais estabilizados possível com o intuito de evitar complicações que possam advir, essencialmente, da presença de hipoglicemia (Guedes e Rude, 2013). No caso da Lady, no dia anterior à cirurgia os valores de glicemia permaneceram bastante baixos durante todo este período e o maior valor assinalado foi registado nas análises pré-cirúrgicas embora permanecesse abaixo dos valores de referência (52mg/dL). A estabilização dos valores de glicemia nestes animais pode ser extremamente difícil e o fornecimento de glucose pode, se excessivamente rápido, originar hipoglicemias severas (Mcbrearty e Ramsey, 2013). No caso descrito, no dia anterior à cirurgia, a manutenção dos valores de glucose sanguínea dentro de valores

razoáveis realizou-se através de fluidoterapia com LR suplementado com 5% de glucose e do fornecimento de alimentação em pequenas quantidades e diversas vezes ao dia.

Durante a cirurgia é extremamente importante realizar medições seriadas dos valores de glicemia para evitar, principalmente, hipoglicemias severas que podem prejudicar seriamente o período intra e pós-operatório (Guedes e Rude, 2013).

Na cirurgia registaram-se claras alterações ao nível da textura e do tamanho pancreático. Todos os órgãos abdominais foram inspecionados por visualização e palpação para detecção de eventuais lesões que possam corresponder a metástases tumorais e, além do pâncreas, apenas foram detetadas alterações em um linfonodo, o qual foi removido juntamente com o lobo pancreático esquerdo. Durante todo o período intraoperatório não foram detetadas quaisquer complicações.

No período pós-cirúrgico o paciente demonstrou desde cedo a existência de valores de glicemia bastante elevados. Existem diversos estudos que relatam a existência de uma diabetes *mellitus* transitória no período pós-cirúrgico e que, após dois ou três dias, é corrigida espontaneamente. No caso aqui descrito a hiperglicemia persistiu até à conclusão deste relatório. A existência de hiperglicemia pós-cirúrgica pode ser explicada pela supressão que a lesão tumoral exerce sobre as restantes células pancreáticas devido à excessiva secreção de insulina. Essas células, devido à presença da neoplasia, tornam-se refratárias à produção de insulina e, após a remoção do tumor, podem não retomar imediatamente a sua função (Nelson, 2015). É assim esperado nestes casos que a função seja retomada dentro de alguns dias ou semanas, no entanto, podem não retomar essa função e o animal apresentar hiperglicemia persistente, o que é incomum (Schoeman, 2017).

Devido aos contantes valores de hiperglicemia apresentados pelo animal, cerca de 3 meses após a cirurgia foi iniciada a terapêutica com insulina. Essa terapêutica iniciou-se na dose mínima de 0,25 U/kg mas foi necessário recorrer a diversos ajustes na quantidade de insulina administrada até atingir um ponto de equilíbrio, alcançado na dose de 0,5 U/Kg. Através da análise deste caso é ainda perceptível a dificuldade que existe até se conseguir atingir a dose que permita a manutenção de valores de glicemia estáveis em animais com diabetes.

14. Conclusão

O insulinoma é uma neoplasia pouco comum no cão. Perante a constatação de hipoglicemia crónica e refrataria ao tratamento, esta é uma afeção que deve ser sempre incluída nos diversos diagnósticos diferenciais, mas que pode ser de difícil diagnóstico. Além dos exames laboratoriais, como a concentração de glucose e de insulina séricas, e que são, por norma, o ponto de partida nestes casos, pode ser necessária a realização de diversos exames imagiológicos, como a ecografia, a TAC ou a cintigrafia. No geral, a TAC é o método que apresenta uma melhor sensibilidade no diagnóstico do insulinoma canino. A terapêutica cirúrgica é a terapêutica de eleição para estes animais e é a única que, dependendo do estadio em que o animal se encontra, pode ser curativa caso seja possível a excisão completa dos tecidos neoplásicos. As terapêuticas médicas disponíveis para estes animais são ainda escassas e apresentam uma eficácia extremamente reduzida sendo necessário, no futuro, o estudo de novas terapêuticas médicas que possam prolongar o tempo médio de sobrevivência e melhorar a qualidade de vida destes animais.

15. Considerações finais

A elaboração do relatório de casuística permitiu adquirir a percepção das afeções mais comuns da prática clínica de um hospital veterinário e, por outro lado, as breves revisões bibliográficas efetuadas durante o relatório permitiram rever alguns conceitos, etiologias, diagnósticos e terapêuticas de diversas afeções.

O tema da monografia foi escolhido devido ao interesse desenvolvido pela estagiária pela área clínica em questão e devido ao facto de ser um caso clínico que conjuga a componente médica e a componente cirúrgica. O desenvolvimento deste tema permitiu a aquisição de conhecimentos mais aprofundados sobre esta neoplasia que, não sendo comum na prática clínica, deve ser considerada sempre que um paciente apresente hipoglicemia crónica.

O estágio no HVUC permitiu à estagiária a aquisição e a consolidação de conhecimentos em diversas áreas da medicina veterinária e a obtenção de competências práticas fundamentais na prática clínica. A integração da equipa médica de um hospital veterinário tornou ainda possível a percepção da importância inerente à entreaajuda e à colaboração entre os diversos profissionais. O estágio revelou-se uma componente de extrema relevância no crescimento como futura médica veterinária e possibilitou a aquisição de diversas ferramentas que serão colocadas em prática num futuro próximo.

Bibliografia

Adams J, Figueiredo J & Graves T (2015) Physiology, Patophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease. In *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 5th edition. Grimm, K.A., Lamont, L.A., Tranquilli, W.J., Greene, S.A. & Robertson, S.A., John Wiley & Sons Inc., Iowa, EUA, ISBN 978-1-1185-2623-1, pp.641-677.

Alenza M, Peña L, Castillo N & Nieto A (2000) Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*, **41**(7): 287-291.

Allison RW.(2012) Laboratory Evaluation of the Pancreas and Glucose Metabolism. In *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry 2nd edition*. Thrall, Mary Anna & Weiser, Glade, John Wiley & Sons Inc, Iowa, ISBN 978-0-8138-1027-0, pp. 425–440.

Ambrisko T & Hikasa Y (2008) Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **72**(3): 278-286.

Ambrisko T & Hikasa Y. (2002) The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **67**: 64-67.

Ambrisko T, Hikasa Y & Sato K (2005) Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl, and ketamine administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **66**(3): 406-412.

Athanasίου LV & Tsokana CN, Saridomichelakis MN (2014) Glucose measurement using portable blood glucose meters in dogs and cats. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, **65**(4): 273-288.

Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V & Stepien R (2009) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **23**: 1142-1150.

Balch A & Mackin A (2007) Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs and diagnosis. *Compendium*, **29**(4): 217-225.

Balch A & Mackin A (2007) Canine immune-mediated hemolytic anemia:treatment and prognosis. *Compendium*, **29**(4): 217-225.

Barker EN, Campbell S, Tebb AJ, Neiger R, Herrtage ME, Reid SWJ & Ramsey IK (2005) A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **19**: 810-815.

Bartges JW (2012) Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **42**(4): 669-692.

Bates NS, Sutton NM & Campbell A (2012) Suspected metaldehyde slug bait poisoning in dogs: a retrospective analysis of cases reported to the Veterinary Poisons Information Service. *Veterinary Record*, **171**(13): 324-328.

Battaglia L, Petterino C, Zappulli V & Castagnaro M (2005) Hypoglycaemia as a paraneoplastic syndrome associated with renal adenocarcinoma in a dog. *Veterinary Research Communications*, **29**(8): 671-675.

Bavcar S & Argyle DJ (2012) Receptor tyrosine kinase inhibitors: molecularly targeted drugs for veterinary cancer therapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, **10**(3): 163-173.

Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE & Scott-Moncrieff JC (2013) Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**(6): 1292-1304.

Bell R, Mooney CT, Mansfield CS & Jones BR (2005) Treatment of insulinoma in a springer spaniel with streptozotocin. *Journal of Small Animal Practice*, **46**(5); 247-250.

Berendt M, Farquhar R, Mandigers P, Pakozdy A, Bhatti S, Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana K, Patterson E, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola M, Rusbridge C, Stein V, Tipold A & Volk H (2015) International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, **11**(1): 182-192.

Bergman PJ (2013) Paraneoplastic Syndromes. In *Small Animal Clinical Oncology* 5th edition. Withrow, S.J., Vail, D.M. & Page, R.L., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2362-5, pp. 83-97.

Bhatti SFM, De Risio L, Muñana K, Penderis J, Stein VM, Tipold A, Berendt M, Farquhar RG, Fischer A, Long S, Löscher W, Mandigers PJJ, Matiasek K, Pakozdy A, Patterson EE, Platt S, Podell M, Potschka H, Rusbridge C & Volk HÁ (2015) International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*, **11**(1): 176.

Boag AK, Coe RJ, Martinez TA & Hughes D (2005) Acid-base and electrolyte abnormalities in dogs with gastrointestinal foreign bodies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **19**(6): 816-821.

Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, Smith S, Fox PR, Sanderson K, Wooley R, Szatmári V, Menaut P, Church WM, O'Sullivan ML, Jaudon JP, Kresken JG, Rush J, Barrett KA, Rosenthal SL, Saunders AB, Ljungvall I, Deinert M, Bomassi E, Estrada AH, Fernandez Del Palacio MJ, Moise NS, Abbott JÁ, Fujii Y, Spier A, Luethy MW, Santilli RA, Uechi M, Tidholm A & Watson P (2016) Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: The EPIC study – A randomized clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30**(6): 1765-1779.

Braund KG, McGuire JA, Amling KA & Henderson RA (1987) Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms in dogs. *Veterinary pathology* **24**(1): 16-21.

Braund KG, Steiss JE, Amling KA, Toivio-Kinnucan M, Case LC, Kemppainen RJ & Coleman ES (1987) Insulinoma and subclinical peripheral neuropathy in two dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **1**(2): 86-90.

Bryson ER, Snead ECR, McMillan C, MacDougall L & Allen AL (2007) Insulinoma in a dog with pre-existing insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **43**(1): 65-69.

Buishand FO, van Erp MGM, Groenveld HÁ, Mol JA, Kik M, Robben JH, Kooistra HS & Kirpensteijn J (2012) Expression of insulin-like-growth factor-1 by canine insulinomas and their metastases. *The Veterinary Journal*, **191**(3): 334-340.

Buishand FO, Kik M & Kirpensteijn J (2010) Evaluation of clinico-pathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinoma. *The Veterinary Journal*, **185**(1): 62-67.

CaniLeish (2011) *European Medicines Agency*. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002232/vet_med_000234.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c. Acedido a 19 de Maio de 2017.

Cherrington AD, Sindelar D, Edgerton D, Steiner K & McGuinness O (2002) Physiological consequences of phasic insulin release in the normal animal. *Diabetes*, **51**(1): 103-108.

Clarke KW, Trim CM & Hall LW (2014) In *Veterinary Anaesthesia 11th edition*. Clarke, K.W, Trim, C.M. & Hall, L.W., Elsevier Saunders, Saint Louis, ISBN 978-0-7020-2793-2, pp.135-153.

Cohen M, Post GS & Wright JC (2003) Gastrointestinal leiomyosarcoma in 14 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **17**(1): 107-110.

- Cohen TA, Nelson RW, Kass PH, Christopher MM & Feldman EC (2009) Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **235**(3): 276-280.
- Cornell K (2012) Pancreas. In *Veterinary Surgery Small Animal* 1st edition. Tobias, K.M. & Johnston, S.A., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-0746-5, pp.1659-1673.
- Cuddon PA (2002) Acquired canine peripheral neuropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **32**(1): 207-249.
- Dana C (1999) Pancreatic insulin-secreting neoplasm (insulinoma) in a West Highland white terrier. *Canadian Veterinary Journal*, **40**(5): 343-345.
- Datte K, Guillaumin J, Barrett S, Monnig A & Cooper E (2016) Restrospective evaluation of the use of glucagon infusion as adjunctive therapy for hypoglycemia in dogs: 9 cases (2005-2014). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **26**(6): 775-781.
- Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD & Squires RA (2016) WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, **57**(1): 1-45.
- DeBoer DJ (2014) Introduction: canine atopic dermatitis as na envolving, multifactorial disease. In *Veterinary Allergy* 1st edition. Noli, C., Foster, A.P. & Rosenkrantz, W., John Wiley & Sons Ltd., New Jersey, EUA, ISBN 978-0-470-67241-9, pp. 5-7.
- Decreto-Lei n.º 313/2003 de 17 de Dezembro. Diário da República n.º 290/2003 - I Série. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.
- Despacho n.º3799/2015 de 16 de Abril. *Diário da República n.º74/2015* – II Série. Ministério da Agricultura e do Mar . Lisboa.
- Doss JC, Gröne A, Capen CC & Rosol TJ (1998) Immunohistochemical localization of chromogranin A in endocrine tissues and endocrine tumors of dogs. *Veterinary Pathology*, **35**(4): 312-315.
- Ehrhart EJ, Kamstock DA & Powers BE (2013) The pathology of neoplasia. In *Small Animal Clinical Oncology* 5th edition. Withrow, S.J., Vail, D.M. & Page, R.L., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2362-5, pp.51-64.
- Evans HE & Lahunta A (2013) The digestive apparatus and abdomen. In *Miller's anatomy of the Dog* 4th edition. Evans, H.E. & Lahunta, A., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-143770812-7, pp.281-337.
- Ferrer L (2016) Canine leishmaniasis. *Clinician's Brief*, **45**: 24-30.
- Fieni F, Topie E & Gogny A (2014) Medical treatment for pyometra in dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, **49**(2): 28-32.
- Finotello R, Ressel L, Arvigo M, Baroni G, Marchetti V, Romanelli G, Burrow R, Mignacca D & Blackwood L (2014) Canine pancreatic islet cell tumours secreting insulin-like growth factor type 2: a rare entity. *Veterinary and Comparative Oncology*, **14**(2): 170-180.
- Fischer JR, Smith SA & Harkin KR (2000) Glucagon constant-rate infusion: a novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **36**(1): 27-32.
- Forcada Y (2017) Hypoglycemia, Hyperglycemia. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 8th edition. Ettinger, S.J., Feldman, E. C. & Côté, E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-31211-0, pp.771-776.
- Fossum TW & Caplan ER (2013) Surgery of the Endocrine System. In *Small Animal Surgery* 4th edition. Fossum, T.W., Elsevier Mosby, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-10079-3, pp.633-684.

Frank PM (2013) The Peritoneal Space. In *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* 6th edition. Thrall, D.E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4557-0364-7, pp.659-678.

Frappier BL (2006) Digestive System. In *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology* 6th edition. Eurell, J.A. & Frappier, B.L., Blackwell Publishing, Iowa, EUA, ISBN 978-0-7817-4148-4, pp.170-211.

Fukazawa K, Kayanuma H, Kanai E, Sakata M, Shida T & Sukanuma T (2009) Insulinoma with basal ganglion involvement detected by magnetic resonance imaging in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, **71**(5): 689-692.

Fukushima K, Fujiwara R, Yamamoto K, Kanemoto H, Ohno K, Tsuboi M, Uchida K, Matsuki N, Nishimura R & Tsujimoto H (2015) Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. *The Journal of Veterinary Medical Science*, **77**(12): 1549-1553.

Garden O, Reubi J, Dykes N, Yeager A, McDonough S & Simpson K (2005) Somatostatin receptor imaging in vivo by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **19**(2): 168-176.

Garuccio V (2016) Canine insulinoma. *The Veterinary Nurse*, **7**(10): 570-574.

Gaschen L, Kircher P & Lang J (2003) Endoscopic ultrasound instrumentation, applications in humans, and potential veterinary applications. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **44**(6): 665-680.

Gaschen L, Kircher P & Wolfram K (2007) Endoscopic ultrasound of the canine abdomen. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **48**(4): 338-349.

Goutal C, Brugmann B & Ryan K (2012) Insulinoma in dogs: a review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **48**(3): 151-163.

Grahn B (2008) Canine episcleritis, nodular episclerokeratitis, scleritis, and necrotic scleritis. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, **38**(2): 291-308.

Grant E & Burgess K (2016) Canine insulinoma: diagnosis, treatment & staging. *Today's Veterinary Practice*, **6**(6): 70-73.

Greco D & Stabenfeldt G (2013) Endocrine Glands and Their Function. In *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* 5th edition. Klein, B., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2361-8, pp.374-407.

Grover A (2004) A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery*, **138**(6): 1003-1008.

Guedes A & Rude E (2013) Effects of pre-operative administration of medetomidine on plasma insulin and glucose concentrations in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **40**(5): 472-481.

Gustafson D & Page R (2013) Cancer chemotherapy. In *Small Animal Clinical Oncology* 5th edition. Withrow, S.J., Vail, D.M. & Page, R.L., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2362-5, pp.157-179.

Haers H & Saunders J (2009) Review of clinical characteristics and applications of contrast-enhanced ultrasonography in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **234**(4): 460-470.

Häggström J, Höglund K & Borgarelli M (2009) Na update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, **50**(1): 25-33.

Hall J (2016) Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30**(3): 794-802.

Ham L, Braund K, Roels S & Putcuypys I (1997) Treatment of a dog with an insulinoma-related peripheral polyneuropathy with corticosteroids. *The Veterinary Record*, **141**(4): 98-100.

Hambrook L & Kudnig S (2012) Tumor thrombus formation in two dogs with insulinomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **241**(8): 1065-1069.

Hartmann K, Day M, Thiry E, Lloret A, Frymus T, Addie D, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Gruffydd-Jones T, Horzinek M, Hosie M, Lutz H, Marsilio F, Pennisi M, Radford A, Truyen U & Möstl K (2009) Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **11**(7): 565-574.

Hayes G (2009) Gastrointestinal foreign bodies in dogs and cats: a retrospective study of 208 cases. *Journal of Small Animal Practice*, **50**(11): 576-583.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P & Griffin C (2015) Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, **11**(1): 196-209.

Herder W, Schaik E, Kwekkeboom D & Feelders R (2011) New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas. *Clinical Endocrinology*, **75**(3): 277-284.

Herdt T & Sayegh A (2013) Postabsorptive Nutrient Utilization. In *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* 5th edition. Klein, B., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2361-8, pp.342-358.

Herrtage M & Ramsey I (2012) Canine hyperadrenocorticism. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* 4th edition. Mooney, C. & Peterson, M., BSAVA, Quedgeley, Gloucester, ISBN 978-1-905319-28-2, pp.167-189.

Hullinger R & Andrisani O (2006) Endocrine System. In *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology* 6th edition. Eurell, J.A. & Frappier, B.L., Blackwell Publishing, Iowa, EUA, ISBN 978-0-7817-4148-4, pp.298-319.

IRIS - International Renal Interest Society: <http://www.iris-kidney.com/>, Elanco Animal Health. Acedido a 10 de Abril de 2017.

Iseri T, Yamada K, Chijiwa K, Nishimura R, Matsunaga S, Fugiwara R & Sasaki N (2007) Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **48**(4): 328-331.

Johnson A (2013) Fundamentals of Orthopedic Surgery and Fracture Management. In *Small Animal Surgery* 4th edition. Fossum, T.W., Elsevier Mosby, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-10079-3, pp.1033-1105.

Johnson B, Fry M, Flatland B & Kirk C (2009) Comparison of a human portable blood glucose meter, veterinary portable blood glucose meter, and automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentrations in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **235**(11): 1309-1313.

Kaneko J (2008) Carbohydrate Metabolism and Its Diseases. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* 6th edition. Kaneko, J., Harvey, J. & Bruss M., Elsevier Inc., Burlington, EUA, ISBN 978-0-12-370491-7, pp.45-80.

Klein S & Peterson M (2010) Canine hypoadrenocorticism: Part I. *The Canadian Veterinary Journal*, **51**(1): 63-69.

Kolevská J, Husník R, Brunclík V, Mandys V, Vernerová Z, Schánilec P, Bartosová L & Svoboda M (2004) A case of canine insulinoma. *Acta Veterinaria Brno*, **73**(3): 353-358.

Kooistra H & Galac S (2012) Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, **27**(1): 21-24.

Kook P, Baloi P, Ruetten M, Pantchev N, Reusch C & Kircher P (2012) Feasibility and safety of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **26**(3): 513-517.

Krimer P (2011) Generating and interpreting test results: Test validity, quality control, reference values, and basic epidemiology. In *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology* 5th edition. Latimer, K. S., John Wiley & Sons Inc., Iowa, EUA, ISBN 978-0-8138-2014-9, pp.365-382.

Ledbetter E & Gilger B (2013) Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. In *Veterinary Ophthalmology* 5th edition. Gelatt, K.N., Gilger, B.C. & Kern, T.J., John Wiley & Sons Inc., Iowa, EUA, ISBN 978-0-4709-6040-0, pp.976-1049.

Ledbetter EC & Gilger BC (2014) Canine cornea: diseases and surgery. In *Essentials of Veterinary Ophthalmology* 3rd edition. Gelatt, K.N., John Wiley & Sons Inc., Iowa, EUA, ISBN 978-1-1187-7192-1, pp. 216-248.

Lester N, Newell S, Hill R & Lanz O (1999) Scintigraphic diagnosis of insulinoma in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **40**(2): 174-178.

Letifend (2016) *European Medicines Agency*. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/003865/vet_med_000333.jsp&mid=WC0b01ac058008d7a8. Acedido a 19 de Maio de 2017.

Loose N, Rudloff E & Kirby R (2008) Hypoglycemia and its effect on the brain. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **18**(3): 223-234.

Lurye J & Behrend E (2001) Endocrine tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **31**(5): 1083-1110.

Madarame H, Kayanuma H, Shida T & Tsuchiya R (2009) Retrospective study of canine insulinomas: eight cases (2005-2008). *Journal of Veterinary Medical Science*, **71**(7): 905-911.

Maggs D (2013) Cornea and Sclera. In *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology* 5th edition. Maggs, D.J., Miller, P.E. & Ofri, R., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2367-0, pp.184-219.

Mai W & Cáceres A (2008) Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **49**(2): 141-148.

Maitra S, Wojnar M & Lang C (2000) Alterations in tissue glucose uptake during the hyperglycemic and hypoglycemic phases of sepsis. *Shock*, **13**(5): 379-385.

Marolf A (2016) Computed tomography and MRI of the hepatobiliary system and pancreas. *Veterinary Clinics of North America*, **46**(3): 481-497.

Maroli M, Gradoni L, Oliva G, Castagnaro M, Crotti A, Lubas G, Patrineri S, Roura X, Zini E & Zatelli A (2010) Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **236**(11): 1200-1206.

Mathews K, Kronen P, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall P, Wright B & Yamashita K (2014) Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, **55**(6): 10-68.

McBrearty A & Ramsey I (2013) Hypoglycaemia. *UK Vet Companion Animal*, **18**(3): 96-99.

McDermott L, Swainson S & Howard M (1999) Canine insulinoma: a case report and review of the current literature. *Iowa State University Veterinarian*, **61**(2): 60-66.

Meleo K & Peterson M (2014) Treatment of insulinoma in the dogs, cats, and ferrets. In *Kirk's Current Veterinary Therapy XV* 15th edition. Bonagura, J.D. & Twedt, D.C., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2689-3, pp.130-134.

Mellanby R & Herrtage M (2002) Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. *The Journal of Small Animal Practice*, **43**(11):506-508.

Mescher A (2016) Organs Associated with the Digestive Tract. In *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas* 14th edition. Mescher, A.L., McGraw-Hill Education, Nova Iorque, EUA, ISBN 978-0-07-184268-6, pp.329-348.

Mescher A (2016) Endocrine Glands. In *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas* 14th edition. Mescher, A.L., McGraw-Hill Education, Nova Iorque, EUA, ISBN 978-0-07-184268-6, pp.413-438.

Moore A, Nelson R, Henry C, Rassnick K, Kristal O, Ogilvie G & Kintzer P (2002) Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **221**(6): 811-818.

Murrel, J (2016) Pre-anaesthetic medication and sedation. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* 3rd edition. Duke-Novakovski, T., Vries, M. & Seymour, C., BSAVA, Quedgeley, Gloucester, ISBN 978-1-9053-1961-9, pp.170-189.

Murphy L & Coleman A (2012) Xylitol toxicosis in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **42**(2): 307-312.

Nabity M, Lees G, Boggess M, Yerramilli M, Obare E, Rakitin A, Aguiar J & Relford R (2015) Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **29**(4): 1036-1044.

Nakamura K, Lim S, Ochiai K, Yamasaki M, Ohta H, Morishita K, Takagi S & Takiguchi M (2015) Contrast-enhanced ultrasonographic findings in three dogs with pancreatic insulinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **56**(1): 55-62.

Nelson R (2014) Disorders of the Endocrine Pancreas. In *Small Animal Internal Medicine* 5th edition. Nelson, R.W. & Couto, C.G., Elsevier Mosby, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-08682-0, pp.777-823.

Nelson R (2015) Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma. In *Canine and Feline Endocrinology*, 4th edition. Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C., Scott-Moncrieff, J.C. & Behrend, E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4557-4456-5, pp.348-375.

Northrup N, Rassnick K, Gieger T, Kosarek C, McFadden C & Rosenberg M (2013) Prospective evaluation of biweekly streptozotocin in 19 dogs with insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**(3): 483-490.

Novosad C (2003) Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **18**(2): 107-109.

Nyland T & Mattoon J (2015) Pancreas. In *Small Animal Diagnostic Ultrasound* 3rd edition. Mattoon, J. S. & Nyland, T.G., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-4867-1, pp.438-467.

O'Brien T, Hayden D, O'Leary T, Caywood D & Johnson K (1987) Canine Pancreatic Endocrine Tumors: Immunohistochemical analysis of hormone content and amyloid. *Veterinary Pathology*, **24**(4): 308-314.

Oliva G, Roura X, Crotti A, Maroli M, Castagnaro M, Gradoni L, Lubas G, Paltrinieri S, Zatelli A & Zini E (2010) Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **236**(11): 1192-1198.

Olivry T, DeBoer D, Griffin C, Halliwell R, Hill P, Hillier A, Marsella R & Sousa C (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **81**(3): 143-146.

Olivry T, DeBoer D, Favrot C, Jackson H, Mueller N & Prélaud P (2010) Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, **21**(3): 233-248.

Olivry T, DeBoer D, Favrot C, Jackson H, Mueller R, Nuttall T, Prélaud P (2015) Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research*, **11**(1): 210-224.

Owen L (1980) TNM Classification of tumours in domestic animals. *World Health Organisation*.

Pascoe P (2014) Principles of sedation, anticholinergic agents, and principles of premedication. In *Veterinary Anaesthesia* 11th edition. Clarke, K.W., Trim, C.M. & Hall, L.W., Elsevier Saunders, Saint Louis, ISBN 978-0-7020-2793-2, pp.79-100.

Penninck D & d'Anjou M (2015) Pancreas. In *Atlas of Small Animal Ultrasonography* 2nd edition. Penninck, D. & d'Anjou, M., John Wiley & Sons Inc., Iowa, EUA, ISBN 978-1-118-35998-3, pp.309-330.

Peterson M (2013) Xylitol. *Topics in Companion Animal Medicine*, **28**(1): 18-20.

Piani C, Franchi G, Cappelletti C, Scavini M, Albarello L, Zerbi A, Arcidiacono P, Bosi E & Manzoni M (2008) Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumours: an opportunity for pre-operative grading. *Endocrine-Related Cancer*, **15**(1): 175-181.

Pickens E, Kim D, Gaunt S & Neer T (2005) Unique radiographic appearance of bone marrow metastasis of an insulin-secreting beta-cell carcinoma in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **19**(3): 350-354.

Pieczarka E, Russel D, Santangelo K, Aeffner F & Burkhard M (2014) Osseous metaplasia within a canine insulinoma. *Veterinary Clinical Pathology*, **43**(1): 89-93.

Piek C, Junius G, Dekker A, Schrauwen E, Slappendel R & Teske E (2008) Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **22**(2): 366-373.

Plumb D (2011) *Veterinary Drug Handbook* 7th edition. PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, ISBN 978-0-4709-5965-7.

Polton G, White R, Brearley M & Eastwood J (2007) Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *Journal of Small Animal Practice*, **48**(3): 151-156.

Poppenga R (2007) Toxicological Emergencies. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care* 2nd edition. King, L. & Boag, A., BSAVA, Quedgeley, Gloucester, ISBN 978-1-9053-1964-0, pp.278-294.

Portaria n.º264/2013 de 16 de Agosto. *Diário da República n.º157/2013 – I Série*. Ministérios das Finanças, da Administração Interna e da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território. Lisboa.

Pretzer S (2008) Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. *Theriogenology*, **70**(3): 359-363.

Probst A & Kneissl S (2001) Computed tomographic anatomy of the canine pancreas. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **33**(3):226-230.

Ramos-Vara J & Borst L (2017) Immunohistochemistry: Fundamentals and Applications in Oncology. In *Tumors in Domestic Animals*, 5th edition. Meuten, D.J., John Wiley & Sons Inc., Iowa, EUA, ISBN 978-0-8138-2179-5, pp.44-87.

Ramsey I (2014) *BSAVA Small Animal Formulary*, 8th Edition, BSAVA, Quedgeley, Gloucester, ISBN 978-1-905-319-65-7.

Rankin D (2011) Sedatives and Tranquilizers. In *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 5th edition. Grimm, K.A., Lamont, L.A., Tranquilli, W.J., Greene, S.A. & Robertson, S.A., John Wiley & Sons Inc., Iowa, EUA, ISBN 978-1-1185-2623-1, pp.196-206.

Reinero C (2011) Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *The Veterinary Journal*, **190**(1): 28-33.

Reinero C & DeClue A (2010) Feline tracheobronchial disease. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine* 2nd edition. Fuentes, V., Johnson, L. & Dennis, S., BSAVA, Quedgeley, Gloucester, ISBN 978-1-905319-12-1, pp.280-284.

Reusch, C (2015) Feline Diabetes Mellitus. In *Canine and Feline Endocrinology*, 4th edition. Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C., Scott-Moncrieff, J.C. & Behrend, E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4557-4456-5, pp.258-314.

Reusch C, Gerber B & Boretti F (2002) Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. *Veterinary Research Communications*, **26**(7): 531-536.

Reusch C & Haberer B (2001) Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirrubinaemia. *The Veterinary Record*, **148**(12): 370-376.

Riedesel, E. (2013) The Small Bowel. In *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* 6th edition. Thrall, D.E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4557-0364-7, pp.789-811.

Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers P, Matiasek K, Packer R, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Batlle M, Rusbridge C & Volk, H. (2015) International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research*, **11**(1): 148-158.

Robben J, van der Brom W, Mol J, Haeften T & Rijnberk A (2006) Effect of octreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Research in Veterinary Science*, **80**(1):25-32.

Robben J, Pollak Y, Kirpensteijn J, Boroffka S, van den Ingh T, Teske E & Voorhout G (2005) Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **19**(1): 15-22.

Robben J, Visser-Wisselaar H, Rutteman G, van Rijk P, van Dongen A, Voorhout G, van den Ingh T, Hofland L & Lamberts S (1997) In vitro and in vivo detection of functional somatostatin receptors in canine insulinomas. *Journal of Nuclear Medicine*, **38**(7): 1036-1042.

Rosol T & Meuten D (2017) Tumors of the Endocrine Glands. In *Tumors in Domestic Animals*, 5th edition. Meuten, D.J., John Wiley & Sons Inc., Iowa, EUA, ISBN 978-0-8138-2179-5, pp.766-891.

Rossi G, Errico G, Perez P, Rossi G & Paltrinieri S (2010) Paraneoplastic hypoglycemia in a diabetic dog with an insulin growth factor-2-producing mammary carcinoma. *Veterinary Clinical Pathology*, **39**(4): 480-484.

Rychel J, Worley D, Hardy C & Webb B (2013) Prolonged survival in an aged labrador retriever with a metastatic insulinoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **49**(3):224-229.

Rylander H (2017) Neurologic Manifestations of Systemic Disease. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 8th edition. Ettinger, S.J., Feldman, E. C. & Côté, E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-31211-0, pp.415-425.

Schnedl W, Ferber S, Johnson J & Newgard C (1994) STZ transport and cytotoxicity: specific enhancement in GLUT2-expressing cells. *Diabetes*, **43**(11):1326-1333.

Schoeman J (2017) Insulin-Secreting Tumors. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 8th edition. Ettinger, S.J., Feldman, E. C. & Côté, E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-31211-0, pp.4267-4279.

Silverstein D & Campbell J (2012) Fluid Therapy. In *Veterinary Surgery Small Animal* 1st edition. Tobias, K.M. & Johnston, S.A., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-0746-5, pp.43-72.

Simpson K, Stepien R, Elwood C, Boswood A & Vaillant C (1995) *Journal of Small Animal Practice*, **36**(4): 161-165.

Sleeckx N, Rooster H, Kroeze EJB, Ginneken C & Brantegem L (2011) Canine mammary tumours, na Overview. *Reproduction in Domestic Animals*, **46**(6): 1112-1131.

Snead E (2005) A case of bilateral renal lymphosarcoma with secondary polycythaemia and paraneoplastic syndromes of hypoglycaemia and uveitis in an English Springer Spaniel. *Veterinary and Comparative Oncology*, **3**(3): 139-144.

Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi M, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G & Baneth G (2009) Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, **165**(1): 1-18.

Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi M, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G & Baneth G (2011) LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & Vectors*, **4**(1): 86-101.

Sorenmo K (2003) Canine mammary gland tumors. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **33**(3): 573-596.

Sorenmo K, Worley D & Goldschmidt M (2013) Tumors of the mammary gland. In *Small Animal Clinical Oncology* 5th edition. Withrow, S.J., Vail, D.M. & Page, R.L., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2362-5, pp.538-552.

Stockham S & Scott M (2008) Glucose, ketoamines, and related regulatory hormones. In *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology* 2nd edition. Stockham, S.L. & Scott, M.A., Blackwell Publishing, Iowa, EUA, ISBN 978-0-S138-0076-9, pp. 707-737.

Taye A & Libutti S (2015) Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments. *Research and Reports in Endocrine Disorders*, **5**(5):125-133.

Thompson J, Jones B & Hickson P (1995) The amended insulin to glucose ratio and diagnosis of insulinoma in dogs. *New Zealand Veterinary Journal*, **43**(6): 240-243.

Thoresen S, Aleksandersen M, Lonaas L, Bredal W, Grondalen J & Berthelsen K (1995) Pancreatic insulin-secreting carcinoma in a dog: Fructosamine for determining persistent hypoglycaemia. *Journal of Small Animal Practice*, **36**(6): 282-286.

Tobin, R, Nelson, R, Lucroy, M, Wooldridge, J & Feldman, E (1999). Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **215**(2): 226-230.

- Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R & Gullo L (2000) Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, **14**(5): 557-560.
- Treval T (2015) Imaging the pancreas. *Veterinary Ireland Journal*, **5**(5): 236-240.
- Trifonidou M, Kirpensteijn J & Robben J (1998) A Retrospective Evaluation of 51 Dogs with Insulinoma. *The Veterinary Quarterly*, **20**(1): 114-115.
- Tyrrell D & Beck C (2006) Survey of the use of radiography vs. ultrasonography in the investigation of gastrointestinal foreign bodies in small animals. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **47**(4): 404-408.
- Uwagie-Ero E, Awasum C, Onyejiakor C, Odigie E & Asemota D (2017) Insulin-secreting β -cell neoplasia in a 7-year-old female dog, case report and review. *Cogent Food & Agriculture*, **3**(1): 1293467.
- Vanderperren K, Haers H, Van der Vekens E, Stock E, Paepe D, Daminet S & Saunders J (2013) Description of the use of contrast-enhanced ultrasonography in four dogs with pancreatic tumours. *Journal of Small Animal Practice*, **55**(3): 164-169.
- Vezzosi D, Bennet A, Courbon F & Caron P (2008) Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Clinical Endocrinology*, **68**(6): 904-911.
- Watson P (2014) Hepatobiliary Diseases in the Dog. In *Small Animal Internal Medicine* 5th edition. Nelson, R.W. & Couto, C.G., Elsevier Mosby, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-08682-0, pp.559-587.
- Webb C (2017) Canine Inflammatory / Infectious Hepatic Disease. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 8th edition. Ettinger, S.J., Feldman, E. C. & Côté, E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-31211-0, pp.3971-3982.
- Webb J (2014) Gastrointestinal and esophageal foreign bodies in the dog and cat. *The RVT Journal*, **38**(1): 6-10.
- Weisse C & Berent A (2017) Hepatic Vascular Anomalies. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 8th edition. Ettinger, S.J., Feldman, E. C. & Côté, E., Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-31211-0, pp.3998-4036.
- Wess G & Reusch C (2000) Evaluation of five portable blood glucose meters for use in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **216**(2): 203-209.
- Wong M, Isa S, Zahiah M & Azmi K (2007) Intraoperative Ultrasound with Palpation is Still Superior to Intra-arterial Calcium Stimulation Test in Localising Insulinoma. *World Journal of Surgery*, **31**(3): 586-592.
- Wouters E, Buishand F, Kik M & Kirpensteijn J (2011) Use of a bipolar vessel-sealing device in resection of canine insulinoma. *Journal of Small Animal Practice*, **52**(3):139-154.
- Yas-Natan E, Segev G & Aroch I (2007) Clinical, neurological and clinicopathological signs, treatment and outcome of metaldehyde intoxication in 18 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **48**(8): 438-443.
- Zini E, Glaus T, Minuto F, Arvigo M, Hauser B & Reusch C (2007) Paraneoplastic hypoglycemia due to an insulin-like growth factor type-II secreting hepatocellular carcinoma in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **21**(1): 193-195.