

**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Relatório de Estágio

**Insulinoma Canino: Abordagem Diagnóstica e  
Terapêutica**

**Mariana Pereira Alves**

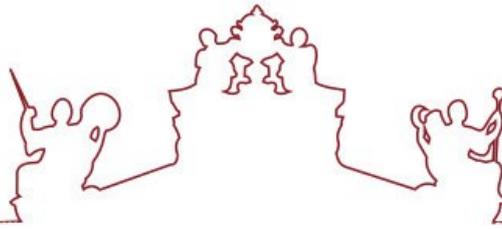
Orientador(es) | Margarida Correia Dias

Ana Luísa da Fonte Oliveira

Luís Miguel Lourenço Martins

Évora 2022





**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Relatório de Estágio

**Insulinoma Canino: Abordagem Diagnóstica e  
Terapêutica**

**Mariana Pereira Alves**

Orientador(es) | Margarida Correia Dias

Ana Luísa da Fonte Oliveira

Luís Miguel Lourenço Martins

Évora 2022

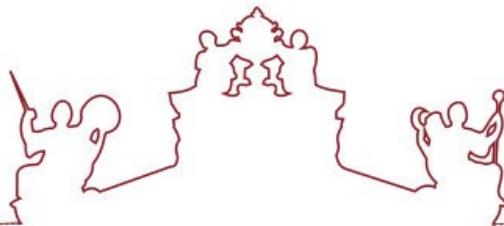
---

---

---

---

---



O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Rui Ferreira (Universidade de Évora)

Vogais | Maria Dias (Universidade de Évora) (Orientador)

Maria João da Costa Soares da Silva (Egas Moniz – Cooperativa de Ensino Superior CRL) (Arguente)

Évora 2022

---

---

---

---

## **Agradecimentos**

À minha família, a quem devo todas as minhas conquistas. Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional, por todos os ensinamentos e valores transmitidos desde cedo, por serem o meu porto-seguro em todos os momentos e me darem a possibilidade de concretizar este sonho. À minha irmã, por ser um exemplo a seguir desde que me lembro, por ser a minha maior confidente, por acreditar em mim e nunca me deixar desistir. Aos meus avós, por me incutirem desde pequenina o gosto pelos animais, por me proporcionarem memórias que jamais irei esquecer e por todo o carinho. Sem vocês, nada disto teria sido possível!

Às minhas patudas – Cacau, Nina, Pipa e Nala – por serem a definição de lealdade e amor incondicional, por com um simples olhar ternurento tornarem os meus dias mais felizes. Relembrem-me diariamente que fiz a escolha acertada!

Ao Abel, por ser o meu maior companheiro, por seguir todas as minhas pisadas de perto mesmo estando longe, por todo o orgulho demonstrado e pelo exemplo de resiliência que é para mim.

À Carol, por todas as palavras amigas e de apoio, por me conhecer tão bem e por toda a cumplicidade criada ao longo destes anos.

À família que Évora me deu – Alice, Ana, Daniela, Joana, Madalena, Márcia, Marco, Maria, Marta, Miriam, Patrícia, Rafaela, Rosarinho, Rui e Zé – por tornarem as saudades de casa mais fáceis, por todas as gargalhadas partilhadas, por todo o companheirismo criado, por todas as memórias inesquecíveis. Foram e são, sem dúvida, um grande pilar para mim e sou-vos muito grata!

À minha orientadora, Dra. Margarida Correia Dias, por quem nutro a maior admiração, por todo o apoio, pela disponibilidade e dedicação com que me recebeu e por fazê-lo com o rigor e profissionalismo que lhe são tão característicos.

A toda a equipa do Centro Hospitalar Veterinário, por me receberem de braços abertos, por me terem proporcionado uma experiência tão enriquecedora e por toda a partilha de conhecimentos. Em especial, à Dra. Luísa Oliveira, por ser um exemplo de competência e empatia, pela compreensão e por ter sido incansável nesta fase desafiante.

Às minhas colegas estagiárias, por terem tornado este período ainda mais gratificante, pela entreatajuda diária e união criada. Levo-as comigo.

O meu muito obrigada a todos!

## **Insulinoma Canino: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica**

### **Resumo**

O presente relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora e contém duas componentes. A primeira integra um resumo da casuística acompanhada pela estagiária no Centro Hospitalar Veterinário do Porto ao longo de seis meses, desde 1 de setembro de 2021 até 28 de fevereiro de 2022. A segunda diz respeito a uma monografia acerca do insulinoma canino, seguida da descrição de um caso clínico acompanhado durante o estágio, referente a esta patologia.

Os insulinomas são os tumores pancreáticos endócrinos mais comuns em cães. Nestes, as células neoplásicas produzem e secretam insulina, originando situações de hiperinsulinémia e hipoglicemia que podem ser fatais. O diagnóstico é desafiante devido à presença de sinais clínicos e alterações laboratoriais geralmente inespecíficos. A intervenção cirúrgica é frequentemente recomendada e só assim é possível obter a confirmação diagnóstica.

**Palavras-chave:** insulinoma; cão; pâncreas; endócrino; hipoglicemia

## **Canine Insulinoma: Diagnostic and Therapeutic Approach**

### **Abstract**

This report was written within the frame of the curricular internship of the integrated master's degree in Veterinary Medicine of University of Évora and comprises two parts. The first includes a summary of the caseload followed by the intern during the six month internship held in Centro Hospitalar Veterinário at Porto, between September 1st, 2021 and February 28th, 2022. The second contains a monography about canine insulinoma followed by the description of a clinical case, witnessed by the student during the internship and related to this pathology.

Insulinomas are the most common pancreatic endocrine tumors in dogs. The neoplastic cells produce and secrete insulin, leading to situations of hyperinsulinemia and hypoglycemia that can be life-threatening. The diagnosis is challenging due to the presence of nonspecific clinical signs and laboratory findings. Surgical intervention is often recommended and it is the only way to get a definitive diagnosis.

**Keywords:** insulinoma; dog; pancreas; endocrine; hypoglycemia

## Índice de conteúdos

Agradecimentos.....	I
Resumo.....	II
Abstract .....	II
Índice de gráficos .....	VI
Índice de tabelas.....	VI
Índice de figuras.....	IX
Lista de siglas e abreviaturas.....	XI
Introdução .....	12
I. Relatório de casuística .....	13
1. Distribuição da casuística por espécie animal.....	14
2. Distribuição da casuística por área clínica .....	14
3. Distribuição da casuística referente à medicina preventiva .....	15
4. Distribuição da casuística referente à patologia cirúrgica.....	16
4.1. Cirurgia de tecidos moles .....	17
4.2. Cirurgia minimamente invasiva.....	18
4.3. Cirurgia odontológica .....	18
4.4. Cirurgia ortopédica .....	18
4.5. Neurocirurgia.....	19
5. Distribuição da casuística referente à patologia médica .....	19
5.1. Cardiologia.....	21
5.2. Dermatologia .....	22
5.3. Doenças infecciosas e parasitárias.....	24
5.4. Endocrinologia.....	27
5.5. Gastroenterologia e glândulas anexas.....	28
5.6. Hematologia.....	31
5.7. Imunoalergologia .....	32
5.8. Neurologia .....	34
5.9. Odontoestomatologia .....	35
5.10. Oftalmologia .....	37
5.11. Oncologia .....	38
5.12. Otorrinolaringologia.....	41

5.13.	Pneumologia.....	43
5.14.	Reprodução, ginecologia e andrologia.....	45
5.15.	Toxicologia .....	46
5.16.	Traumatologia e doenças músculo-esqueléticas .....	48
5.17.	Urgências médicas .....	51
5.18.	Uronefrologia.....	53
6.	Exames complementares de diagnóstico.....	55
II.	Monografia: Abordagem diagnóstica e terapêutica ao insulinoma canino .....	56
1.	Introdução .....	56
2.	Anatomofisiologia do pâncreas canino .....	56
2.1.	Anatomia pancreática.....	56
2.2.	Fisiologia pancreática .....	58
2.2.1.	Pâncreas exócrino.....	58
2.2.2.	Pâncreas endócrino .....	59
2.2.3.	Síntese, regulação e efeitos metabólicos da insulina.....	60
2.2.4.	Manutenção da normoglicemia .....	62
3.	Neoplasias neuroendócrinas do pâncreas.....	63
4.	Insulinoma.....	63
4.1.	Patofisiologia .....	63
4.2.	Incidência e fatores predisponentes .....	64
4.3.	Diagnóstico .....	64
4.3.1.	Sintomatologia clínica .....	64
4.3.2.	Patologia clínica .....	66
4.3.3.	Diagnóstico imagiológico.....	67
4.4.	Diagnósticos diferenciais.....	73
4.4.1.	Hipoglicemia artefactual.....	73
4.4.2.	Causas fisiológicas e iatrogênicas de hipoglicemia.....	73
4.4.3.	Causas patológicas de hipoglicemia .....	74
4.5.	Tratamento .....	76
4.5.1.	Tratamento agudo de crises hipoglicêmicas.....	76
4.5.2.	Tratamento médico para a hipoglicemia crônica.....	78
4.5.3.	Tratamento cirúrgico .....	81

4.6.	Complicações e cuidados pós-cirúrgicos .....	88
4.7.	Diagnóstico definitivo.....	89
4.7.1.	Histopatologia.....	89
4.7.2.	Imunohistoquímica .....	90
4.8.	Prognóstico .....	90
III.	Apresentação do caso clínico .....	92
1.	Identificação do paciente.....	92
2.	Anamnese .....	92
3.	Exame de estado geral e exames dirigidos.....	92
4.	Exames complementares .....	93
5.	Hospitalização e estabilização do paciente .....	97
6.	Tratamento cirúrgico .....	98
7.	Diagnóstico definitivo .....	100
8.	Acompanhamento pós-cirúrgico do paciente .....	101
9.	Discussão.....	103
	Conclusão .....	105
	Referências bibliográficas .....	106

## Índice de gráficos

<b>Gráfico 1:</b> Frequência absoluta e frequência relativa (%) das duas espécies animais acompanhadas. ....	14
<b>Gráfico 2:</b> Curva de glicemia do Dumbo um dia após a cirurgia.....	102

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Distribuição da casuística por área clínica e por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	15
<b>Tabela 2:</b> Distribuição da casuística na área da medicina preventiva, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	16
<b>Tabela 3:</b> Distribuição da casuística na área da patologia cirúrgica, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	16
<b>Tabela 4:</b> Distribuição da casuística na especialidade cirúrgica de cirurgia de tecidos moles, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	17
<b>Tabela 5:</b> Distribuição da casuística na especialidade cirúrgica de cirurgia odontológica, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	18
<b>Tabela 6:</b> Distribuição da casuística na especialidade cirúrgica de cirurgia ortopédica, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	19
<b>Tabela 7:</b> Distribuição da casuística na especialidade cirúrgica de neurocirurgia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	19
<b>Tabela 8:</b> Distribuição da casuística na área da patologia médica, pelas diferentes especialidades e por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	20
<b>Tabela 9:</b> Distribuição da casuística na área da cardiologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. ....	21

<b>Tabela 10:</b> Distribuição da casuística na área da dermatologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	23
<b>Tabela 11:</b> Distribuição da casuística das doenças infecciosas e parasitárias, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	25
<b>Tabela 12:</b> Distribuição da casuística na área da endocrinologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	27
<b>Tabela 13:</b> Distribuição da casuística na área da gastroenterologia e glândulas anexas, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	29
<b>Tabela 14:</b> Distribuição da casuística na área da hematologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	31
<b>Tabela 15:</b> Distribuição da casuística na área da imunologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	33
<b>Tabela 16:</b> Distribuição da casuística na área da neurologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	34
<b>Tabela 17:</b> Distribuição da casuística na área da odontologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	35
<b>Tabela 18:</b> Distribuição da casuística na área da oftalmologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	37
<b>Tabela 19:</b> Distribuição da casuística na área da oncologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	39

<b>Tabela 20:</b> Distribuição da casuística na área da otorrinolaringologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	41
<b>Tabela 21:</b> Distribuição da casuística na área da pneumologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	43
<b>Tabela 22:</b> Distribuição da casuística na área da reprodução, ginecologia e andrologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	45
<b>Tabela 23:</b> Distribuição da casuística na área da toxicologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	47
<b>Tabela 24:</b> Distribuição da casuística na área da traumatologia e doenças músculo-esqueléticas, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	49
<b>Tabela 25:</b> Distribuição da casuística na área das urgências médicas, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	51
<b>Tabela 26:</b> Distribuição da casuística na área da uronefrologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	53
<b>Tabela 27:</b> Distribuição da casuística no que refere aos meios de diagnóstico imagiológicos, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem]. .....	55
<b>Tabela 28:</b> Exame de estado geral do Dumbo.....	93
<b>Tabela 29:</b> Hemograma inicial do Dumbo (valores de referência do laboratório Cedivet). .....	94
<b>Tabela 30:</b> Bioquímicas e ionograma iniciais do Dumbo (valores de referência do laboratório Cedivet). .....	94
<b>Tabela 31:</b> Interpretação dos resultados da CAAF ecoguiada. ....	96
<b>Tabela 32:</b> Resultados da análise histopatológica para as amostras A, B e C. ....	101

## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Distribuição comum das lesões e prurido associados à DA. Adaptado. <sup>11</sup> .....	24
<b>Figura 2:</b> Apresentação ulcerativa (A) e proliferativa (B) da GECE. Adaptado. <sup>39</sup> .....	36
<b>Figura 3:</b> Situação de necrose da língua após contacto com lagarta processionária do pinheiro. Arquivo pessoal. ....	48
<b>Figura 4:</b> Colocação de um SUB num paciente felino com ureterolitíase. Arquivo pessoal. ....	54
<b>Figura 5:</b> Disposição dos quatro tipos de células secretoras que compõe as ilhotas de Langerhans. Adaptado. <sup>88</sup> .....	57
<b>Figura 6:</b> Imagens ecográficas de um insulinoma (A) e de um linfonodo hepático metastático (B). Adaptado. <sup>98</sup> .....	69
<b>Figura 7:</b> Corte de uma TAC abdominal no qual se verifica a hiperatenuação (seta), na fase arterial, de um insulinoma relativamente ao parênquima pancreático. Adaptado. <sup>117</sup> .....	71
<b>Figura 8:</b> Figura ilustrativa de um bloqueio paravertebral torácico ecoguiado num cão. Adaptado. <sup>143</sup> .....	84
<b>Figura 9:</b> Figura ilustrativa da técnica de pancreatectomia parcial sutura-fratura. Adaptado. <sup>103</sup> .....	86
<b>Figura 10:</b> Figura ilustrativa da técnica de pancreatectomia parcial por disseção romba. Adaptado. <sup>103</sup> .....	86
<b>Figura 11:</b> Histopatologia de um carcinoma das células $\beta$ pancreáticas. Adaptado. <sup>96</sup> ..	89
<b>Figura 12:</b> Ecografia abdominal na qual se detetou um nódulo parenquimatoso na extremidade do lobo pancreático direito (A) e uma estrutura nodular parenquimatosa, próxima da veia porta (B). Imagens gentilmente cedidas pelo CHV.....	95
<b>Figura 13:</b> Aspeto citológico do nódulo pancreático detetado ecograficamente. Ampliações: 10x (A) e 40x (B). Imagens gentilmente cedidas pelo Serviço de Citologia Veterinária da Universidade do Porto. ....	96
<b>Figura 14:</b> Secções da TAC através da qual se confirmou a presença de uma lesão nodular no lobo pancreático direito (A), o aumento da dimensão de um linfonodo adjacente à transição íleo-cecal (B) e detetou um pequeno nódulo hepático (C). Imagens gentilmente cedidas pelo CHV. ....	97

<b>Figura 15:</b> Sistema de monitorização da glicemia FreeStyle Libre® aplicado no Dumbo. Arquivo pessoal.....	98
<b>Figura 16:</b> Identificação do nódulo na porção distal do lobo pancreático direito. Arquivo pessoal.....	99
<b>Figura 17:</b> Amostras (A, B e C) excisadas durante o procedimento cirúrgico e enviadas para análise histopatológica. Arquivo pessoal.....	100

## Lista de siglas e abreviaturas

**CHV** – Centro Hospitalar Veterinário

**Fip** – Frequência absoluta por espécie animal

**Fi** – Frequência absoluta

**Fr(%)** – Frequência relativa em percentagem

**OVH** – Ovariohisterectomia

**TPLO** – Osteotomia de nivelamento do *plateau* tibial

**TPO** – Osteotomia tripla pélvica

**DDVM** – Doença degenerativa da válvula mitral

**IECAs** – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

**DA** – Dermatite atópica

**IgE** – Imunoglobulina E

**CPV-2** – Parvovírus canino tipo 2

**SIRS** – Síndrome da resposta inflamatória sistémica

**ELISA** – Ensaio de imunoabsorção enzimática

**PCR** – Reação em cadeia da polimerase

**ACTH** – Hormona adrenocorticotrófica

**ECG** – Eletrocardiograma

**PLI** – Imunorreatividade à lipase pancreática sérica

**CID** – Coagulação intravascular disseminada

**AHIM** – Anemia hemolítica imunomediada

**LED** – Lúpus eritematoso discóide

**TAC** – Tomografia axial computadorizada

**GECF** – Gengivo-estomatite crónica felina

**FCV** – Calicivírus felino

**FHV-1** – Herpesvírus felino

**FIV** – Vírus da imunodeficiência felina

**FeLV** – Vírus da leucemia felina

**PIO** – Pressão intraocular

**RM** – Ressonância magnética

**PGF<sub>2α</sub>** – Prostaglandina F2-alfa

**LCCr** – Ligamento cruzado cranial

**SUB** – *Bypass* ureteral subcutâneo

**ATP** – Adenosina trifosfato

**GH** – Hormona do crescimento

**IGF-I e II** – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I e tipo II

**ALP** – Fosfatase alcalina

**ALT** – Alanina aminotransferase

**CAAF** – Citologia aspirativa por agulha fina

**RTK** – Recetores da tirosina quinase

**TNM** – Sistema Tumor-Nódulo-Metástase

**rpm** – Respirações por minuto

**bpm** – Batimentos por minuto

**IV** – Via endovenosa

**NaCl** – Cloreto de sódio

**SID** – Uma vez por dia

**BID** – Duas vezes por dia

## **Introdução**

O presente relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora. Este estágio foi realizado em Portugal, no Centro Hospitalar Veterinário (CHV) do Porto, e teve a duração de 6 meses, tendo iniciado a 1 de setembro de 2021 e terminado a 28 de fevereiro de 2022. Este contou com a orientação interna da Dra. Margarida Correia Dias e orientação externa da Dra. Luísa Oliveira.

O CHV é um hospital de renome na região norte do país e conta com uma equipa especializada de médicos e enfermeiros, funcionando num regime de atendimento permanente durante 24 horas. Estas condições fazem com que diariamente receba muitos casos referenciados e tenha uma casuística bastante elevada. No que diz respeito às instalações, este apresenta uma receção ampla e quatro consultórios de atendimento médico. Contém ainda quatro áreas de internamento distintas: uma área mais central onde se encontram os animais que requerem maior cuidado e vigilância; um internamento destinado a gatos; outro para cães e ainda um espaço para animais com doenças infetocontagiosas. No que toca à imagiologia, é possível encontrar uma sala de ecografia, uma sala de radiografia e ainda um espaço destinado à realização de tomografias axiais computadorizadas. Possui também uma sala de cirurgia com equipamentos e materiais adaptados tanto a cirurgia de tecidos moles como a procedimentos ortopédicos. Por fim, existe uma farmácia e ainda um laboratório que permite a realização de análises clínicas.

O estágio constitui uma das etapas académicas finais do Mestrado Integrado e possibilita ao estagiário a passagem pelas mais diversas áreas da medicina veterinária, neste caso, em clínica de animais de companhia. No CHV, os estagiários são integrados num regime rotativo nas áreas de “internamento”, “imagiologia”, “cirurgia” e “consultas”. Os diferentes horários vão também alternando entre estagiários, sendo que o “horário da manhã” decorre das 8h30 até às 16h30, o “horário da tarde” das 16h30 às 23h30 e, finalmente, o “horário da noite” que inicia às 23h30 e termina pelas 8h30 do dia seguinte. Os turnos de fins de semana e feriados são também distribuídos de forma equitativa pelos estagiários.

Este relatório encontra-se dividido em duas componentes. Na primeira, é feita uma análise estatística à casuística acompanhada durante os seis meses de estágio. Esta encontra-se dividida em medicina preventiva, patologia cirúrgica, patologia médica e

contém ainda uma breve alusão aos exames complementares de diagnóstico. Na segunda, encontra-se uma monografia acerca do insulínoma canino, bem como a descrição de um caso clínico acompanhado pela estagiária no CHV, referente à mesma patologia.

### **I. Relatório de casuística**

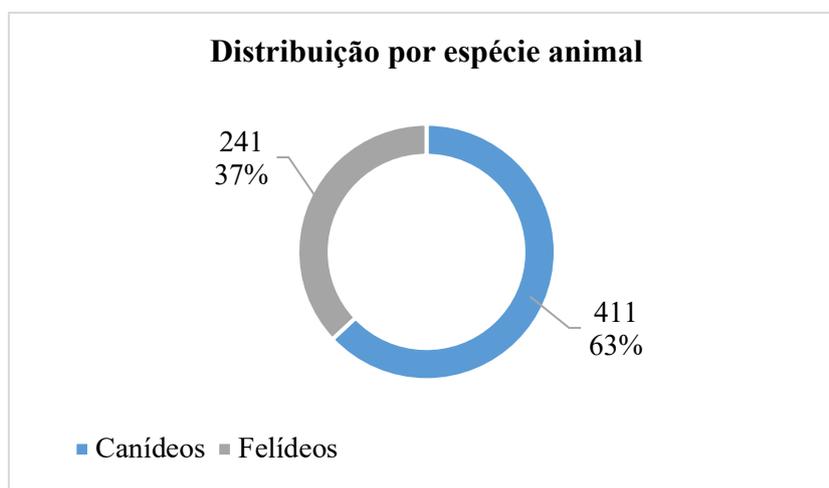
No relatório de casuística é feita uma análise estatística dos casos clínicos recolhidos pela estagiária. É de referir que a casuística acompanhada foi condicionada pela rotatividade associada a cada semana, não sendo, como tal, totalmente representativa do hospital. Na rotação do “internamento” coube à estagiária auxiliar a equipa de médicos e enfermeiros no acompanhamento dos animais internados, através da realização de exames de estado geral, administração de alimentações e medicações, contenção dos animais para a realização de certos procedimentos e execução de exames complementares de diagnóstico sempre que necessário. A estagiária pôde também ajudar na preparação de animais recém-chegados e era incentivada a participar nas discussões diagnósticas e terapêuticas dos mesmos. Na rotação de “imagiologia” a estagiária teve a possibilidade de observar e auxiliar na realização dos diversos exames complementares de diagnóstico imagiológicos, nomeadamente radiografias, ecografias abdominais, ecocardiografias e tomografias axiais computadorizadas. Na rotação de “cirurgia” era dada a oportunidade à estagiária de auxiliar nas diversas etapas, nomeadamente na preparação do animal, execução do painel de análises pré-cirúrgico, elaboração do protocolo anestésico, monitorização anestésica, participação no procedimento cirúrgico como ajudante de cirurgião e ainda monitorização pós-cirúrgica do paciente. Na rotação de “consultas” a estagiária acompanhava o médico responsável, prestando-lhe auxílio sempre que necessário. Pôde também conduzir algumas das consultas sob a supervisão de um veterinário e participar no plano diagnóstico e terapêutico a implementar em cada caso.

Durante o estágio curricular no CHV foram acompanhados um total de 652 casos, os quais se dividem no presente relatório em medicina preventiva, patologia cirúrgica e patologia médica. Foi feita uma análise estatística aos dados recolhidos, os quais se apresentam na forma de tabelas que contêm a frequência absoluta ( $F_i$ ) e a frequência relativa em percentagem [ $Fr(\%)$ ]. Incluiu-se ainda uma breve revisão bibliográfica da afeção mais frequentemente observada ou a que suscitou um maior interesse por parte da estagiária, nas várias especialidades da patologia médica. Por fim, fez-se referência aos exames complementares de diagnóstico realizados.

## 1. Distribuição da casuística por espécie animal

Como se verifica no **Gráfico 1**, os casos clínicos acompanhados encontram-se distribuídos por duas espécies animais: canídeos e felídeos. Isto deve-se ao facto de no CHV não existir nenhum elemento do corpo clínico especializado em animais exóticos, o que faz com que o atendimento veterinário seja exclusivo às duas espécies mencionadas. Através deste gráfico é possível verificar que foi acompanhado um maior número de casos da espécie canina, que apresenta uma frequência absoluta ( $F_i$ ) de 411 o que corresponde a uma frequência relativa [ $Fr(\%)$ ] de 63%, comparativamente com a espécie felina em que a  $F_i$  é de 241, o que se traduz numa  $Fr(\%)$  de 37%.

**Gráfico 1:** Frequência absoluta e frequência relativa (%) das duas espécies animais acompanhadas.



## 2. Distribuição da casuística por área clínica

A casuística foi distribuída por três áreas principais: medicina preventiva, patologia cirúrgica e patologia médica, bem como pelas duas espécies animais, tal como se pode verificar na **Tabela 1**. A patologia médica corresponde à área com um maior número de casos acompanhados, apresentando uma frequência relativa de 76.8%. Segue-se a patologia cirúrgica (19.5%) e, finalmente, a medicina preventiva (3.7%). A espécie canina apresenta maior representatividade em todas as áreas, com exceção da medicina preventiva onde a espécie felina foi acompanhada com maior frequência.

**Tabela 1:** Distribuição da casuística por área clínica e por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

ÁREA CLÍNICA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Medicina preventiva	11	13	24	3,7
Patologia cirúrgica	87	40	127	19,5
Patologia médica	313	188	501	76,8
<b>Total</b>	411	241	652	100

Esta distribuição é justificada pelas rotações efetuadas durante o período de estágio. Estas incidiram maioritariamente no acompanhamento de casos de medicina interna, quer em internamento quer em consulta, o que é demonstrativo da maior frequência atribuída à patologia médica.

### 3. Distribuição da casuística referente à medicina preventiva

A medicina preventiva é uma especialidade que visa prevenir doenças, promover a saúde e o bem-estar dos animais de estimação e, com isto, aumentar a sua longevidade. Tal como foi referido acima, esta foi a área com que a estagiária teve menos contacto, mas ainda assim foi suficiente para permitir a sua sensibilização quanto à importância destas práticas. No presente relatório, apenas foram contabilizados os atos de desparasitação, identificação eletrónica e vacinação, no entanto, o CHV fornece também acompanhamento nutricional, comportamental e na área da saúde oral.

Na **Tabela 2** é possível observar a distribuição dos diferentes atos de medicina preventiva pelas duas espécies animais acompanhadas. A vacinação representou metade dos casos, com um total de 12 animais contabilizados. Seguiu-se a desparasitação externa (33.3%), depois a colocação de identificação eletrónica (12.5%) e, com o menor número de casos, a desparasitação interna (4.2%).

O reduzido número de casos nesta especialidade médica é justificado pelo facto de o CHV se tratar de um centro de referência, o que faz com que acabe por não ser tão procurado pelo público para este tipo de atos médicos. Para além disso, estes procedimentos são acompanhados maioritariamente na rotação de “consultas”, que foi a rotação com menor carga horária durante o período de estágio da aluna.

**Tabela 2:** Distribuição da casuística na área da medicina preventiva, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>MEDICINA PREVENTIVA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Desparasitação externa	3	5	8	33,3
Desparasitação interna	0	1	1	4,2
Identificação eletrónica	1	2	3	12,5
Vacinação	7	5	12	50,0
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

#### 4. Distribuição da casuística referente à patologia cirúrgica

A patologia cirúrgica compreende todos os procedimentos assistidos e realizados pela estagiária, maioritariamente durante a rotação de “cirurgia”, no decurso dos seis meses de estágio. No total, foram acompanhados 127 casos, os quais permitiram à aluna adquirir uma rotina consistente e integrar-se, de forma ativa, na dinâmica de um bloco operatório.

O CHV é considerado um centro de referência na área da cirurgia pois integra na sua equipa médica o Dr. Carlos Adrega, diplomado pelo Colégio Europeu de Cirurgia Veterinária e com uma larga experiência nas várias especialidades cirúrgicas.

A **Tabela 3** apresenta a distribuição da casuística referente à patologia cirúrgica. Nesta, estão discriminadas as cinco especialidades cirúrgicas com que a aluna teve a possibilidade de contactar. A cirurgia de tecidos moles foi a especialidade com maior representatividade, com 91 casos, que se traduzem em 71.7% da casuística total da área. A espécie canina contou com um maior número de intervenções cirúrgicas (Fip=87) comparativamente com a espécie felina (Fip=40).

**Tabela 3:** Distribuição da casuística na área da patologia cirúrgica, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>PATOLOGIA CIRÚRGICA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Cirurgia de tecidos moles	57	34	91	71,7
Cirurgia minimamente invasiva	2	0	2	1,6
Cirurgia odontológica	11	4	15	11,8
Cirurgia ortopédica	13	2	15	11,8
Neurocirurgia	4	0	4	3,1
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>40</b>	<b>127</b>	<b>100</b>

#### 4.1. Cirurgia de tecidos moles

Tal como mencionado acima, mais de metade dos procedimentos cirúrgicos assistidos pela estagiária fizeram parte da especialidade de cirurgia de tecidos moles. A **Tabela 4** contém a distribuição dos mesmos, por espécie animal.

**Tabela 4:** Distribuição da casuística na especialidade cirúrgica de cirurgia de tecidos moles, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

CIRURGIA DE TECIDOS MOLES	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Ablação de escroto	1	0	1	1,1
Biópsia excisional de nódulo	2	0	2	2,2
Cirurgia de revisão de deiscência de sutura	2	0	2	2,2
Cistotomia	1	0	1	1,1
Colecistectomia	0	1	1	1,1
Colocação de <i>bypass</i> ureteral subcutâneo	0	2	2	2,2
Colocação de dreno torácico	0	2	2	2,2
Colocação de tubo de esofagostomia	5	3	8	8,8
Colocação de tubo de traqueostomia	2	0	2	2,2
Enterectomia e anastomose intestinal	3	0	3	3,3
Enterotomia	4	2	6	6,6
Enucleação	0	2	2	2,2
Esplenectomia total	3	0	3	3,3
Excisão de massa com reconstrução do prepúcio	1	0	1	1,1
Gastrotomia	1	0	1	1,1
Herniorrafia diafragmática	0	1	1	1,1
Herniorrafia perineal	2	0	2	2,2
Laparotomia exploratória	0	1	1	1,1
Lateralização da cartilagem aritenóide	2	0	2	2,2
Mastectomia radical	0	1	1	1,1
Nodulectomia	4	2	6	6,6
Orquiectomia	5	9	14	15,4
Ovariohisterectomia (OVH) eletiva	6	7	13	14,3
Ovariohisterectomia por piómetra	4	0	4	4,4
Pancreatectomia parcial	2	0	2	2,2
Remoção de corpo estranho subcutâneo	1	0	1	1,1
Resolução de estenose nasofaríngea	0	1	1	1,1
Resolução de dilatação e volvo gástrico	3	0	3	3,3
Resolução de otohematoma	1	0	1	1,1
Resolução de prolapso da 3ª pálpebra	1	0	1	1,1
Uretrostomia pré-escrotal	1	0	1	1,1
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>34</b>	<b>91</b>	<b>100</b>

A orquiectomia foi o procedimento acompanhado com maior frequência, com um total de 14 casos (15.4%), dos quais cinco pertenceram à espécie canina e nove à espécie felina. Seguiu-se a OVH eletiva, observada em 13 fêmeas (14.3%). Nesta, também a espécie felina (Fip=7) prevaleceu relativamente à canina (Fip=6).

#### 4.2. Cirurgia minimamente invasiva

A cirurgia minimamente invasiva contribuiu com apenas 1.6% para o total de casos da patologia cirúrgica. Desta fizeram parte duas ovariectomias laparoscópicas realizadas em cadelas.

#### 4.3. Cirurgia odontológica

Os procedimentos cirúrgicos assistidos dentro da área da cirurgia odontológica foram apenas dois: a destartarização e a extração dentária. A destartarização foi realizada em oito pacientes caninos, contribuindo com uma frequência relativa de 53.3%. Já a extração dentária foi observada em três cães e quatro gatos, contando com 46.7% para a casuística total desta especialidade cirúrgica. Na **Tabela 5** resume-se esta distribuição.

**Tabela 5:** Distribuição da casuística na especialidade cirúrgica de cirurgia odontológica, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

CIRURGIA ODONTOLÓGICA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Destartarização	8	0	8	53,3
Extração dentária	3	4	7	46,7
<b>Total</b>	11	4	15	100

#### 4.4. Cirurgia ortopédica

Na área da ortopedia, foram realizadas mais intervenções cirúrgicas em canídeos (Fip=13) do que em felídeos (Fip=2). O procedimento cirúrgico que se destacou, por apresentar um maior número de casos, foi a osteotomia de nivelamento do *plateau* tibial (TPLO), realizado em cinco cães (33.3%). Seguidamente, com uma frequência relativa de 13.3%, encontra-se a osteossíntese do fémur e a osteotomia tripla pélvica (TPO). A **Tabela 6** apresenta a distribuição da casuística nesta especialidade cirúrgica.

**Tabela 6:** Distribuição da casuística na especialidade cirúrgica de cirurgia ortopédica, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>CIRURGIA ORTOPÉDICA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Amputação de membro	1	0	1	6,7
Osteossíntese	Ílio	0	1	6,7
	Fémur	1	1	13,3
	Tíbia	1	0	6,7
Osteotomia corretiva do fémur	1	0	1	6,7
Remoção de implantes de membro	1	0	1	6,7
TPLO	5	0	5	33,3
TPO	2	0	2	13,3
Trocleoplastia em cunha	1	0	1	6,7
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

#### 4.5. Neurocirurgia

A Neurocirurgia compreendeu 3.1% dos casos da patologia cirúrgica, com um total de quatro intervenções, todas elas efetuadas na espécie canina. Dentro desta área, a estagiária teve a oportunidade de assistir a dois procedimentos distintos: hemilaminectomia e *ventral slot*, ambos para resolução de hérnias discais. A **Tabela 7** compreende todos os casos recolhidos.

**Tabela 7:** Distribuição da casuística na especialidade cirúrgica de neurocirurgia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>NEUROCIRURGIA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Hemilaminectomia	3	0	3	75,0
<i>Ventral slot</i>	1	0	1	25,0
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

#### 5. Distribuição da casuística referente à patologia médica

A patologia médica foi a área com maior representatividade no decorrer de todo o estágio curricular, contando com um total de 501 casos. A casuística desta área foi agrupada em 18 especialidades distintas, as quais surgem na **Tabela 8**, por ordem alfabética.

**Tabela 8:** Distribuição da casuística na área da patologia médica, pelas diferentes especialidades e por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>PATOLOGIA MÉDICA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Cardiologia	14	6	20	4,0
Dermatologia	10	3	13	2,6
Doenças infecciosas e parasitárias	13	24	37	7,4
Endocrinologia	18	5	23	4,6
Gastroenterologia e glândulas anexas	35	36	71	14,2
Hematologia	8	0	8	1,6
Imunoalergologia	5	0	5	1,0
Neurologia	29	4	33	6,6
Odontoestomatologia	1	4	5	1,0
Oftalmologia	6	4	10	2,0
Oncologia	34	13	47	9,4
Otorrinolaringologia	16	3	19	3,8
Pneumologia	22	16	38	7,6
Reprodução, ginecologia e andrologia	11	1	12	2,4
Toxicologia	8	0	8	1,6
Traumatologia e doenças musculoesqueléticas	44	11	55	11,0
Urgências médicas	23	14	37	7,4
Uronefrologia	16	44	60	12,0
<b>Total</b>	<b>313</b>	<b>188</b>	<b>501</b>	<b>100</b>

A especialidade com um maior número de casos acompanhados foi a gastroenterologia e estudo de glândulas anexas, com um total de 71 animais, correspondente a 14.2% do universo de casos da patologia médica. A segunda especialidade mais representada foi a uronefrologia, com 60 casos (12%), seguida da traumatologia e doenças músculo-esqueléticas, com um total de 55 casos (11%). A espécie canina teve um maior destaque na especialidade de traumatologia, no entanto, na área de urologia mais de metade dos casos pertenceram a pacientes felinos. Em oposição, as especialidades acompanhadas com menor frequência foram a hematologia e a toxicologia, ambas com oito casos (1.6%) e, com apenas cinco casos (1%), a imunoalergologia e a odontoestomatologia.

## 5.1. Cardiologia

Durante este período de seis meses, a estagiária teve a oportunidade de acompanhar 20 casos da área de cardiologia, que representam 4% da casuística da patologia médica. Nesta área em específico, a equipa do CHV trabalha em conjunto com médicos do Centro de Cardiologia Veterinária do Porto, que fornecem um serviço de ecocardiografia ambulatorio. Esta colaboração permite um diagnóstico mais preciso e precoce, bem como a instituição célere da terapêutica mais adequada a implementar em cada caso.

A **Tabela 9** apresenta a distribuição da casuística desta especialidade, por patologia e por espécie animal. Nesta, é possível verificar que foi acompanhado um maior número de casos da espécie canina (Fip=14), comparativamente com a espécie felina (Fip=6). A doença degenerativa da válvula mitral (DDVM) foi a afeção mais observada dentro desta especialidade, com um total de 5 casos, o que corresponde a uma frequência relativa de 25%. Todos estes casos pertenceram à espécie canina.

**Tabela 9:** Distribuição da casuística na área da cardiologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>CARDIOLOGIA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Cardiomiopatia dilatada	2	0	2	10,0
Cardiomiopatia hipertrófica	0	2	2	10,0
Doença degenerativa da válvula mitral	5	0	5	25,0
Efusão pericárdica	2	0	2	10,0
Estenose aórtica	1	0	1	5,0
Insuficiência cardíaca congestiva	1	1	2	10,0
Insuficiência da válvula mitral	1	0	1	5,0
Insuficiência da válvula tricúspide	1	0	1	5,0
Miocardite	0	1	1	5,0
Persistência do arco aórtico direito	0	1	1	5,0
Tromboembolismo aórtico	1	1	2	10,0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

A DDVM é considerada a doença cardíaca mais comum em cães. Caracteriza-se por uma deformação progressiva da estrutura valvular que acaba por levar à sua incorreta coaptação, ocorrência de regurgitação e consequente hipertrofia excêntrica do átrio e ventrículo esquerdos.<sup>1</sup> Esta ocorre mais frequentemente em machos e em cães de raça

pequena a média, sendo os *Cavalier King Charles Spaniel* uma raça particularmente predisposta e em que a doença se desenvolve a uma idade relativamente precoce, o que demonstra a presença de uma componente hereditária.<sup>2,3</sup>

As linhas orientadoras mais atuais descrevem a existência de quatro estádios para a DDVM. O estádio A refere-se a cães que apresentam elevado risco de desenvolver a doença, mas que no momento não possuem qualquer alteração estrutural. Como tal, não está recomendado qualquer tratamento, mas apenas que sejam efetuadas avaliações regulares.<sup>3</sup> O estádio B subdivide-se em B1 e B2. No subgrupo B1 encontram-se todos os cães assintomáticos cuja regurgitação mitral não é severa o suficiente para requerer tratamento médico. Já do subgrupo B2 fazem parte os animais assintomáticos em que a regurgitação mitral é severa o suficiente para provocar remodelação cardíaca. Estes beneficiam de tratamento com pimobendan, eventualmente inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e uma dieta altamente palatável e com restrição de sódio.<sup>3,4,5</sup> No estádio C encontram-se todos os cães que têm, ou já tiveram em algum momento, sinais clínicos de insuficiência cardíaca. Nos casos agudos, é essencial iniciar furosemida e pimobendan, tentar minimizar a ansiedade associada à dispneia recorrendo a narcóticos como o butorfanol e fornecer oxigénio. De acordo com os sinais clínicos apresentados, pode ser necessário recorrer à dobutamina, ao nitroprussiato sódico, a dilatadores arteriais e/ou IECAs.<sup>3</sup> Nos casos crónicos, pode adicionar-se a espironolactona aos fármacos referidos.<sup>6</sup> Finalmente, o estádio D integra os animais nos quais os sinais clínicos de insuficiência cardíaca são refratários ao tratamento padrão. Nestes, a principal diferença encontra-se no aumento da dose de furosemida ou eventual substituição por torasemida, aumento da dose de pimobendan, administração de sildenafil nos casos complicados por hipertensão pulmonar e, se necessário, utilização de ventilação mecânica.<sup>3,7</sup>

## 5.2.Dermatologia

A especialidade de dermatologia contou com um total de 13 casos, que equivalem a 2,6% da casuística na área da patologia médica. Na **Tabela 10** encontram-se todas as afeções dermatológicas acompanhadas pela aluna. As lacerações cutâneas foram observadas em cinco pacientes (38,5%), todos eles da espécie canina, constituindo a afeção mais frequente dentro desta especialidade. Seguiram-se os abscessos subcutâneos

e a dermatite atópica (DA), ambos representados por dois casos e uma frequência relativa de 15.4%.

**Tabela 10:** Distribuição da casuística na área da dermatologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

DERMATOLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Abcesso subcutâneo	0	2	2	15,4
<i>Calcinose cutis</i>	1	0	1	7,7
Dermatite atópica	2	0	2	15,4
Fasciíte necrosante	1	0	1	7,7
Fleimão	1	0	1	7,7
Laceração cutânea	5	0	5	38,5
Nódulo cutâneo	0	1	1	7,7
<b>Total</b>	10	3	13	100

A DA é uma doença cutânea multifatorial, frequente em cães e que pode ser definida como uma patologia inflamatória e pruriginosa, com predisposição genética e muitas das vezes associada à produção de imunoglobulinas E (IgE) contra alérgenos ambientais.<sup>8,9</sup> Defeitos ao nível da barreira epidérmica permitem uma maior penetração destes alérgenos, com exacerbação da resposta inflamatória. Outros potenciais fatores de agravamento incluem as infeções bacterianas (*Staphylococcus pseudintermedius*), fúngicas (*Malassezia pachydermatis*), fatores psicogénicos e ambientais (humidade).<sup>10</sup>

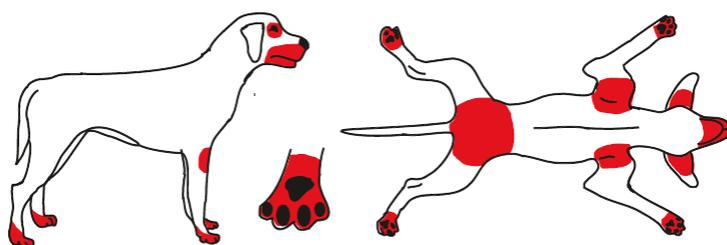
Os sinais clínicos desenvolvem-se, por norma, entre os seis meses e os três anos de idade, com raças como os *terriers*, *retrievers* e cães braquicefálicos mais comumente afetados.<sup>8,10</sup> Frequentemente, estes animais apresentam-se com prurido generalizado, eritema, pápulas, pústulas, crostas, escoriações e alopecia auto-induzida.<sup>10</sup> As regiões mais afetadas incluem as axilas, o abdómen ventral, as extremidades distais, as regiões periocular, perioral e perianal e ainda o pavilhão auricular (**Figura 1**), sendo que cerca de metade destes cães apresentam também otite externa.<sup>8,11</sup>

O diagnóstico é feito com base na história, exame clínico e exclusão dos restantes diagnósticos diferenciais, nomeadamente, alergias alimentares, hipersensibilidade à picada de ectoparasitas, demodicose e sarna.<sup>10</sup>

Existem duas abordagens possíveis: a imunoterapia e a terapia sintomática, sendo que a escolha deverá ser feita tendo em consideração a duração das lesões (agudas ou crônicas) e a presença de prurido, inflamação e infecção.<sup>10</sup> A imunoterapia contra alérgenos específicos permite uma dessensibilização efetiva em cerca de 50-75% dos pacientes com DA, sendo a única opção terapêutica possivelmente curativa.<sup>8,12</sup> No que diz respeito à terapia sintomática, estão disponíveis algumas opções tópicas, que contêm glucocorticóides como o aceponato de hidrocortisona e inibidores da calcineurina como o tacrolimus, que auxiliam na redução da inflamação e prurido.<sup>10</sup> Sistemicamente, estão disponíveis diversas alternativas: os glucocorticóides, que apesar de economicamente acessíveis apresentam uma série de efeitos adversos potencialmente severos; a ciclosporina, considerada altamente eficaz; o oclacitinib, um inibidor seletivo da *Janus Kinase 1* (envolvida na resposta inflamatória) que apresenta rápida ação; o lokivetmab, um anticorpo monoclonal caninizado anti-IL-31, que reduz significativamente o prurido; e ainda vários anti-histamínicos que também atenuam o prurido em animais atópicos.<sup>10</sup>

Devido à grande variedade de apresentações clínicas que a DA apresenta, é essencial que a abordagem terapêutica seja personalizada e adaptada às necessidades individuais de cada paciente.<sup>10</sup> Para que se consiga atingir um resultado clínico satisfatório e proporcionar uma melhor qualidade de vida ao animal, é fulcral estabelecer uma comunicação intensiva e regular com o proprietário.<sup>8</sup>

**Figura 1:** Distribuição comum das lesões e prurido associados à DA. Adaptado.<sup>11</sup>



### 5.3. Doenças infecciosas e parasitárias

As doenças infecciosas e parasitárias constituíram 7.4% de toda a patologia médica, com um total de 37 casos. A **Tabela 11** contém a distribuição desses casos por espécie animal. Apesar desta ser uma das poucas áreas na qual a espécie felina teve maior representatividade, a doença mais frequentemente observada foi a parvovirose canina, com um total de sete casos (18.9%).

**Tabela 11:** Distribuição da casuística das doenças infecciosas e parasitárias, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Calicivirose	0	6	6	16,2
Giardíase	1	1	2	5,4
Leishmaniose	2	0	2	5,4
Leptospirose	3	0	3	8,1
Micoplasmose	0	1	1	2,7
Panleucopénia	0	3	3	8,1
Parvovirose	7	0	7	18,9
Peritonite infecciosa felina	0	2	2	5,4
Rinotraqueíte infecciosa	0	1	1	2,7
Vírus da imunodeficiência felina	0	4	4	10,8
Vírus da leucemia felina	0	6	6	16,2
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>24</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

A parvovirose canina é uma das doenças entéricas mais comuns em todo o mundo, sendo uma causa muito frequente de mortalidade em cachorros.<sup>13</sup> Esta é provocada pelo CPV-2 (abreviatura do agente etiológico, em inglês *Canine Parvovirus type 2*), um vírus que afeta células de divisão rápida ao nível do trato gastrointestinal, medula óssea, tecido linfóide e miócitos cardíacos.<sup>14</sup>

Os cães infetam-se através da exposição oronasal a vômito ou fezes de animais infetados e o vírus apresenta um período de incubação de quatro a catorze dias, no entanto, três dias após a infeção os animais podem desde logo começar a eliminar o vírus nas fezes, mesmo sendo assintomáticos.<sup>13</sup> Cães de qualquer raça e idade podem ser infetados, mas considera-se que raças como os *Doberman Pinschers*, *Rottweilers*, *Pit Bulls*, *Labradores* e *Pastores Alemães* possam ser mais suscetíveis.<sup>15</sup> Também cachorros entre as seis e as dezasseis semanas de idade apresentam um maior risco de infeção pois é nesta fase que os anticorpos maternos começam a decrescer.<sup>16</sup>

O CPV-2 leva a que o revestimento intestinal seja destruído, originando uma má absorção dos nutrientes e favorecendo a translocação entérica de bactérias. Ao nível da medula óssea há também destruição dos precursores dos leucócitos.<sup>13</sup> Por norma, os sinais clínicos mais comuns são a letargia, a inapetência, os vômitos e a diarreia, de aparência mucóide a líquida e hemorrágica.<sup>13</sup> Se não forem tratados atempadamente, estes animais

apresentam elevado risco de desenvolver choque séptico, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e falha multiorgânica que pode conduzir à morte.<sup>13</sup>

O método de diagnóstico mais utilizado na prática clínica é o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). Este apresenta elevada sensibilidade, mas uma especificidade intermédia a baixa quando comparado com a reação em cadeia da polimerase (PCR).<sup>13</sup>

A administração de fluídos por via parentérica é um passo essencial no tratamento destes animais pois permite repor as perdas, manter a hidratação e corrigir os desequilíbrios ácido-base e eletrolíticos que possam existir. Para tal, é fulcral que os fluídos sejam suplementados conforme as necessidades individuais de cada paciente.<sup>13</sup> A utilização de antieméticos como o ondansetron e o maropitant é de grande importância uma vez que estes contribuem para a diminuição das náuseas e vômitos que enquanto presentes acabam por comprometer a restante terapêutica.<sup>15,17</sup> A antibioterapia está também recomendada, sendo alguns dos antibióticos utilizados o metronidazol, a ampicilina e/ou a enrofloxacina.<sup>13</sup> Também a nutrição enteral, através da colocação de uma sonda nasoesofágica, é uma estratégia a adotar na grande maioria dos casos, de forma a promover uma mais rápida cicatrização intestinal.<sup>15</sup> Proporcionar analgesia aos animais que demonstrem um desconforto abdominal mais marcado deve também ser considerado.<sup>16</sup>

A prevenção desta infeção é fundamental e esta passa pela educação dos clientes em relação à necessidade de isolamento dos animais em risco, adoção de estratégias reforçadas de higienização tanto pessoal como dos espaços, mas sobretudo a vacinação cuidadosa e estratégica dos cães.<sup>13</sup> Uma vez que existe um período no qual a imunidade passiva adquirida da progenitora pode interferir com os anticorpos protetores obtidos com a vacinação, esta deverá ser feita às seis semanas de idade e repetida a cada três a quatro semanas até às 16 semanas, utilizando uma vacina atenuada.<sup>13,15</sup>

O prognóstico depende da severidade dos sinais clínicos no momento em que a terapia é iniciada, do tipo de terapêutica implementada, da resposta à mesma e ainda da presença de outras comorbilidades. Tendo todos estes fatores em consideração, a taxa de sobrevivência pode variar entre os 60% e os 90%.<sup>13</sup>

#### 5.4. Endocrinologia

A estagiária teve a oportunidade de acompanhar 23 casos na área da endocrinologia, dos quais 18 pertenceram à espécie canina. As afeções endócrinas mais observadas no decorrer do estágio curricular foram a diabetes *mellitus* e o hipoadrenocorticismo, ambas com uma frequência relativa de 21.7%, equivalente a um total de cinco casos. Isto é confirmado pela **Tabela 12**, que contém a distribuição das várias patologias endócrinas, por espécie animal.

**Tabela 12:** Distribuição da casuística na área da endocrinologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

ENDOCRINOLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Cetoacidose diabética	2	1	3	13,0
Diabetes <i>mellitus</i>	4	1	5	21,7
Hiperadrenocorticismo	4	0	4	17,4
Hiperparatiroidismo	1	0	1	4,3
Hipertiroidismo	0	3	3	13,0
Hipoadrenocorticismo	5	0	5	21,7
Hipotiroidismo	2	0	2	8,7
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

O hipoadrenocorticismo, também designado de doença de Addison, é uma condição endócrina que tipicamente ocorre devido à destruição imunomediada do córtex adrenal. Geralmente, a zona glomerulosa desta glândula (responsável pela produção de mineralocorticóides) e as zonas fasciculada e reticular (onde são produzidos os glucocorticóides) são destruídas a uma taxa semelhante, o que resulta numa perda total da função adrenocortical.<sup>18</sup> Existem, no entanto, animais nos quais se verifica apenas uma deficiente secreção de glucocorticóides e estes são referidos como casos de hipoadrenocorticismo atípico.<sup>18</sup> Esta insuficiência adrenal pode ainda ser provocada por fármacos como o mitotano e o trilostano, utilizados no tratamento do hiperadrenocorticismo, ou pela suspensão abrupta de corticoterapia, sendo nestes casos classificada como iatrogénica.<sup>19</sup>

O défice de mineralocorticóides, como a aldosterona, origina o desenvolvimento de hiponatremia, hipoclorémia e hipercalémia, o que progressivamente provoca hipovolémia, hipotensão e uma menor perfusão dos tecidos.<sup>20</sup> Concomitantemente, a falta

de glucocorticóides origina alterações ao nível do trato gastrointestinal e do estado mental. Comumente estes pacientes apresentam-se em consulta com queixa de inapetência, letargia, anorexia, diminuição do apetite, vômitos e diarreia de ocorrência esporádica.<sup>20</sup> Nos casos mais severos, estes cães podem desenvolver uma crise de insuficiência adrenal aguda, da qual pode resultar choque e colapso circulatório.<sup>18</sup>

Medir a concentração basal de cortisol sérico pode auxiliar no diagnóstico do hipoadrenocorticism, no entanto, o diagnóstico definitivo é apenas conseguido através da realização de um teste de estimulação com hormona adrenocorticotrófica (ACTH).<sup>18,21</sup>

Nos pacientes com crise aguda de insuficiência adrenal, o objetivo da terapêutica passa por corrigir a hipovolémia, a hipotensão, a acidose, a hipercalemia e as arritmias associadas; restabelecer a glicemia e a integridade vascular. Como tal, é prioritário iniciar fluidoterapia.<sup>19</sup> Embora não exista consenso a nível bibliográfico, o lactato de Ringer surge como uma opção por ser mais alcalinizante do que a solução salina, corrigindo de forma mais efetiva a acidose.<sup>18</sup> Está também recomendada a suplementação com glucocorticóides como o fosfato sódico de dexametasona e mineralocorticóides como o pivalato de desoxicorticosterona.<sup>19</sup> Após a estabilização inicial, é necessário ir ajustando os fluídos e monitorizando o eletrocardiograma (ECG) e as concentrações de eletrólitos, mas por norma os pacientes em crise apresentam melhorias em 24 a 48 horas.<sup>18</sup>

A terapia de manutenção para pacientes com insuficiência adrenal consiste na suplementação crónica com corticosteróides. Esta é feita, por norma, recorrendo ao pivalato de desoxicorticosterona e à prednisona.<sup>20</sup> Com tratamento adequado e monitorizações frequentes, o prognóstico é considerado excelente, sendo que a maioria dos cães apresentam uma esperança média de vida normal e acabam por morrer por outras causas.<sup>19,20</sup>

### **5.5. Gastroenterologia e glândulas anexas**

Como referido anteriormente, a gastroenterologia foi a especialidade que contou com um maior número de casos recolhidos durante o período de estágio, compreendendo um total de 71 casos. Estes apresentam uma distribuição relativamente equilibrada pelas espécies canina (Fip=35) e felina (Fip=36).

A **Tabela 13** contém todas as patologias gastrointestinais e das glândulas anexas que foram acompanhadas pela estagiária. De acordo com a distribuição apresentada,

verifica-se que a pancreatite aguda foi a afeção mais frequentemente observada, com um total de 14 casos dos quais 10 pertencem a pacientes felinos. Seguiu-se a gastroenterite e a doença inflamatória intestinal, ambas com oito casos.

**Tabela 13:** Distribuição da casuística na área da gastroenterologia e glândulas anexas, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

GASTROENTEROLOGIA E GL. ANEXAS	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Atrésia anal	0	1	1	1,4
Cirrose hepática	1	0	1	1,4
Colangiohepatite	1	5	6	8,5
Colecistite	1	1	2	2,8
Colelitíase	0	1	1	1,4
Colite	2	0	2	2,8
Dilatação gástrica	2	0	2	2,8
Doença inflamatória intestinal	1	7	8	11,3
Esofagite	0	1	1	1,4
Fecaloma	0	1	1	1,4
Gastrite	2	0	2	2,8
Gastroenterite hemorrágica	4	1	5	7,0
Gastroenterite	5	3	8	11,3
Hepatite aguda	1	0	1	1,4
Ingestão de corpo estranho	7	0	7	9,9
Lipidose hepática	0	3	3	4,2
Megaesofágo	1	1	2	2,8
Mucocele biliar	3	0	3	4,2
Pancreatite aguda	4	10	14	19,7
Triadíte	0	1	1	1,4
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>71</b>	<b>100</b>

A pancreatite é considerada a afeção mais frequente do pâncreas exócrino em cães e gatos e pode ser classificada como aguda ou crónica, embora muitas das vezes esta distinção seja maioritariamente histológica e não necessariamente clínica.<sup>22</sup>

Em gatos, mais de 95% dos casos de pancreatite são idiopáticos e não se verifica predisposição racial, de género ou idade. Muitas das vezes a pancreatite surge acompanhada de outras doenças, nomeadamente diabetes *mellitus*, enteropatias crónicas, lipidose hepática, colangite, nefrite e anemia hemolítica imunomediada.<sup>23</sup>

Nos ácinos pancreáticos existem grânulos de zimogénio que contêm tripsinogénio, precursor inativo da tripsina, a principal protease secretada pelo pâncreas.<sup>24</sup> Apesar de existirem mecanismos de proteção que previnem uma ativação precoce, considera-se que a ativação da tripsina é o evento que desencadeia a pancreatite aguda uma vez que ocorre autodigestão do pâncreas, acompanhada de inflamação severa.<sup>23,24</sup>

Por norma, os sinais clínicos de pancreatite em gatos não são específicos e, em contraste com os cães, são normalmente ligeiros. Estes apresentam-se geralmente com letargia e anorexia, e uma minoria dos casos pode também desenvolver vômitos e demonstrar desconforto abdominal.<sup>22</sup>

O teste enzimático mais sensível e específico para o diagnóstico da pancreatite felina é a imunorreatividade à lipase pancreática sérica (PLI), embora o doseamento da lipase com o substrato *1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester* (DGGR) seja também considerado útil em gatos.<sup>22,25</sup>

O tratamento da pancreatite aguda é maioritariamente de suporte e sintomático, sendo também essencial diagnosticar e tratar outras comorbilidades que possam estar presentes.<sup>23</sup> É fundamental estabelecer a normovolémia destes pacientes através da administração de fluidoterapia endovenosa e monitorizar o débito urinário bem como as concentrações séricas de eletrólitos.<sup>22</sup> Deve também recorrer-se a fármacos antieméticos de forma a reduzir as perdas de fluídos e eletrólitos e minimizar a ocorrência de regurgitação. O maropitant é o antiemético mais frequentemente utilizado em gatos uma vez que também proporciona analgesia visceral e tem ação anti-inflamatória.<sup>23,26</sup> A buprenorfina é frequentemente utilizada, assim como a metadona e o fentanil em casos de dor mais severa.<sup>23</sup> Estimulantes do apetite como a mirtazapina podem também ser uma boa opção uma vez que muitos destes pacientes apresentam inapetência que pode rapidamente conduzir a malnutrição.<sup>23</sup> Em animais que não respondam a estes estimulantes num período de 48 horas, está indicada a alimentação enteral através da colocação de um tubo nasoesofágico ou um tubo de esofagostomia.<sup>23</sup>

Possíveis complicações da pancreatite aguda incluem a SIRS, o choque cardiovascular, a coagulação intravascular disseminada (CID), o tromboembolismo pulmonar e a falha multiorgânica. Especialmente em gatos que apresentem alguma das comorbilidades mencionadas, o prognóstico é considerado reservado a grave.<sup>22,23</sup>

## 5.6.Hematologia

A especialidade de hematologia ocupou apenas 1.6% de toda a patologia médica, com um total de oito casos, todos eles pertencentes à espécie canina. A afeição mais comum foi a anemia hemolítica imunomediada (AHIM), presente em quatro cães. Na **Tabela 14** estão enunciadas todas as patologias hematológicas observadas pela aluna.

*Tabela 14: Distribuição da casuística na área da hematologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].*

HEMATOLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Anemia hemolítica imunomediada	4	0	4	50,0
Coagulação intravascular disseminada	2	0	2	25,0
Trombocitopénia imunomediada	2	0	2	25,0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

A AHIM é uma doença na qual a anemia resulta da rápida destruição dos eritrócitos devido a mecanismos imunomediados. Esta é considerada a causa mais frequente de anemia hemolítica em cães, sendo incomum em gatos.<sup>27</sup> Pode ser classificada como primária, quando anticorpos são direcionados contra antígenos presentes na membrana dos eritrócitos, ou secundária nos casos em que está implicada uma causa subjacente, nomeadamente infeções, processos inflamatórios, neoplasias, fármacos e vacinas.<sup>27,28</sup>

O primeiro requisito para o diagnóstico da AHIM é a presença de anemia, tipicamente moderada a marcada e regenerativa na maioria dos casos.<sup>29</sup> A presença de auto-aglutinação e a identificação de esferócitos num esfregaço sanguíneo são consideradas evidências de hemólise imunomediada, sendo geralmente diagnósticas desta condição.<sup>27</sup> Quando estas não se verificam, o teste realizado com mais frequência é o teste de Coombs direto, embora este não confirme que os anticorpos são direcionados especificamente contra a membrana dos eritrócitos ou que estes sejam a causa da hemólise, existindo por isso falsos positivos.<sup>27,29</sup> Deve ainda implementar-se uma abordagem diagnóstica que permita excluir causas secundárias. Esta inclui a recolha completa do historial de exposição a fármacos, tóxicos e vacinas; um exame de estado geral completo e a realização de um hemograma, painel bioquímico e urinálise. Podem

ainda realizar-se testes específicos para descartar a presença de doenças infecciosas, bem como exames imagiológicos para pesquisa de neoplasias.<sup>27</sup>

A terapêutica deve assentar na prevenção da hemólise, correção da hipóxia tecidual, prevenção do tromboembolismo e fornecimento de cuidados de suporte baseados em cada caso individual.<sup>27</sup> Os glucocorticoides são considerados o tratamento de primeira linha no controlo da hemólise. Geralmente, recorre-se à prednisolona e, em alguns casos, pode ser necessário eleger um segundo imunossupressor por não se verificar resposta ou porque a dose necessária para controlo da doença está a causar efeitos adversos inaceitáveis.<sup>30</sup> Os fármacos de segunda linha incluem a azatioprina, a ciclosporina e o micofenolato de mofetil.<sup>28,30</sup> Animais com casos agudos de AHIM e um hematócrito inferior a 15%, beneficiam de uma transfusão sanguínea idealmente com concentrado de eritrócitos, de forma a atenuar a hipóxia dos tecidos e as complicações associadas a esta.<sup>27</sup> A maioria destes pacientes encontram-se num estado hipercoagulável, sendo essencial a prevenção de complicações tromboembólicas recorrendo a fármacos como a heparina, a aspirina e o clopidogrel.<sup>27,30</sup> É também fulcral que seja feita a identificação e o tratamento da causa subjacente nos casos secundários, bem como a deteção rápida de possíveis complicações associadas à terapia imunossupressora.<sup>27</sup>

### **5.7.Imunoalergologia**

A imunoalergologia constituiu, tal como a odontoestomatologia, a menor fatia em todo o universo da casos da patologia médica, com uma frequência relativa de apenas 1%. Para além disso, todos os casos desta especialidade pertenceram novamente à espécie canina (Fip=5). A **Tabela 15** contém a distribuição desses cinco casos pelas diversas afeções.

**Tabela 15:** Distribuição da caústica na área da imunologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>IMUNOALERGOLOGIA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Febre de origem indeterminada	1	0	1	20,0
Febre familiar dos <i>Shar-Pei</i>	1	0	1	20,0
Lupus eritematoso discóide	2	0	2	40,0
Reação anafilática	1	0	1	20,0
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>100</b>

A classificação atualmente utilizada para o lúpus eritematoso cutâneo consiste numa adaptação da proposta feita por *Gilliam-Sontheimer* para a doença humana. Nesta, as lesões cutâneas que apresentam o padrão histopatológico característico do lúpus eritematoso são posteriormente categorizadas nas várias variantes: vesicular, esfoliativa, discóide e mucocutânea.<sup>31</sup> O lúpus eritematoso discóide (LED) subdivide-se ainda na forma clássica/facial e na forma generalizada.<sup>32</sup>

O LED afeta tipicamente cães adultos, sendo que a idade média na forma clássica são os sete anos e na forma generalizada são os nove anos.<sup>31,32</sup> Na forma clássica, as lesões cutâneas mais comuns são o eritema, a despigmentação e a descamação que tendem a evoluir para erosão e ulceração, com atrofia e alteração da conformação do plano nasal e, em alguns casos, da porção dorso-proximal do focinho.<sup>31</sup> A forma generalizada caracteriza-se pelo aparecimento de placas discóides multifocais, com despigmentação, presença de uma margem eritematosa, descamação e alopecia central. Estas predominam no pescoço, dorso e porções laterais do tórax.<sup>33</sup>

O diagnóstico do LED baseia-se na história, apresentação clínica e achados histopatológicos.<sup>32</sup> Para tal, é essencial que sejam recolhidas múltiplas biópsias a partir das margens ativas das lesões de forma a encontrar o padrão típico, que é de uma dermatite linfocítica, com degeneração vacuolar e apoptose dos queratinócitos basais e espessamento da membrana basal.<sup>31,32</sup>

A terapêutica tópica com tacrolimus e a combinação de uma tetraciclina com niacinamida são consideradas opções eficazes na forma clássica do LED canino.<sup>31,34</sup> Na forma generalizada, as lesões cutâneas melhoram significativamente com a implementação de um curto período de glucocorticóide oral associado à ciclosporina. Está

também demonstrado que a hidroxicloroquina oral em conjunto com a aplicação tópica de tacrolimus auxilia na remissão das lesões no LED generalizado.<sup>31,34</sup> Em ambas as formas da doença, recomenda-se evitar a exposição solar e utilizar fotoproteção.<sup>32</sup>

### 5.8. Neurologia

Na **Tabela 16** encontram-se detalhadas todas as patologias neurológicas acompanhadas pela aluna. No total, foram 33 casos que correspondem a 6.6% de toda a casuística relativa à patologia médica. A afeção neurológica mais frequentemente diagnosticada foi a hérnia discal, com um total de 15 casos que equivalem a uma frequência relativa de 45.4% dentro desta especialidade. A sua elevada casuística deve-se ao facto de o CHV possuir serviço de tomografia axial computadorizada (TAC), utilizada no diagnóstico de hérnias discais quer de pacientes internos quer de animais que são referenciados por parte de outras clínicas ou hospitais que não apresentam este equipamento. O único caso de convulsões reflexas audiogénicas felinas suscitou grande interesse por parte da aluna, pelo que a afeção será desenvolvida a seguir.

**Tabela 16:** Distribuição da casuística na área da neurologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

NEUROLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Acidente vascular cerebral	1	1	2	6,1
Atofia cerebelar	1	0	1	3,0
Convulsões reflexas audiogénicas	0	1	1	3,0
Discoespondilite	5	0	5	15,2
Embolismo fibrocartilágneo	0	1	1	3,0
Epilepsia idiopática	1	0	1	3,0
Hérnias discais	Cervical	0	4	12,1
	Torácica	4	4	12,1
	Lombar	7	7	21,2
Meningoencefalite granulomatosa	2	0	2	6,1
Poliradiculoneurite	1	1	2	6,1
Síndrome da cauda equina	1	0	1	3,0
Síndrome de <i>Horner</i>	1	0	1	3,0
Síndrome vestibular	1	0	1	3,0
<b>Total</b>	29	4	33	100

As convulsões reflexas definem-se como convulsões que ocorrem imediatamente após um estímulo específico e identificável, seja este visual, auditivo ou tátil.<sup>35</sup> As convulsões reflexas audiogénicas felinas consistem numa condição na qual foram identificados três padrões convulsivos distintos: os espasmos mioclónicos, as convulsões tónico-clónicas generalizadas e as crises de ausência. Na maioria destes pacientes, as convulsões tónico-clónicas generalizadas são precedidas de espasmos mioclónicos.<sup>36</sup>

Por se tratar de uma patologia que afeta maioritariamente animais geriátricos, com a idade média a rondar os 15 anos, é comum que sejam detetadas doenças concomitantes. Verificaram-se dificuldades auditivas ou até mesmo surdez num elevado número de animais, com base em relatos feitos pelos tutores.<sup>36</sup> Pensa-se que a perda auditiva ocorra apenas com sons de baixa frequência, mantendo os felinos a sua capacidade de detetar frequências ultrassónicas, as quais precipitam a ocorrência dos comportamentos convulsivos.<sup>36</sup>

O tratamento com levetiracetam resulta num melhor controlo das convulsões comparativamente com o fenobarbital.<sup>37</sup> Está também demonstrado que, embora a doença permaneça relativamente não progressiva, em animais que sofrem desta condição por um período superior a dois anos se verifica um declínio gradual do estado de saúde.<sup>36</sup>

### 5.9. Odontoestomatologia

Como já foi mencionado, esta especialidade contribuiu com apenas 1% do total de casos da patologia médica. A **Tabela 17** contém as três afeções pertencentes a esta área que foram acompanhadas pela estagiária. Nesta, é possível verificar que se observaram mais casos na espécie felina (Fip=4) do que na canina (Fip=1) e que a gengivo-estomatite crónica felina (GECF) foi a patologia mais frequente, com uma frequência relativa de 60%.

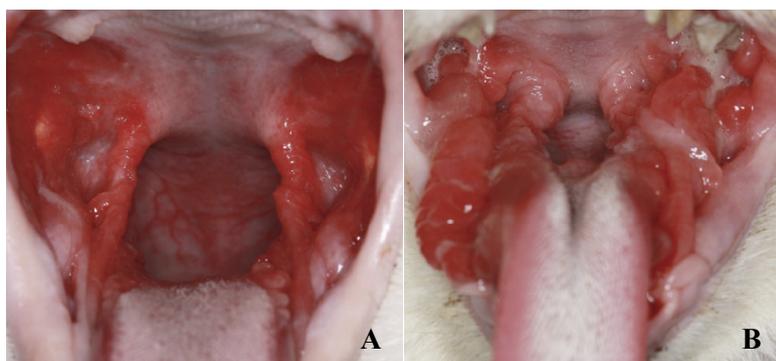
**Tabela 17:** Distribuição da casuística na área da odontoestomatologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>ODONTOESTOMATOLOGIA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Gengivo-estomatite crónica felina	0	3	3	60,0
Hiperplasia gengival	1	0	1	20,0
Úlcera indolente	0	1	1	20,0
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>100</b>

A GEFCF consiste numa inflamação severa da mucosa oral, que afeta principalmente a porção lateral dos arcos glossopalatinos e que clinicamente pode ter uma apresentação ulcerativa e/ou proliferativa (**Figura 2**).<sup>38</sup> A sua etiologia permanece incerta, no entanto, esta parece surgir como uma resposta imunitária perante uma estimulação antigénica crónica. Pensa-se que nesta resposta possam estar implicados agentes virais como o calicivírus felino (FCV), o herpesvírus felino (FHV-1), o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o vírus da leucemia felina (FeLV).<sup>39</sup> Considera-se também um fator contribuinte importante a permanência em ambientes que gerem ansiedade, particularmente locais com múltiplos gatos, que favorecem as reinfeções cíclicas devido à exposição contínua a portadores crónicos.<sup>40</sup> Está ainda provada a existência de correlação entre a GEFCF e a presença de periodontite generalizada e avançada, a existência abundante de bactérias gram-negativas e anaeróbias e a ocorrência de esofagite.<sup>39</sup>

Uma vez que o tratamento médico por si só não apresenta resultados favoráveis a longo prazo, a extração dentária parcial (dos dentes pré-molares e molares) ou completa é considerada o tratamento de eleição.<sup>39,41</sup> Em ambas as opções de tratamento é requerida analgesia, que geralmente inclui a utilização de opióides como a buprenorfina e, em complemento, gabapentina. A prednisolona pode também estar indicada nalguns casos para controlar a inflamação, assim como a ciclosporina devido aos seus efeitos imunossuppressores.<sup>39</sup> O interferon ómega recombinante felino pode ser outra opção devido à sua atividade antiviral.<sup>38</sup> Os resultados variam de acordo com a terapêutica implementada e dependem também de um componente individual. Existem gatos que atingem remissão, outros que melhoram substancialmente a sua condição e outros em que praticamente não são detetadas melhorias.<sup>39</sup>

**Figura 2:** Apresentação ulcerativa (A) e proliferativa (B) da GEFCF. Adaptado.<sup>39</sup>



### 5.10. Oftalmologia

A especialidade de oftalmologia ocupou apenas 2% de toda a casuística referente à patologia médica, com um total de 10 casos. Este número reduzido, comparativamente com aquilo que seria de esperar num hospital veterinário, deve-se ao facto de não existir nenhum especialista nesta área no CHV. Como tal, a maioria dos casos mais complexos são referenciados para a Clínica Veterinária de Serralves, no Porto, onde são recebidos pelo especialista Dr. Pedro Cunha. A **Tabela 18** contém as várias patologias oftalmológicas que a estagiária teve a oportunidade de acompanhar, por espécie animal. O glaucoma, apesar de ter surgido apenas num paciente canino, foi a afeção que suscitou maior interesse à aluna, pelo que será desenvolvido a seguir.

**Tabela 18:** Distribuição da casuística na área da oftalmologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

OFTALMOLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Descolamento de retina	0	1	1	10,0
<i>Entropion</i>	1	0	1	10,0
Glaucoma	1	0	1	10,0
Hifema	1	0	1	10,0
<i>Phthisis bulbi</i>	0	2	2	20,0
Quemose	0	1	1	10,0
Úlcera da córnea	3	0	3	30,0
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

O glaucoma ocorre devido a um aumento significativo da pressão intraocular (PIO) e muitas das vezes resulta na degeneração do nervo ótico e em cegueira irreversível.<sup>42</sup> Apresenta uma maior prevalência em cães comparativamente com os gatos, espécie na qual este é tipicamente secundário. Já nos cães é fulcral que seja feita a distinção entre glaucoma primário e secundário.<sup>42,43</sup>

O glaucoma primário é hereditário em algumas raças, tende a surgir em animais de meia-idade e muitas das vezes começa por afetar um olho antes do outro. Pode causar hiperémia conjuntival, midríase e edema da córnea.<sup>43</sup> No glaucoma secundário pode ser possível encontrar luxação do cristalino, hifema, miose, espessamento da íris, bem como outros sinais de trauma, inflamação ou doença sistémica.<sup>43,44</sup>

Tanto a terapêutica médica como a cirúrgica visam diminuir a PIO através da redução da produção do humor aquoso, aumento da sua drenagem ou uma combinação de ambos.<sup>42</sup> A solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida a 2% pode ser utilizada individualmente ou em combinação com a solução de maleato de timolol a 0.5%, tanto no tratamento do glaucoma primário como secundário.<sup>43,45</sup> Nos cães com glaucoma primário, é ainda possível combinar os fármacos mencionados com a solução oftálmica latanoprost a 0.005%.<sup>43</sup> Nos casos em que não se verifica resposta ao tratamento tópico, pode considerar-se proceder a uma paracentese da câmara anterior ou iniciar manitol por via endovenosa, de forma a evitar a perda permanente de visão.<sup>43</sup>

Cirurgicamente, estão disponíveis procedimentos ciclodestrutivos que visam reduzir a formação de humor aquoso através da destruição do epitélio do corpo ciliar. Em oftalmologia veterinária, é frequente recorrer-se à ciclofotocoagulação, acedendo ao corpo ciliar endoscopicamente e procedendo à ablação com laser díodo.<sup>42</sup> Existem também procedimentos de filtração que se baseiam na colocação de gonioimplantes, os quais permitem a drenagem do humor aquoso da câmara anterior para outro espaço anatómico (como o espaço subconjuntival ou o seio frontal).<sup>42,46</sup> Apesar das inúmeras abordagens existentes, o glaucoma continua a não ter cura e, como tal, nos casos em que se verifica cegueira e dor persistente deve optar-se por um procedimento que proporcione um maior conforto ao paciente, como é o caso da enucleação.<sup>42</sup>

### **5.11. Oncologia**

A oncologia representou 9.4% da casuística total na área da patologia médica, com um total de 47 casos. Destes, 34 pertenceram à espécie canina e 13 à espécie felina. Trata-se de uma área que tem bastante peso na casuística do CHV, pelo facto de existir um especialista, o Dr. Hugo Gregório. Os casos acompanhados pela estagiária englobam não só animais recém-diagnosticados como também pacientes referenciados para sessões de quimioterapia e estadiamento da neoplasia. Na **Tabela 19** encontra-se a distribuição de todas as neoplasias que a aluna teve a oportunidade de acompanhar, por espécie animal. Verifica-se que o hemangiossarcoma foi a neoplasia observada com maior frequência, tendo sido diagnosticada em sete pacientes caninos.

**Tabela 19:** Distribuição da casuística na área da oncologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

ONCOLOGIA		Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Carcinoma	Mamário	2	1	3	6,4
	Pulmonar	1	0	1	2,1
	Escrotal	1	0	1	2,1
Carcinoma das células escamosas		3	2	5	10,6
Carcinoma das células transicionais da bexiga		1	0	1	2,1
Hemangiossarcoma		7	0	7	14,9
Insulinoma		2	0	2	4,3
Leucemia		0	2	2	4,3
Linfoma	Gástrico	0	1	1	2,1
	Intestinal	1	4	5	10,6
	Mediastínico	0	2	2	4,3
Lipoma		1	0	1	2,1
Mastocitoma		2	0	2	4,3
Melanoma		3	0	3	6,4
Mesotelioma		1	1	2	4,3
Mixoma		1	0	1	2,1
Neoplasia indeterminada	Mediastínica	1	0	1	2,1
	Perianal	1	0	1	2,1
	Tronco encefálico	1	0	1	2,1
	Nasal	2	0	2	4,3
Osteossarcoma		1	0	1	2,1
Quemodectoma		1	0	1	2,1
Sarcoma		1	0	1	2,1
<b>Total</b>		<b>34</b>	<b>13</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

O hemangiossarcoma é uma neoplasia maligna que tem origem nos precursores das células endoteliais que derivam da medula óssea.<sup>47</sup> É mais frequente em cães do que nas restantes espécies domésticas e afeta, por norma, animais mais velhos, sendo a idade média os dez anos. Ocorre sobretudo em machos e raças como os Pastores Alemães, *Golden Retrievers* e Labradores parecem ser mais predispostas.<sup>47,48</sup> O baço, o coração, a pele/tecido subcutâneo e o fígado são as localizações mais frequentes do tumor primário. A metastização dá-se geralmente numa fase inicial, sendo o fígado, o omento e os pulmões os locais mais frequentemente reportados.<sup>48</sup>

É comum os animais se apresentarem por fraqueza aguda, letargia e colapso. Nos casos em que há rotura do tumor e hemorragia interna os cães apresentam-se com sinais

de colapso circulatório devido à hipovolêmia. Quando o tumor se localiza no coração pode ocorrer tamponamento e/ou insuficiência cardíaca congestiva direita e nos animais com hemangiossarcoma esplênico é comum encontrar distensão abdominal secundária ao crescimento do tumor ou hemoabdômen devido à sua ruptura.<sup>48</sup> Nas situações em que a neoplasia é dérmica ou subcutânea os cães apresentam normalmente uma massa visível, sobretudo ao nível do abdômen ventral, região inguinal e/ou conjuntiva.<sup>48</sup> Quando este tem localização intramuscular as principais queixas são a contusão e inchaço do membro posterior, sendo que este ocorre com maior frequência no bíceps femoral e no quadríceps.<sup>47,48</sup>

O exame de diagnóstico preferencial para o hemangiossarcoma é a histopatologia, no entanto, em algumas situações a citologia pode ser diagnóstica.<sup>48</sup> É comum fazer-se um diagnóstico presuntivo com base na história e achados do exame físico, no entanto, deve proceder-se a um estadiamento completo do tumor. Este deve incluir um hemograma, análises bioquímicas de sangue, urinálise, três projeções radiográficas do tórax, ecografia abdominal e, quando necessário e disponível, ecocardiografia, TAC ou ressonância magnética (RM). O estadiamento é essencial para estabelecer um prognóstico e instituir a terapêutica mais adequada.<sup>48</sup>

As alterações hematológicas mais frequentemente detetadas em pacientes com hemangiossarcoma visceral são a anemia, normalmente regenerativa e com a presença de esquistócitos, acantócitos e eritrócitos nucleados no esfregaço sanguíneo; trombocitopenia e ainda leucocitose com neutrofilia.<sup>48,49</sup> Um elevado número de animais apresenta ainda parâmetros consistentes com a presença de CID, pelo que quando esta é detetada com início agudo e sem uma causa primária aparente, o hemangiossarcoma deve constar na lista de diagnósticos diferenciais.<sup>47,50</sup>

O tratamento preferencial é cirúrgico.<sup>48</sup> No entanto, uma vez que as taxas de sobrevivência após cirurgia são bastante baixas, recomenda-se iniciar quimioterapia adjuvante no pós-cirúrgico de hemangiossarcomas não cutâneos, recorrendo a protocolos que têm por base a doxorrubicina.<sup>48,51</sup> Encontram-se ainda referidas outras opções de tratamento, nomeadamente, a radioterapia, a imunoterapia e terapias alternativas.<sup>48</sup>

O hemangiossarcoma continua a ser uma das neoplasias com comportamento biológico mais agressivo em animais de companhia devido ao seu rápido crescimento e elevado potencial metastático.<sup>48</sup> O prognóstico varia de acordo com a localização e

estadio do tumor, no entanto, sabe-se que os hemangiossarcomas cutâneos apresentam um prognóstico mais favorável, com tempos médios de sobrevivência superiores.<sup>48,52</sup>

## 5.12. Otorrinolaringologia

A especialidade de otorrinolaringologia contou com um total de 19 casos, os quais se refletem numa frequência relativa de 3.8% dentro de toda a patologia médica. Foram observados mais casos na espécie canina (Fip=16) do que na felina (Fip=3) e a otite média foi a afeção mais comumente observada, com uma frequência relativa de 31.6%. A **Tabela 20** contém as afeções recolhidas no âmbito desta especialidade, por espécie animal. A paralisia laríngea, diagnosticada em dois cães, foi a patologia que despertou maior curiosidade à aluna, pelo que será resumidamente descrita a seguir.

**Tabela 20:** Distribuição da casuística na área da otorrinolaringologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>OTORRINOLARINGOLOGIA</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Epistáxis de origem desconhecida	1	0	1	5,3
Otite externa	3	0	3	15,8
Otite média	6	0	6	31,6
Otohematoma	1	0	1	5,3
Paralisia laríngea	2	0	2	10,5
Pólipo auricular	0	1	1	5,3
Pólipo nasofaríngeo	0	2	2	10,5
Presença de pragana no canal auditivo externo	2	0	2	10,5
Sialoadenite da glândula zigomática	1	0	1	5,3
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

A paralisia laríngea consiste num distúrbio respiratório no qual há uma falha no movimento das cartilagens aritenóides durante o ciclo respiratório. A ausência de abdução, unilateral ou bilateral, das aritenóides durante a inspiração leva a um aumento da resistência ao fluxo de ar e desenvolvimento de sinais clínicos.<sup>53</sup> Esta condição afeta sobretudo cães mais velhos e maioritariamente de raças grandes a gigantes.<sup>54</sup>

A forma congénita desta paralisia está descrita em diversas raças, nomeadamente os *Bouvier* de Flandres, os *Husky* Siberianos e os Malamutes do Alasca.<sup>54</sup> A forma adquirida desta condição está sobretudo associada a lesões ao nível do nervo laríngeo

recorrente ou dos músculos intrínsecos da laringe, sendo que na maioria dos casos a etiologia permanece desconhecida.<sup>54</sup> Recentemente propôs-se que estes cães com paralisia laríngea idiopática possam na realidade apresentar uma polineuropatia progressiva generalizada uma vez que muitos acabam por também desenvolver sinais neurológicos sistêmicos, nomeadamente défices motores dos membros posteriores. Neste último caso, verifica-se uma marcada predisposição no Labrador, *Golden Retriever*, São Bernardo, Terra-Nova, *Setter* Irlandês e *Spaniel* Bretão.<sup>54,55</sup>

Estes cães apresentam-se por norma com estridor inspiratório, resultante do fluxo de ar turbulento na passagem das pregas vocais que se encontram fixas.<sup>53</sup> Uma das principais queixas é também a intolerância ao exercício físico, sendo que alguns animais também desenvolvem disфонia, tosse e engasgos.<sup>54</sup> Nos casos de obstrução mais severa, os pacientes podem apresentar-se cianóticos e desenvolver síncope. Os sinais clínicos tendem a ser exacerbados pelo exercício, calor, excitação, situações de ansiedade e presença de outras patologias respiratórias concomitantes.<sup>53</sup>

O diagnóstico definitivo é feito geralmente através de um exame laríngeo realizado sob anestesia ligeira e que permite também descartar outras anomalias laríngeas.<sup>54</sup> Para além deste, é também importante a realização de um exame físico completo, um exame ortopédico e neurológico, a elaboração de um painel de análises que inclua a avaliação da função tiroideia e ainda radiografias torácicas que vão permitir excluir a ocorrência de pneumonia aspirativa, situação de elevado risco nestes pacientes.<sup>54</sup>

O tratamento conservador desta patologia é considerado insuficiente a longo prazo, no entanto, passa por tentar melhorar a qualidade de vida destes animais através de alterações ambientais, redução do exercício diário, reeducação dos proprietários, perda de peso e, eventualmente, administração de anti-inflamatórios com o intuito de minimizar o edema laríngeo e melhorar a ventilação.<sup>54</sup> Estão descritas várias técnicas cirúrgicas para a resolução desta condição, sendo a lateralização aritenóide unilateral a mais frequentemente realizada.<sup>54,56</sup>

Fatores como a presença de pneumonia aspirativa pré-operatória, disfunção esofágica, sinais neurológicos generalizados, realização de traqueostomia temporária e deteção de neoplasia concomitante encontram-se associados a um maior risco de desenvolvimento de complicações.<sup>54</sup>

### 5.13. Pneumologia

Com um total de 38 casos, equivalentes a 7.6% da casuística na área da patologia médica, encontra-se a especialidade de pneumologia. Dentro desta, a afeção mais frequentemente diagnosticada foi a efusão pleural (18.4%). Esta verificou-se em cinco pacientes felinos e dois pacientes caninos. Apesar disto, os quatro casos de cães diagnosticados com colapso traqueal originaram particular interesse à aluna, pelo que esta foi a patologia desenvolvida. A **Tabela 21** resume a distribuição das várias patologias pertencentes a esta área, pelas duas espécies animais.

**Tabela 21:** Distribuição da casuística na área da pneumologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

PNEUMOLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Asma felina	0	3	3	7,9
Colapso traqueal	4	0	4	10,5
Contusão pulmonar	2	3	5	13,2
Edema pulmonar	0	3	3	7,9
Efusão pleural	2	5	7	18,4
Enfisema subcutâneo	1	0	1	2,6
Hemorragia pulmonar	1	0	1	2,6
Pneumonia	2	0	2	5,3
Pneumonia aspirativa	2	0	2	5,3
Pneumotórax	4	2	6	15,8
Síndrome respiratório braquicefálico	4	0	4	10,5
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>16</b>	<b>38</b>	<b>100</b>

O colapso traqueal é uma causa frequente de tosse em cães e ocorre devido a uma menor rigidez da cartilagem traqueal, que resulta num achatamento dorsoventral dos anéis traqueais. Este colapso tanto pode dar-se ao nível da traqueia cervical como intratorácica.<sup>57</sup> Nos casos em que também há envolvimento dos brônquios principais, a afeção toma a designação de traqueobroncomalácia.<sup>57</sup>

A causa desta condição é desconhecida, no entanto, são considerados fatores de risco a compressão extrínseca, inflamação crónica, alteração das fibras elásticas da membrana dorsal da traqueia e ligamentos anulares, presença de substâncias irritantes para as vias aéreas, infeções respiratórias, paralisia laríngea, obesidade e intubação endotraqueal.<sup>57</sup>

Este colapso surge com maior recorrência em animais de meia-idade a idosos e de raça miniatura a pequena, nomeadamente *Yorkshire terrier*, Lulu da Pomerânia, *Pug*, *Poodle* miniatura, *Bichon Maltês* e *Chihuahua*.<sup>57,58</sup> Estes apresentam-se geralmente com tosse e, em alguns casos, queixa de taquipneia, intolerância ao exercício físico e esforço respiratório. Nos casos mais graves, em que ocorre obstrução das vias aéreas, podem desenvolver cianose e síncope.<sup>57,58</sup>

É extremamente importante identificar a localização e a severidade do colapso de forma a poder avaliar a sua progressão.<sup>57</sup> Idealmente, isto é conseguido com recurso à traqueoscopia. Posteriormente, deve proceder-se à classificação do colapso com base na redução do diâmetro luminal. Assim sendo, o Grau 1 corresponde a uma redução de 25%, o Grau 2 traduz-se numa redução de 50%, o Grau 3 equivale a uma redução de 75% e, finalmente, no Grau 4 há uma redução do lúmen de 90 a 100%, que corresponde a obstrução ou, em alguns casos, formação de um duplo lúmen que faz com que a traqueia adquira forma de W.<sup>57,59</sup>

O tratamento desta condição varia de acordo com a severidade dos sinais clínicos, mas por norma é necessário colocar o animal num ambiente fresco, pouco húmido, reduzir fatores de ansiedade e iniciar estratégias de perda de peso em cães obesos.<sup>57</sup> Animais em esforço respiratório podem ser colocados numa jaula de oxigénio e pode recorrer-se à acepromazina e ao butorfanol para proporcionar alguma sedação e simultaneamente suprimir a tosse. Os agentes antitússicos permitem reduzir a irritação crónica e controlar a tosse e são frequentemente a única terapia utilizada nas situações de colapso da traqueia cervical.<sup>57,58</sup> Em animais que apresentem inflamação das vias aéreas pode fazer-se terapia de curta duração recorrendo a glucocorticóides.<sup>57</sup> Quando se verifica o colapso das vias aéreas inferiores, está indicada a utilização de broncodilatadores como as metilxantinas.<sup>58</sup>

Nos casos em que não é possível controlar a sintomatologia medicamente, deve recorrer-se ao tratamento cirúrgico.<sup>57</sup> Quando o colapso traqueal é cervical pode optar-se pela colocação de anéis extraluminais. Já nos casos em que ocorre ao nível da traqueia intratorácica deve proceder-se à colocação de *stents* intraluminais. Estão reportados bons resultados com ambas as técnicas, embora estejam também descritas algumas complicações, nomeadamente a ocorrência de traqueíte bacteriana; migração, fratura ou deformação dos *stents*; perfuração da traqueia durante o procedimento cirúrgico; ou mesmo o desenvolvimento de tecido de granulação que acaba por levar a obstrução.<sup>57,60</sup>

#### 5.14. Reprodução, ginecologia e andrologia

A especialidade de reprodução, ginecologia e andrologia contribuiu com apenas 2.4% para a casuística referente à patologia médica. Nesta, verificou-se uma disparidade significativa na distribuição dos casos pelas duas espécies animais, tendo-se observado apenas um caso na espécie felina e 11 na espécie canina. Na **Tabela 22** encontra-se a distribuição destes 12 casos pelas diferentes patologias. A piómetra foi a afeção mais frequentemente observada, sendo que as piómetras fechadas (41.7%) prevaleceram relativamente às abertas (33.3%).

**Tabela 22:** Distribuição da casuística na área da reprodução, ginecologia e andrologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

REPRODUÇÃO, GINECOLOGIA E ANDROLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Hiperplasia Benigna da Próstata	1	0	1	8,3
Piómetra	Aberta	1	4	33,3
	Fechada	0	5	41,7
Prostatite	1	0	1	8,3
Pseudogestação	1	0	1	8,3
<b>Total</b>	11	1	12	100

A piómetra é uma patologia comum em cadelas e gatas inteiras e caracteriza-se pela acumulação de um exsudado inflamatório no lúmen uterino, associada a uma série de manifestações clínicas.<sup>61</sup> Fêmeas de meia-idade a idosas são mais frequentemente afetadas, sendo que as que são submetidas a tratamentos exógenos com hormonas esteróides apresentam um maior risco.<sup>61</sup> Também a presença de hiperplasia quística do endométrio parece aumentar a suscetibilidade do útero a infeções, no entanto, as duas patologias podem ocorrer separadamente.<sup>61,62</sup>

Por norma, esta ocorre durante a fase lútea, na qual há libertação de progesterona que vai estimular o crescimento e proliferação das glândulas do endométrio, aumentar a secreção das mesmas, promover o encerramento do cérvix e suprimir as contrações do miométrio, criando um ambiente propício ao crescimento bacteriano.<sup>61</sup> O microrganismo mais frequentemente isolado é a *Escherichia coli*, no entanto, pode estar envolvida mais do que uma bactéria.<sup>63</sup>

A piómetra pode ser fechada ou aberta, de acordo com a posição do cérvix, surgindo neste último caso acompanhada de um corrimento vaginal mucopurulento a hemorrágico.<sup>64</sup> Febre, letargia, taquicardia e taquipneia são também alguns dos sinais apresentados aquando da libertação de endotoxinas na corrente sanguínea. Nos casos mais severos, os animais podem desenvolver choque, CID e SIRS, o que torna esta patologia uma urgência médica que requer cuidados veterinários imediatos.<sup>61</sup>

No que respeita ao diagnóstico, a ecografia apresenta a vantagem face à radiografia de permitir detetar fluido intrauterino mesmo que o útero apresente dimensões consideradas normais.<sup>61</sup> Consideram-se diagnósticos diferenciais de piómetra a mucómetra, a hidrómetra e a hemómetra, no entanto, estes estão associados a uma resposta inflamatória muito menos pronunciada.<sup>62</sup>

O tratamento mais efetivo é a OVH pois é o único que permite remover a fonte de infeção e prevenir recorrências. Nesses casos, o prognóstico é bom e a taxa de mortalidade é baixa.<sup>61,64</sup> No entanto, em animais jovens, sem patologias concomitantes e que apresentem o cérvix aberto, pode considerar-se o tratamento médico. Neste caso, os pacientes devem ser estabilizados com fluídos endovenosos e aos que apresentem um quadro mais reservado deve ser administrado um antibiótico de largo espectro, de forma a prevenir os efeitos da bacterémia e sepsis.<sup>61</sup> Deve ainda utilizar-se prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) ou o seu análogo sintético cloprostenol, uma vez que têm efeito luteolítico e estimulam a contração do miométrio. Outras opções terapêuticas incluem os agonistas da dopamina como a cabergolina ou os bloqueadores dos recetores da progesterona como a aglepristona.<sup>61,65</sup> Nos casos em que a terapêutica médica é instituída com sucesso, recomenda-se que as fêmeas procriem no estro seguinte, de forma a prevenir recorrências.<sup>61</sup>

### **5.15. Toxicologia**

A toxicologia foi uma das áreas com menor representatividade em toda a patologia médica, com apenas oito casos e todos eles pertencentes à espécie canina. A situação de toxicidade por contacto com lagarta processionária do pinheiro foi observada em três cães, apresentando a maior frequência relativa (37.5%). Seguiu-se a ingestão de chocolate, que representou 25% dos casos dentro desta especialidade. Na **Tabela 23**

encontram-se enumeradas as várias intoxicações acompanhadas pela estagiária, por espécie animal.

**Tabela 23:** Distribuição da casuística na área da toxicologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

TOXICOLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Anti-inflamatório não esteroide	1	0	1	12,5
Chocolate	2	0	2	25,0
Metaldeído	1	0	1	12,5
Paracetamol	1	0	1	12,5
Processionária	3	0	3	37,5
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

A intoxicação por contacto com *Thaumetopoea pityocampa*, vulgarmente designada de lagarta processionária do pinheiro, pode provocar reações alérgicas severas tanto no ser humano como nos animais constituindo, por isso, um perigo de saúde pública.<sup>66</sup> As cerdas deste inseto induzem irritação mecânica e a libertação de, pelo menos, sete alérgenos irritantes dos quais se destaca a taumatopoina. A toxicidade presente nestas cerdas pode desencadear reações alérgicas locais ao nível da boca, pele e olhos ou, em alguns casos, reações sistémicas.<sup>67</sup> O mais frequente é que os cães se apresentem com ptialismo e lesões ao nível da língua, nomeadamente edema, ulceração, lesões vesiculares, alteração na cor e, nos casos mais severos, pode haver necrose da mesma (**Figura 3**).<sup>67</sup> Os sinais oculares estão descritos como menos frequentes e incluem blefarospasmo, conjuntivite, edema ou ulceração da córnea.<sup>68</sup> Alguns animais desenvolvem ainda sinais sistémicos, apresentando vômitos, dispneia, hipovolémia e diarreia.<sup>67</sup>

O tratamento inclui a lavagem da boca com solução de bicarbonato de sódio diluída em solução salina e, quando necessário, lavagem dos olhos com recurso a uma solução de limpeza. Para além disso, devem utilizar-se corticosteróides de ação rápida como a dexametasona ou a metilprednisolona, podendo associar-se fármacos anti-histamínicos.<sup>67</sup>

Um fator importante a ter em consideração é o tempo que decorre entre o contacto e a primeira lavagem oral. Esta irá contribuir para a remoção das cerdas, inativação das

toxinas e redução da inflamação local.<sup>67</sup> Encontra-se descrito que uma fração de tempo inferior a seis horas está diretamente correlacionada com uma menor progressão das lesões necróticas na língua e, portanto, melhores resultados.<sup>67</sup> A taxa de sobrevivência é elevada e, regra geral, o período de hospitalização é curto. Existem, no entanto, casos em que a necrose leva à perda parcial da língua.<sup>67</sup>

*Figura 3: Situação de necrose da língua após contacto com lagarta processionária do pinheiro. Arquivo pessoal.*



#### **5.16. Traumatologia e doenças músculo-esqueléticas**

Com um total de 55 casos e uma grande diversidade de afeções, encontra-se a especialidade de traumatologia e doenças músculo-esqueléticas. Esta ocupou 11% dos casos da patologia médica e foi maioritariamente representada pela espécie canina (Fip=44). A rotura do ligamento cruzado cranial (LCCr) foi a afeção mais recorrente dentro desta especialidade, com uma frequência relativa de 12.7%, que se traduz em sete cães afetados. A **Tabela 24** contém a distribuição da casuística desta especialidade, por espécie animal.

**Tabela 24:** Distribuição da casuística na área da traumatologia e doenças músculo-esqueléticas, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

TRAUMATOLOGIA E DOENÇAS MÚSCULO-ESQUELÉTICAS		Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)	
	Artrite séptica	1	0	1	1,8	
	Avulsão da cauda	1	0	1	1,8	
	Avulsão da crista da tibia	1	0	1	1,8	
	Displasia da anca	1	0	1	1,8	
Fratura	Coluna	1	1	2	3,6	
	Costelas	1	0	1	1,8	
	Fémur	1	1	2	3,6	
	Fíbula	0	1	1	1,8	
	Ílio	1	1	2	3,6	
	Ísquio	0	1	1	1,8	
	Metacarpos	1	1	2	3,6	
	Rádio	5	0	5	9,1	
	Tibia	2	0	2	3,6	
	Tibio-társica	0	1	1	1,8	
	Ulna	5	0	5	9,1	
		Hemoabdómen	4	1	5	9,1
		Hérnia peritoneo-pericárdica	1	0	1	1,8
Luxação	Cotovelo	1	0	1	1,8	
	Coxo-femoral	1	0	1	1,8	
	Rótula	2	0	2	3,6	
	Sacro-ilíaca	1	2	3	5,5	
	Tornozelo	0	1	1	1,8	
	Miosite dos músculos mastigatórios	2	0	2	3,6	
	Osteomielite	1	0	1	1,8	
	Osteopatia craniomandibular	1	0	1	1,8	
	Poliartrite	1	0	1	1,8	
	Rotura de ligamento cruzado cranial	7	0	7	12,7	
	Rotura de tendão	1	0	1	1,8	
<b>Total</b>		<b>44</b>	<b>11</b>	<b>55</b>	<b>100</b>	

A rotura do LCCr é uma das causas mais comuns de claudicação do membro pélvico em cães, sendo considerada uma das condições ortopédicas mais frequentes na medicina veterinária.<sup>69,70</sup> Este ligamento desempenha um papel fulcral na estabilidade e biomecânica da articulação do joelho e quando rotura ocorre translação cranial da tibia relativamente aos cêndilos distais do fémur e subsequente osteoartrite.<sup>70</sup>

Embora estejam descritos casos em que a rotura do LCCr ocorre devido a trauma, está também demonstrado que esta pode surgir espontaneamente durante a carga fisiológica devido a alterações degenerativas que afetam a articulação. Estas diminuem progressivamente a elasticidade e resistência mecânica do ligamento, tornando-o mais suscetível às tensões diárias.<sup>70</sup>

Esta condição é muito frequente em cães de grande porte e/ou com excesso de peso uma vez que nestes animais a articulação do joelho é submetida a maiores tensões, o que favorece o processo de degradação.<sup>70</sup> Apesar disto, esta pode também verificar-se em raças de pequeno porte e está muitas das vezes associada à luxação patelar que origina instabilidade tibial.<sup>71</sup>

Estes pacientes devem ser submetidos a um exame ortopédico cuidadoso, que recorre frequentemente a sedação. Um dos testes base que sugere instabilidade do joelho é o teste da gaveta. Neste, cria-se uma translação cranio-caudal da tibia, mantendo-se o fémur estável. Por norma, qualquer movimento de translação num animal adulto é considerado anormal.<sup>72</sup> O teste de compressão tibial é outro teste que permite verificar comprometimentos ao nível do LCCr. Sempre que há suspeita de patologias ao nível deste ligamento deve ainda realizar-se um exame radiográfico. Pode ainda recorrer-se à artroscopia por ser uma técnica minimamente invasiva e que fornece uma avaliação completa da articulação. Modalidades não invasivas como a ressonância magnética e a ecografia também têm vindo a ser utilizadas em cães com claudicação associada a rotura do ligamento.<sup>72</sup>

Existem duas opções terapêuticas: tratamento conservativo ou tratamento cirúrgico, sendo que a decisão varia de acordo com a experiência do cirurgião; peso, idade e nível de atividade do animal; estabilidade da articulação; severidade dos sinais clínicos; presença de doenças concomitantes e ainda motivos financeiros.<sup>69,70</sup> O tratamento conservativo poderá ser efetivo em cães de pequeno porte e/ou com rotura parcial do ligamento. No entanto, a cirurgia é considerada o tratamento de eleição uma vez que só esta permite corrigir a instabilidade, restaurar a função articular e retardar o aparecimento de osteoartrite.<sup>70</sup>

A osteotomia de nivelamento do *plateau* tibial (TPLO) é atualmente o procedimento cirúrgico de eleição na grande maioria dos casos.<sup>73</sup> Isto deve-se ao facto de apresentar resultados clínicos excecionais, ser aplicável a cães de todos os portes e não

apresentar as limitações encontradas noutras técnicas cirúrgicas, nomeadamente o avanço da tuberosidade tibial e a sutura extracapsular de estabilização lateral.<sup>69,73</sup> A TPLO visa neutralizar o deslizamento tíbio-femoral que ocorre após rotura do LCCr. Isto é conseguido através da realização de uma osteotomia radial, centrada na eminência intercondilar da tibia, e subsequente rotação do *plateau* tibial de forma a reduzir o seu ângulo.<sup>69</sup>

Independentemente da opção terapêutica, a implementação de um protocolo de reabilitação é altamente recomendada nestes pacientes dado que ajuda no maneo da dor, na recuperação da amplitude de movimento, no fortalecimento peri-articular e muscular e ainda na correção de eventuais défices proprioceptivos.<sup>70</sup>

### 5.17. Urgências médicas

No decorrer do estágio curricular foram acompanhados 37 casos referentes à especialidade de urgências médicas, como se observa através da análise da **Tabela 25**. Nesta, é possível verificar que a espécie canina surgiu em maior número (Fip=23) comparativamente com a espécie felina (Fip=14), e que o atropelamento constituiu a principal causa de internamento, com um total de 14 animais politraumatizados (37.8%). No entanto, o golpe de calor foi a urgência que suscitou maior interesse à aluna.

**Tabela 25:** Distribuição da casuística na área das urgências médicas, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

URGÊNCIAS MÉDICAS	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Choque séptico	1	0	1	2,7
Golpe de calor	3	0	3	8,1
Hérnia diafragmática	0	4	4	10,8
Lesão por mordedura	2	1	3	8,1
Peritonite biliar	1	0	1	2,7
Peritonite séptica	3	1	4	10,8
Politraumatizado decorrente de atropelamento	12	2	14	37,8
Politraumatizado decorrente de queda em altura	0	6	6	16,2
Septicémia	1	0	1	2,7
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>14</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

O golpe de calor resulta de uma falha nos mecanismos de dissipação de calor durante a exposição a ambientes quentes ou durante exercício físico acentuado e caracteriza-se pela presença de uma temperatura interna superior a 41°C.<sup>74</sup> Trata-se, por definição, de uma forma de hipertermia que surge associada a uma resposta inflamatória sistêmica e que progride para uma síndrome de falência multiorgânica na qual predomina a encefalopatia.<sup>75</sup> Os gatos raramente desenvolvem golpes de calor.<sup>76</sup>

Numa fase inicial, há a libertação de interleucinas 1 e 6 pelos músculos, bem como o aumento das endotoxinas a partir do trato gastrointestinal.<sup>75</sup> Consequentemente, há uma ativação excessiva de leucócitos e células endoteliais, com libertação de citocinas pró-inflamatórias. Os animais acabam por desenvolver um estado de hipercoagulabilidade, com lesão tecidual progressiva e disfunção de múltiplos órgãos.<sup>76</sup> Embora todos os sistemas corporais possam estar envolvidos, por norma, os mais frequentemente afetados são os sistemas respiratório, cardiovascular, renal, gastrointestinal, nervoso e ainda os mecanismos de coagulação.<sup>76</sup>

O diagnóstico desta condição não deve basear-se apenas na presença de hipertermia e anomalias neurológicas, mas sim na história, sinais clínicos e resultados laboratoriais.<sup>77</sup> Os sinais clínicos mais comuns incluem colapso agudo, taquipneia, choque, hemorragias espontâneas (nomeadamente hematemese e hematoquézia), alterações do estado mental e convulsões.<sup>77</sup>

Nestas situações, é imperativo proceder ao arrefecimento do paciente, estando descritas diversas metodologias. Estas devem ser descontinuadas assim que o animal atinge uma temperatura retal de 39.4°C.<sup>76</sup> Deve também iniciar-se oxigenoterapia e fluidoterapia endovenosa. Nos casos em que esta última não for suficiente para restabelecer uma perfusão e pressão arterial normais, pode considerar-se a administração de colóides ou agentes vasopressores como a dopamina.<sup>77</sup> Em caso de hipoglicemia, deve administrar-se em *bolus* 0.25 a 0.5 g/kg de dextrose e, nos pacientes com edema cerebral deve recorrer-se ao manitol.<sup>76</sup> Pode também ser necessária a estabilização dos distúrbios de coagulação através da administração de plasma fresco congelado e anticoagulantes.<sup>77</sup> Para controlo da ulceração gástrica, pode utilizar-se sucralfato e antagonistas dos recetores H2 como a famotidina.<sup>76</sup> Nos casos mais severos, em que há presença de diarreia sanguinolenta e possibilidade de sepsis, deve ainda iniciar-se antibioterapia de largo espectro.<sup>76,77</sup>

O prognóstico depende do estado de saúde prévio do animal e ainda do grau e duração do insulto térmico.<sup>76</sup> Golpes de calor severos encontram-se associados a taxas de mortalidade de 40 a 50%.<sup>77</sup>

### 5.18. Uronefrologia

A especialidade de uronefrologia foi a segunda mais frequente em toda a patologia médica, com um total de 60 casos. Foi também a especialidade na qual foi acompanhado um maior número de gatos, mais precisamente 44. A **Tabela 26** contém a análise estatística da casuística nesta especialidade. Nesta, é possível verificar que a doença renal crónica foi a patologia mais frequentemente diagnosticada, com quase metade dos casos (48.3%). A ureterolitíase foi a segunda afeção mais observada (15%) e também a que será brevemente descrita pela aluna a seguir.

**Tabela 26:** Distribuição da casuística na área da uronefrologia, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

URONEFROLOGIA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Cistite	1	2	3	5,0
Doença do trato urinário inferior felino	0	3	3	5,0
Glomerulonefrite	1	0	1	1,7
Infeção do trato urinário	4	3	7	11,7
Doença renal crónica	10	19	29	48,3
Nefrolitíase	0	2	2	3,3
Pielectasia	0	2	2	3,3
Pielonefrite	0	4	4	6,7
Ureterolitíase	0	9	9	15,0
<b>Total</b>	16	44	60	100

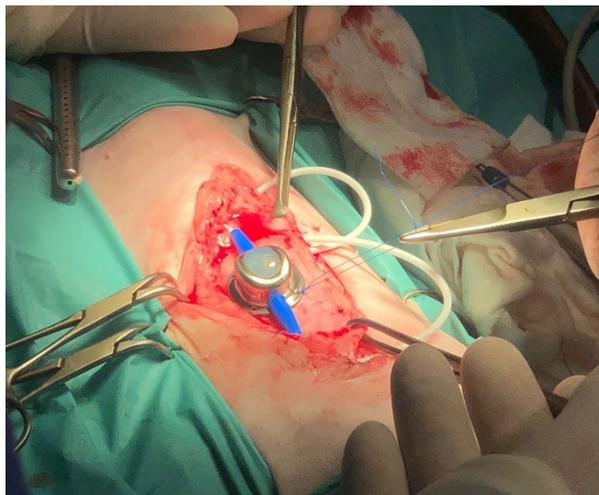
A ureterolitíase constitui uma condição comum nos pequenos animais, cada vez mais reconhecida graças ao recurso a exames imagiológicos de alta qualidade.<sup>78</sup> Uma intervenção atempada nestes casos é essencial dado que as obstruções completas levam a um aumento de pressão ao nível da pélvis renal, com diminuição do fluxo sanguíneo e da taxa de filtração glomerular e, eventualmente, perda funcional do rim.<sup>79</sup>

Nos gatos, predominam os ureterólitos de oxalato de cálcio, cuja dissolução está contraindicada. Para além disso, as intervenções cirúrgicas tradicionais encontram-se

associadas a uma taxa relativamente elevada de complicações pós-operatórias.<sup>78</sup> Isto levou a que se desenvolvessem alternativas como a colocação de *stents* ureterais ou de um bypass ureteral subcutâneo (SUB), ambas com melhores resultados peri-operatórios.<sup>80,81</sup>

Apesar da colocação de *stents* ureterais em gatos permitir uma decompressão renal imediata e redução do risco de estenose ureteral, estão descritos casos de recorrência da obstrução e migração dos *stents*. Por este motivo, este procedimento encontra-se reservado sobretudo para cães. Em gatos a colocação do dispositivo SUB demonstrou ser mais efetiva (**Figura 4**).<sup>78</sup> Este dispositivo consiste num cateter de nefrostomia e outro de cistostomia, conectados por um portal metálico que é colocado subcutaneamente, funcionando como um ureter artificial.<sup>78,81</sup>

**Figura 4:** Colocação de um SUB num paciente felino com ureterolitíase. Arquivo pessoal.



## 6. Exames complementares de diagnóstico

Durante os seis meses de estágio curricular foram delegadas inúmeras tarefas à estagiária, de forma a que esta se sentisse como parte integrante da equipa. Inicialmente, muitas destas tarefas consistiram em prestar auxílio durante a realização de exames complementares de diagnóstico e, numa fase posterior, realização de alguns deles de forma autónoma. No entanto, por se tratarem de procedimentos realizados com grande frequência na rotina hospitalar, estes não foram contabilizados com rigor. A única exceção foram os exames de diagnóstico imagiológico, que a aluna conseguiu registar durante as suas rotações de “imagiologia” e que estão enumerados na **Tabela 27**.

**Tabela 27:** Distribuição da casuística no que refere aos meios de diagnóstico imagiológicos, por espécie animal. [Fip - frequência absoluta por espécie animal; Fi - frequência absoluta; Fr(%) - frequência relativa em percentagem].

<b>MEIOS DE DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO</b>	<b>Fip Canídeos</b>	<b>Fip Felídeos</b>	<b>Fi</b>	<b>Fr (%)</b>
Colonoscopia	1	0	1	0,7
Ecocardiografia	14	10	24	17,3
Ecografia	23	20	43	30,9
Endoscopia	3	1	4	2,9
Laringoscopia	1	0	1	0,7
Radiografia	17	11	28	20,1
Rinoscopia	1	0	1	0,7
Tomografia axial computadorizada	32	4	36	25,9
Vídeo-otoscopia	1	0	1	0,7
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>46</b>	<b>139</b>	<b>100</b>

## **II. Monografia: Abordagem diagnóstica e terapêutica ao insulinoma canino**

### **1. Introdução**

O insulinoma foi descrito pela primeira vez no cão em 1935, sendo que nas décadas seguintes surgiram inúmeras publicações na literatura veterinária a abordar esta neoplasia.<sup>82,83</sup> Trata-se de um tumor neuroendócrino pouco comum, já relatado em humanos, cães, gatos e furões.<sup>84</sup> As células neoplásicas têm a capacidade de produzir e secretar insulina, induzindo uma grande variedade de sinais clínicos resultantes da hipoglicemia.<sup>83</sup> O diagnóstico e o tratamento desta neoplasia são considerados desafiantes e o prognóstico, embora variável, tende a ser reservado.<sup>84</sup> Esta monografia pretende resumir os conceitos atualmente disponíveis acerca desta condição.

### **2. Anatomofisiologia do pâncreas canino**

#### **2.1. Anatomia pancreática**

O pâncreas é uma glândula alongada, de superfície nodular e margens irregulares localizada na região cranial e lateral direita do abdômen.<sup>85</sup> Este é constituído por dois lobos, o direito e o esquerdo, os quais se unem no corpo do pâncreas formando um ângulo de aproximadamente 45 graus.<sup>85</sup> O lobo direito é a porção do pâncreas de mais fácil acessibilidade, sendo exposto através da retração do duodeno descendente. Este lobo está contido no mesoduodeno e relaciona-se anatomicamente com o duodeno proximal. Já o lobo esquerdo está contido no omento maior, encontra-se intimamente associado ao piloro e curvatura maior do estômago e é exposto através da retração cranioventral do omento e do estômago.<sup>85,86</sup>

O pâncreas contém um sistema de ductos através dos quais as secreções pancreáticas são drenadas para o duodeno e cuja anatomia varia entre espécies e inclusive pode apresentar diferenças dentro da mesma espécie.<sup>86</sup> Na maioria dos cães, este é constituído pelo ducto pancreático acessório que desemboca na papila duodenal menor, e pelo ducto pancreático que termina na papila duodenal maior, adjacente ao ducto colédoco.<sup>85</sup> O ducto pancreático acessório é o maior ducto excretor no cão. Em oposição, o ducto pancreático é menor e pode estar ausente em alguns animais.<sup>87</sup>

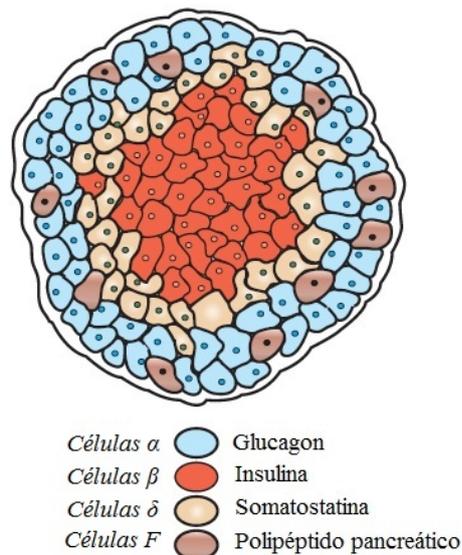
Os principais vasos responsáveis pelo suprimento sanguíneo deste órgão são as artérias esplênica e hepática, ambas ramos da artéria celíaca.<sup>86</sup> A artéria esplênica fornece

vascularização ao lobo esquerdo do pâncreas e a artéria hepática ao corpo do pâncreas e porção proximal do lobo direito, a partir da sua ramificação em artéria pancreaticoduodenal cranial.<sup>86</sup> O fornecimento sanguíneo da porção distal do lobo direito é feito pela artéria pancreaticoduodenal caudal, ramo da artéria mesentérica cranial.<sup>86</sup> A veia pancreaticoduodenal caudal, satélite da artéria com o mesmo nome, é a principal veia a drenar o lobo pancreático direito.<sup>85</sup> Já a drenagem venosa do corpo pancreático e do lobo esquerdo é feita maioritariamente pela veia esplénica.<sup>87</sup>

A inervação do pâncreas está a cargo do sistema nervoso entérico e ramos do nervo vago. A libertação das secreções pancreáticas é regulada pelo sistema nervoso autónomo, sendo estimulada pelo sistema nervoso parassimpático.<sup>86</sup>

Histologicamente, o pâncreas é constituído por lóbulos que se encontram rodeados por septos de tecido conjuntivo que contêm vasos sanguíneos, linfáticos, ductos e nervos.<sup>86</sup> Estes lóbulos são compostos por dois tipos de tecido glandular: exócrino e endócrino. A maior porção do tecido pancreático é a exócrina, a qual é formada por células acinares responsáveis pela síntese de enzimas digestivas. A porção endócrina, designada de ilhotas de Langerhans, inclui quatro tipos distintos de células secretoras, tal como ilustra a **Figura 5**.<sup>86</sup>

**Figura 5:** Disposição dos quatro tipos de células secretoras que compõe as ilhotas de Langerhans. Adaptado.<sup>88</sup>



As células beta ( $\beta$ ) são as que estão presentes em maior número e são responsáveis pela produção de insulina; as células alfa ( $\alpha$ ) produzem glucagon; as células delta ( $\delta$ )

produzem somatostatina e as células F produzem polipéptido pancreático. Embora estas hormonas apresentem funções distintas, todas elas estão envolvidas no controlo do metabolismo.<sup>88</sup>

## **2.2. Fisiologia pancreática**

As células acinares e as ilhotas de Langerhans, as duas unidades funcionais do pâncreas, regulam dois processos fisiológicos fundamentais: a digestão e o metabolismo da glucose.<sup>86</sup>

### **2.2.1. Pâncreas exócrino**

O pâncreas exócrino é responsável pela secreção e libertação de enzimas digestivas, bicarbonato e fator intrínseco para o duodeno proximal, os quais são fundamentais na digestão de proteínas, lípidos e polissacarídeos.<sup>89</sup> Algumas destas enzimas são secretadas sob a forma de moléculas intactas, nomeadamente a  $\alpha$ -amilase e a lipase, no entanto, outras surgem como precursores inativos, designados zimogénios.<sup>86</sup> O facto destas enzimas proteolíticas e fosfolipolíticas serem armazenadas e secretadas como zimogénios inativos impede que ocorra auto-digestão pancreática.<sup>86</sup> Assim, a ativação destes zimogénios, como o tripsinogénio, ocorre apenas quando estes atingem o duodeno. Aqui, os enterócitos produzem enteropeptidase que é responsável por clivar o péptido de ativação do tripsinogénio. Desta clivagem resulta a tripsina ativa. A tripsina, por sua vez, é responsável por clivar os péptidos de ativação de outros zimogénios, produzindo outras enzimas ativas, nomeadamente a quimiotripsina, a elastase, a carboxipeptidase e a fosfolipase.<sup>86,89</sup> Este processo de auto-digestão é também travado pela produção, a partir das células acinares, de um inibidor da secreção de tripsina. Este inibidor previne que ocorra uma ativação precoce dos zimogénios pancreáticos.<sup>86</sup>

A secreção pancreática pode ocorrer como resultado de diferentes estímulos.<sup>86</sup> A observação e o cheiro dos alimentos induzem uma resposta vagal, responsável pelo fluxo de secreção pancreática, durante uma fase que toma a designação de “fase cefálica”.<sup>90</sup> Posteriormente, a presença física de alimentos ao nível do estômago origina um reflexo vagal que estimula também a secreção pancreática, durante a “fase gástrica”.<sup>90</sup> A terceira fase, designada de “fase intestinal”, envolve estímulos endócrinos e neuronais sendo, portanto, a mais intensa.<sup>90</sup> Esta fase inicia aquando do movimento dos alimentos

parcialmente digeridos e ácido gástrico para o duodeno proximal. Neste, as células da mucosa libertam secretina, a qual origina a libertação de um fluído rico em bicarbonato; e colecistoquinina, que estimula a secreção das enzimas digestivas.<sup>90</sup> À medida que o alimento é digerido e absorvido e que o ácido é neutralizado, os estímulos que induzem a secreção pancreática vão cessando e passa a ser produzida apenas uma taxa basal de secreções exócrinas.<sup>86</sup>

### **2.2.2. Pâncreas endócrino**

Em condições fisiológicas, a glucose funciona como combustível metabólico para as células, sendo necessário um fornecimento contínuo. Este é conseguido através da manutenção de uma concentração sérica de glucose dentro ou acima da faixa fisiológica.<sup>83</sup>

A glucose é proveniente de três fontes distintas: absorção intestinal, após digestão dos hidratos de carbono; glicogenólise, em que ocorre a decomposição do glicogénio hepático armazenado; e gluconeogénese, na qual a glucose é formada a partir de precursores como o lactato, os aminoácidos e o glicerol.<sup>91</sup>

As células das ilhotas de Langerhans regulam o metabolismo da glucose, sobretudo através da secreção de insulina e glucagon.<sup>86</sup> Assim sendo, um bom funcionamento do pâncreas endócrino é essencial para a manutenção da homeostase da glucose e prevenção de situações de hipoglicemia/hiperglicemia.<sup>83</sup>

#### **2.2.2.1. Insulina**

A insulina é uma proteína formada por duas cadeias distintas, A e B, com 21 e 30 aminoácidos, respetivamente. Esta é metabolizada sobretudo pelo fígado e rins e apresenta uma semi-vida de cerca de 10 minutos.<sup>88</sup> O controlo da sua secreção é feito maioritariamente em função da concentração de glucose no sangue. Uma elevada concentração sérica de glucose, estimula a síntese e libertação de insulina pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas.<sup>88</sup> O mecanismo de ação e efeitos metabólicos desta hormona serão descritos de forma mais pormenorizada a seguir.

#### **2.2.2.2. Glucagon**

O glucagon é um polipéptido constituído por uma cadeia simples com 29 aminoácidos. Para além de ser produzido no pâncreas, também no estômago e no intestino

delgado ocorre a síntese de moléculas semelhantes. A sua metabolização é feita maioritariamente ao nível do fígado e rins e apresenta uma semi-vida de cerca de cinco minutos.<sup>88</sup> O principal fator que regula a sua secreção é a concentração plasmática de glucose, no entanto, a sua ação fisiológica é oposta à da insulina. Uma baixa concentração de glucose estimula a síntese e a libertação de glucagon, o qual leva à diminuição da síntese de glicogénio, aumento da glicogenólise e da gluconeogénese. Isto culmina num aumento da concentração sérica de glucose.<sup>88</sup>

#### **2.2.2.3. Somatostatina**

A somatostatina é um péptido de 14 aminoácidos que, para além das ilhotas de Langerhans, é produzido no cérebro e no trato gastrointestinal. O seu metabolismo ocorre principalmente no fígado e rins e tem uma semi-vida de cerca de cinco minutos.<sup>88</sup> Esta hormona pancreática inibe o processo digestivo, reduzindo a motilidade e a atividade secretora ao nível do trato gastrointestinal. Isto deve-se ao facto de uma das suas funções fisiológicas ser a regulação das células endócrinas do pâncreas. A somatostatina inibe a secreção de todas as células das ilhotas de Langerhans, sendo a secreção de glucagon mais afetada do que a de insulina.<sup>88</sup>

#### **2.2.2.4. Polipéptido pancreático**

O polipéptido pancreático contém 36 aminoácidos e é secretado unicamente pelo pâncreas. Os seus efeitos verificam-se exclusivamente ao nível do trato gastrointestinal, onde se associa ao aumento da motilidade intestinal e ao esvaziamento gástrico. As suas ações incluem também a inibição quer da secreção de enzimas pancreáticas quer da contração da vesícula biliar.<sup>88</sup>

#### **2.2.3. Síntese, regulação e efeitos metabólicos da insulina**

Como referido anteriormente, a concentração sérica de glucose é o principal fator regulador da secreção de insulina, funcionando este controlo através de um sistema de feedback positivo.<sup>92</sup> O corpo exhibe mecanismos complexos que garantem uma secreção de insulina basal entre refeições e um aumento da sua secreção após a ingestão de alimentos, uma vez que a disponibilidade desta hormona é crucial para um normal metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas.<sup>92</sup>

A síntese de insulina inicia-se no retículo endoplasmático rugoso com a formação de um polipéptido linear designado pré-pró-insulina que, posteriormente, é convertido em pró-insulina após remoção de um fragmento peptídico.<sup>88</sup> A pró-insulina é depois transportada para o aparelho de golgi onde é processada em insulina e ocorre a remoção de um outro péptido, designado péptido C de conexão. A insulina e o péptido C são armazenados em grânulos e libertados por exocitose, em resposta a estímulos apropriados.<sup>88,92</sup>

A glucose é uma molécula polar, não sendo possível a sua difusão através das membranas celulares. Como tal, o seu transporte é facilitado por um conjunto de proteínas denominadas GLUT, das quais a GLUT-4 é considerada o principal transportador responsivo à insulina. Este é encontrado de forma quase exclusiva no tecido muscular e adiposo, uma vez que em tecidos como o cérebro, fígado, rim e trato intestinal a captação de glucose é independente da insulina.<sup>92</sup> No caso das células  $\beta$  do pâncreas, a glucose é transportada através da proteína transportadora GLUT-2.<sup>93</sup> Já no meio intracelular, esta é fosforilada pela enzima glucoquinase e há produção de piruvato e adenosina trifosfato (ATP). O aumento do ATP origina o fecho dos canais de potássio, a despolarização da membrana celular e a abertura dos canais de cálcio. É o aumento do cálcio citosólico que desencadeia a libertação de insulina.<sup>92</sup>

Para que a insulina seja capaz de exercer os seus efeitos, esta necessita de se ligar a recetores que estão presentes na membrana plasmática das células. Estes recetores são proteínas tetraméricas constituídas por duas subunidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$ .<sup>92</sup> Quando a insulina se liga às subunidades  $\alpha$ , é desencadeada a atividade tirosina quinase das subunidades  $\beta$ , que ativam assim a sua função catalítica. Isto leva a que um conjunto de proteínas designadas “substratos do recetor de insulina” sejam fosforiladas pelo recetor, podendo interatuar com uma rede complexa de moléculas intracelulares e desempenhar o seu papel chave como mediadores da via de sinalização da insulina.<sup>92</sup>

As ações metabólicas da insulina assentam na diminuição da concentração sanguínea de glucose, ácidos gordos e aminoácidos e conversão destes compostos nas suas formas de armazenamento: glicogénio, triglicérideos e proteínas, respetivamente.<sup>88</sup> No que respeita o metabolismo dos hidratos de carbono, verifica-se que a insulina facilita a utilização da glucose através do processo de glicólise; promove a produção de glicogénio no fígado e músculo esquelético; diminui a glicogenólise e a gluconeogénese

hepática.<sup>88</sup> No tecido adiposo, esta é responsável pela síntese de triglicerídeos através da diminuição da lipólise e estimulação da lipogênese.<sup>88</sup> Por fim, no que toca ao metabolismo proteico, esta apresenta a capacidade de promover a captação de aminoácidos pelos tecidos, induz a síntese de proteínas e inibe a sua degradação.<sup>88</sup>

#### **2.2.4. Manutenção da normoglicemia**

Num animal clinicamente saudável, a normoglicemia (concentração sérica de glucose entre 60 mg/dL e 110 mg/dL) é mantida através de um equilíbrio entre a hormona hipoglicemiante, insulina, e as hormonas hiperglicemiantes: glucagon, epinefrina, norepinefrina, cortisol e hormona do crescimento (GH).<sup>91</sup> Também a autorregulação hepática desempenha um papel chave na manutenção dos níveis sanguíneos de glucose dentro da faixa fisiológica.<sup>91</sup>

A energia obtida de forma exógena, através da ingestão de alimentos, fornece combustível suficiente para quatro a oito horas de metabolismo celular. Após este período, este combustível é derivado de fontes endógenas e o fígado é considerado a principal fonte de glucose, através dos processos de glicogenólise e gluconeogénese.<sup>83</sup> Inicialmente, a glucose é obtida a partir do glicogénio hepático armazenado, pelo processo de glicogenólise e, à medida que as reservas de glicogénio se vão esgotando a produção de glucose passa a ser assegurada pela gluconeogénese.<sup>83</sup> Em situações de jejum, também o rim contribui com 5% da produção de glucose através da gluconeogénese.<sup>83,94</sup>

A cascata de eventos acima descrita é iniciada por uma concentração sérica de glucose próxima ou abaixo do limite inferior da faixa fisiológica. Nesta situação, a síntese e a secreção de insulina são inibidas, de forma a limitar a utilização tecidual de glucose, e a libertação de hormonas contra-reguladoras é estimulada.<sup>83</sup> O glucagon e as catecolaminas são libertados em minutos em resposta à hipoglicemia, a partir das células  $\alpha$  das ilhotas de Langerhans e da medula adrenal, respetivamente.<sup>91</sup> A ação destas hormonas é de curta duração e os seus efeitos, quase imediatos, são opostos aos da insulina. Estes passam pela promoção dos processos de glicogenólise e gluconeogénese.<sup>83,91</sup> Uma a duas horas após a deteção da hipoglicemia, ocorre a libertação de cortisol e hormona do crescimento, cujos efeitos são mais prolongados, embora menos pronunciados. Estes aumentam a concentração sérica de glucose através

da gluconeogénese, redução da utilização periférica da glucose e promoção da lipólise, de forma a que o tecido adiposo possa ser utilizado como fonte de energia alternativa.<sup>91</sup> Para além da resposta hormonal, verifica-se também uma resposta neurogénica face à hipoglicemia. Esta encontra-se a cargo do sistema nervoso autónomo, o qual desencadeia uma séria de mecanismos  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos e colinérgicos, que atuam diretamente na elevação da concentração plasmática de glucose.<sup>83</sup>

A prevenção da hiperglicemia é conseguida, tal como já mencionado, através da libertação de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas.<sup>91</sup>

### **3. Neoplasias neuroendócrinas do pâncreas**

Estão descritas diversas neoplasias neuroendócrinas do pâncreas, nas quais se incluem os insulinomas, os gastrinomas, os somatostatínomas, os glucagonomas e os tumores carcinóides.<sup>95</sup> A maioria destas neoplasias são multi-hormonais, podendo estar associadas à hipersecreção de insulina, gastrina, somatostatina, glucagon, polipéptido pancreático, péptido intestinal vasoativo, fator de crescimento semelhante à insulina tipo-I (IGF-I) e tipo II (IGF-II) e outras hormonas gastrointestinais.<sup>96</sup>

Existem poucos relatos acerca destas neoplasias dada a sua baixa frequência de ocorrência nos animais de companhia, no entanto, os tumores que derivam das células  $\beta$  secretoras de insulina são considerados os mais comuns. Todos eles são semelhantes macroscópica e histologicamente e o seu comportamento biológico é tendencialmente maligno.<sup>95,96</sup>

## **4. Insulinoma**

### **4.1. Patofisiologia**

Os insulinomas são considerados neoplasias raras em humanos e gatos e incomuns em cães.<sup>97</sup> Fisiologicamente, a secreção de insulina é inibida perante concentrações séricas de glucose inferiores a 80 mg/dL, no entanto, os insulinomas são tumores funcionais que secretam insulina independentemente dos efeitos normalmente supressores causados pela hipoglicemia.<sup>86,98</sup>

A análise imunohistoquímica destes tumores confirma a elevada incidência de uma produção multi-hormonal, que inclui polipéptido pancreático, somatostatina, glucagon, serotonina e gastrina.<sup>98</sup> Também já foi demonstrada a produção local de GH e

IGF-1 em insulinomas caninos, com um maior nível de expressão em metástases comparativamente com os tumores primários.<sup>97</sup> Apesar disto, a insulina é a hormona secretada com maior expressão, o que faz com que os sinais clínicos mais evidentes sejam aqueles que são provocados pela hipoglicemia persistente.<sup>98</sup>

Em cães, cerca de 60% dos insulinomas são carcinomas, sendo os restantes 40% adenomas.<sup>86</sup> Em aproximadamente 50% dos insulinomas caninos, é possível verificar a presença de metástases no momento do diagnóstico. Os linfonodos regionais e o fígado são os locais mais recorrentes, sendo as metástases pulmonares raras em cães.<sup>97</sup>

## **4.2. Incidência e fatores predisponentes**

Esta neoplasia das células  $\beta$  pancreáticas verifica-se sobretudo em cães de meia-idade a idosos, com a idade média no momento do diagnóstico a variar entre os 9 e os 10 anos.<sup>83,97</sup> Em geral, são mais frequentemente diagnosticados cães de raça grande, em particular o Labrador, o *Golden Retriever*, o Pastor Alemão, o Braco Alemão de pelo curto, o *Setter* Irlandês e o *Boxer*.<sup>97</sup> Apesar disto, o porte do animal não deve representar um impedimento para a investigação destes tumores secretores, uma vez que também se encontram descritos casos em cães de porte mais pequeno como os Lulu da Pomerânia e os *West Highland White Terrier*.<sup>83,97</sup> Não se verifica, no entanto, nenhuma predisposição de género nesta neoplasia.<sup>83</sup>

## **4.3. Diagnóstico**

### **4.3.1. Sintomatologia clínica**

As células  $\beta$  neoplásicas sintetizam e libertam insulina de forma autónoma, o que resulta numa utilização contínua da glucose pelos tecidos, numa hipoglicemia progressivamente mais severa e no eventual aparecimento de sinais clínicos.<sup>83</sup> Estes resultam sobretudo dos efeitos da hipoglicemia no sistema nervoso, o que se designa por neuroglicopenia, bem como do aumento da concentração de catecolaminas em circulação, devido à ativação dos mecanismos contra-reguladores.<sup>97</sup> Segundo um estudo retrospectivo realizado entre 2009 e 2020, que integrou 116 pacientes caninos com insulinoma, os sinais clínicos mais comuns foram a fraqueza, seguida das convulsões generalizadas e das alterações de consciência e comportamento.<sup>99</sup> Também os episódios de colapso, as fasciculações musculares e a ataxia propriocetiva surgem relatados com bastante

frequência.<sup>99</sup> Estes sinais são atribuíveis à baixa tolerância do cérebro à hipoglicemia que se deve à sua alta e contínua necessidade em glucose. A diminuição da concentração neuronal de glucose origina alterações nos processos oxidativos intracelulares, verificando-se um declínio nos compostos fosforilados ricos em energia como o ATP, o que pode culminar em morte neuronal por anóxia.<sup>91</sup> Concomitantemente, podem surgir sinais clínicos associados à ativação do sistema nervoso adrenérgico, nomeadamente inquietação, taquipneia, taquicardia e sinais gastrointestinais como vômitos, diarreia, polifagia e ptialismo.<sup>91</sup> Fora isto, os achados do exame físico são, na maioria das vezes, surpreendentemente normais.<sup>98</sup>

Embora clínico-patologicamente se considere que ocorre hipoglicemia perante valores séricos de glucose inferiores a 60 mg/dL, por norma, os sinais clínicos só se começam a manifestar na presença de valores inferiores a 40-50 mg/dL.<sup>91</sup> Para além do nadir da glucose, a apresentação clínica dos pacientes também varia em função da duração da hipoglicemia, taxa de declínio da glucose e capacidade dos mecanismos hormonais contra-reguladores.<sup>91</sup> Devido a estes mecanismos compensatórios, projetados para aumentar a concentração plasmática de glucose, os sinais clínicos tendem a ser episódicos e intermitentes.<sup>98</sup>

Cães sujeitos a hipoglicemias crónicas ou a episódios recorrentes têm uma maior tolerância face às baixas concentrações séricas de glucose, apresentando períodos prolongados sem sinais clínicos.<sup>83</sup> No entanto, pequenas oscilações nesta concentração originam episódios sintomáticos.<sup>98</sup> Nestes animais, situações de jejum, excitação e exercício, em que há uma maior utilização da glucose, ou alimentação, sobretudo refeições de fácil digestão e rápida absorção em que a libertação de insulina é estimulada, tendem a despoletar os sinais clínicos.<sup>83,96</sup>

Ainda que seja raro, existem relatos de neuropatias periféricas em cães com insulinoma.<sup>100</sup> Estes descrevem a existência de paraparésia a tetraparésia, parésia a paralisia facial, hiporreflexia a arreflexia ciática, hipotonia e atrofia dos músculos apendiculares, mastigatórios e/ou faciais.<sup>83</sup> A patogénese desta polineuropatia não é conhecida, no entanto, as teorias propostas incluem a presença de distúrbios metabólicos ao nível dos nervos, induzidos pela hipoglicemia crónica e severa; uma síndrome paraneoplásica imunomediada resultante de antígenos compartilhados entre os nervos e

o tumor; ou a produção de fatores tóxicos pelo tumor que provocam efeitos deletérios nos nervos.<sup>83,98</sup>

Historicamente, o diagnóstico do insulínoma era obtido através da demonstração dos parâmetros da tríade de Whipple, descrita em 1935.<sup>101</sup> Estes consistiam em (1) sinais clínicos associados à hipoglicemia, (2) concentração sérica de glicose em jejum  $\leq 40$  mg/dL e (3) melhoria dos sinais clínicos após alimentação ou administração de glicose. Tornou-se, no entanto, evidente que muitas outras causas de hipoglicemia atendem a estes requisitos e, por esta razão, são necessários testes adicionais de forma a confirmar a presença desta neoplasia.<sup>102,103</sup>

#### **4.3.2. Patologia clínica**

Cães com insulínoma apresentam, por norma, um hemograma, painel de bioquímicas sanguíneas e urinálise sem quaisquer alterações, excetuando a presença de hipoglicemia.<sup>84</sup> O restante perfil bioquímico encontra-se geralmente normal, no entanto, já foram relatados casos de hipocalémia, aumento da fosfatase alcalina (ALP) e da alanina aminotransferase (ALT).<sup>84,104</sup> Pensa-se que a hipocalémia ocorra devido à capacidade da insulina para estimular a captação de potássio para as células.<sup>84</sup> Já o aumento das enzimas hepáticas não apresenta, até ao momento, qualquer correlação com a presença de metástases de tumores das células  $\beta$  no fígado.<sup>98</sup>

A hipoglicemia, apesar de constituir o achado laboratorial mais consistente nestes casos, nem sempre se verifica.<sup>105</sup> Desta forma, quando há suspeita de insulínoma num paciente normoglicémico, este deve ser mantido em jejum e a concentração sérica de glicose deve ser monitorizada a cada trinta a sessenta minutos. Este processo deve ser feito de forma atenta para minimizar o risco de ocorrência de uma crise hipoglicémica.<sup>104</sup> O tempo necessário para induzir a hipoglicemia depende da extensão da doença no momento em que o animal é examinado, no entanto, esta ocorre geralmente dentro de doze horas após a interrupção da alimentação.<sup>98</sup>

Em alguns cães a glicemia permanece consistentemente dentro do intervalo de referência. Isto deve-se à ação das hormonas contra-reguladoras, nomeadamente as catecolaminas e o glucagon, presentes em concentração suficiente para antagonizar os efeitos da insulina e estimular um aumento da concentração sérica de glicose.<sup>84,105</sup> Nestes pacientes em particular, que representam um desafio em termos de diagnóstico, a

concentração sérica de frutosamina pode ser útil.<sup>105</sup> Esta concentração fornece informação acerca dos níveis médios de glucose no sangue nas últimas uma a três semanas e em animais saudáveis varia entre 258 e 343  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>105</sup> Uma concentração sérica de frutosamina abaixo do intervalo de referência suporta a presença de uma hipoglicemia significativa e de um possível tumor das células  $\beta$ , assumindo que a história progressiva, exame físico e restantes achados laboratoriais são consistentes com o mesmo.<sup>98</sup>

Na grande maioria dos casos, o diagnóstico do insulinoma é sustentado pela presença de hipoglicemia persistente e níveis normais (sobretudo na metade superior do intervalo de referência) ou anormalmente elevados de insulina.<sup>91,98</sup> Uma vez confirmada a hipoglicemia, uma amostra de sangue deve ser submetida para dosagem concomitante da insulina.<sup>91</sup> A concentração sérica normal de insulina imunorreativa em jejum varia entre cinco e 26 mU/L; já em cães com insulinoma, esta concentração excede frequentemente as 70 mU/L.<sup>103</sup> Em pacientes saudáveis, a hipoglicemia suprime a secreção de insulina, sendo o grau de supressão diretamente proporcional à gravidade da mesma. Este efeito supressor não se verifica, no entanto, quando a insulina é sintetizada e secretada por células neoplásicas autónomas. Invariavelmente, um cão com um tumor das células  $\beta$  pancreáticas terá um excesso de insulina em relação àquilo que é o necessário para uma determinada concentração de glucose no sangue.<sup>98</sup>

Alternativamente, podem submeter-se amostras com o intuito de estabelecer a relação insulina:glucose no sangue, no entanto, esta não se encontra recomendada devido à sua baixa sensibilidade.<sup>104</sup> Existe ainda a razão insulina:glucose alterada que pode estar correlacionada com a presença de um insulinoma caso o resultado seja superior a 30. O recurso a este método está também desaconselhado pois é possível obter os mesmos valores perante outras causas de hipoglicemia, tendo este teste baixa especificidade.<sup>84,106</sup>

### **4.3.3. Diagnóstico imagiológico**

A identificação bem-sucedida e o estadiamento de tumores primários e, se presentes, metástases dos mesmos, tem um impacto significativo no planeamento e no resultado cirúrgico. Isto faz com que a localização pré-cirúrgica, com recurso a técnicas de diagnóstico imagiológico, seja fulcral.<sup>107</sup>

#### 4.3.3.1. Radiografia

A radiografia abdominal não é útil no estabelecimento do diagnóstico de um insulínoma devido à localização anatômica do pâncreas e ao tamanho reduzido apresentado pela maioria destes tumores.<sup>83</sup> Tipicamente, no momento do diagnóstico, estes apresentam menos de três centímetros, o que torna o deslocamento de vísceras ou a presença de uma massa visível extremamente raro.<sup>83</sup>

Devido à rara incidência de metástases pulmonares em pacientes com insulínoma, as radiografias torácicas acabam por também apresentar um valor limitado na documentação de doença metastática.<sup>107</sup>

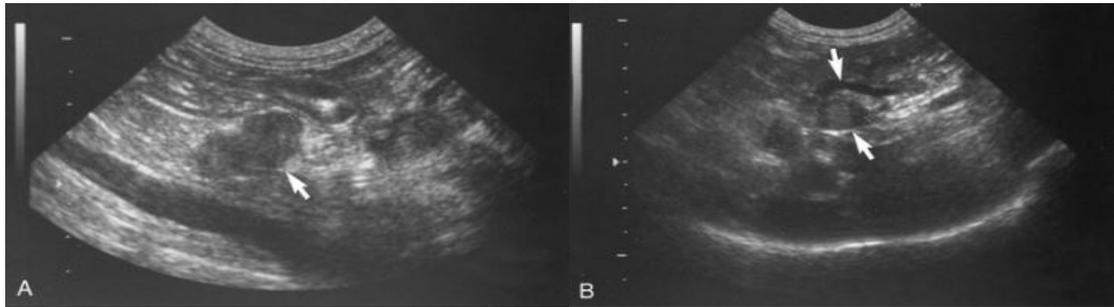
#### 4.3.3.2. Ecografia transabdominal

A ecografia transabdominal pode ser utilizada para identificar massas na região do pâncreas e procurar evidências de potenciais metástases no fígado, linfonodos regionais ou outras estruturas peri-pancreáticas.<sup>83</sup> O reduzido tamanho destes tumores bem como o facto de apresentarem uma ecogenicidade semelhante ao restante parênquima pancreático, leva a que o resultado ecográfico seja frequentemente interpretado como normal. Isto não deve, no entanto, excluir o diagnóstico de um insulínoma.<sup>98</sup>

A sensibilidade da ecografia na deteção de insulínomas varia de 28% a 75%, sendo a sua precisão altamente dependente da experiência do operador, da qualidade do ecógrafo, do tamanho e da distribuição das lesões, da presença de conteúdo/gás no trato gastrointestinal e da própria conformação do animal (em cães de peito profundo e/ou obesos a deteção de lesões pode estar comprometida).<sup>83,108</sup>

Nos casos em que é possível visualizar tumores das células  $\beta$  pancreáticas, estes surgem geralmente esféricos ou lobulares e hipoecóicos comparativamente com os tecidos adjacentes.<sup>84</sup> Os linfonodos metastáticos encontram-se normalmente aumentados e também hipoecóicos, tal como demonstra a **Figura 6**.<sup>108</sup>

**Figura 6:** *Imagens ecográficas de um insulinooma (A) e de um linfonodo hepático metastático (B). Adaptado.*<sup>98</sup>



Apesar da baixa sensibilidade, a ecografia transabdominal continua a ser um método muito utilizado por estar facilmente disponível, ser um procedimento não invasivo e economicamente acessível.<sup>109</sup> Esta pode ser muito útil na avaliação inicial de cães hipoglicêmicos, permitindo também a exclusão de alguns diagnósticos diferenciais, nomeadamente tumores extra-pancreáticos produtores de IGF-II.<sup>109</sup>

Caso sejam tomadas precauções de forma a evitar lacerações em grandes vasos ou no próprio parênquima pancreático, as citologias aspirativas por agulha fina (CAAF) ecoguiadas podem ser realizadas com segurança.<sup>108</sup>

#### **4.3.3.2.1. CAAF ecoguiada**

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas apresentam uma aparência citológica típica. Estes tendem a ser altamente celulares e com muitas células isoladas, com pequenos grupos celulares pouco coesos ou ambos.<sup>95</sup> As células intactas apresentam um tamanho médio a grande, com bordos citoplasmáticos mal definidos e um citoplasma azul-pálido e, por vezes, vacuolado. É também frequente encontrarem-se núcleos livres num citoplasma ligeiramente basófilo.<sup>95</sup> A cromatina tende a ser fina e granular, com um único nucléolo proeminente. Geralmente, deteta-se anisocariose leve a moderada.<sup>95</sup> As características anaplásicas são geralmente ligeiras, apesar da grande maioria dos insulinoomas serem malignos. Desta forma, a sua ausência não deve ser usada para prever o comportamento biológico destas neoplasias.<sup>84</sup>

#### **4.3.3.3. Ecografia de contraste**

A ecografia de contraste é amplamente utilizada na medicina humana e pode também ser uma ferramenta valiosa na deteção de neoplasias pancreáticas em cães.<sup>97</sup>

O agente de contraste usado é constituído por microesferas repletas de gás e estabilizadas por um invólucro externo. O contraste é injetado na circulação sistémica e ao atingir o suprimento vascular do órgão de interesse é detetado no exame ecográfico.<sup>97,110</sup> Este fica confinado ao espaço intravascular e, como tal, permite uma avaliação detalhada da vascularização e perfusão dos tecidos em causa.<sup>97</sup>

Este meio de diagnóstico melhora a capacidade de diferenciar tumores pancreáticos exócrinos e endócrinos em cães, devido à captação diferencial do agente de contraste.<sup>111,112</sup> As neoplasias neuroendócrinas, como o insulínoma, são muito vascularizadas, surgindo tipicamente como lesões hipervasculares. Já os adenocarcinomas, tumores exócrinos, permanecem hipovasculares após a injeção do meio de contraste.<sup>110,112</sup>

Algumas das vantagens comparativamente à TAC incluem o custo mais baixo, o facto de não requerer anestesia nem radiação ionizante, de se tratar de um exame que pode ser facilmente repetido e em que não há necessidade de recorrer a meios de contraste iodado, o qual pode ser contraindicado em pacientes mais debilitados.<sup>110</sup>

#### **4.3.3.4. Ecografia endoscópica**

Embora ainda não seja uma abordagem utilizada de forma significativa em pacientes caninos, a ecografia endoscópica é utilizada em medicina humana na identificação de pequenos tumores pancreáticos, apresentando elevada sensibilidade e especificidade quando realizada por operadores experientes.<sup>84,97</sup>

A maior proximidade da sonda às estruturas abdominais profundas, como o pâncreas, permite obter imagens com maior resolução face à ecografia convencional.<sup>113</sup> Embora o lobo pancreático direito seja mais difícil de visualizar, o corpo e o lobo esquerdo são de fácil acesso devido à sua proximidade à parede gástrica, o que aumenta o potencial para deteção de anomalias neste órgão.<sup>114</sup> Em cães, encontra-se descrito o diagnóstico de um insulínoma com quatro milímetros no lobo pancreático esquerdo.<sup>84</sup>

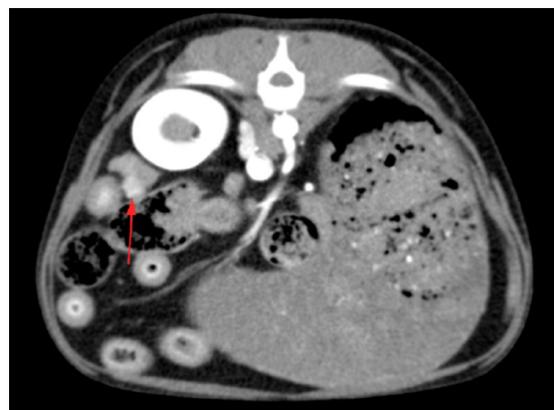
Algumas desvantagens deste método incluem a curva de aprendizagem, a necessidade de anestesia geral e a falta de disponibilidade deste equipamento na maioria dos ambientes veterinários.<sup>84</sup>

#### 4.3.3.5. Tomografia axial computadorizada

A TAC apresenta uma excelente resolução para tecidos moles e osso e permite reconstruir imagens das estruturas anatómicas em vários planos, possibilitando uma avaliação completa das mesmas.<sup>115</sup> A sua crescente disponibilidade, bem como a maior especialização nesta área, tornam a TAC um meio de diagnóstico cada vez mais utilizado na medicina veterinária.<sup>116</sup>

A TAC convencional apresenta maior sensibilidade na detecção de neoplasias pancreáticas do que a ecografia.<sup>116</sup> Num estudo que integrou 14 cães com insulinoma, a sensibilidade da TAC, com recurso a contraste, na detecção de neoplasias primárias e metástases nos linfonodos foi de 71% e 40%, respetivamente. No entanto, através deste meio detetaram-se ainda 28 lesões em linfonodos que corresponderam a falsos-positivos.<sup>109</sup> Começaram então a desenvolver-se técnicas de angiotomografia computadorizada e os estudos feitos em cães com insulinoma têm-se revelado promissores.<sup>83,116</sup>

Durante a angiotomografia de fase dupla, são adquiridas imagens durante as fases arterial e venosa após injeção endovenosa de um meio de contraste.<sup>83</sup> Encontra-se descrito que os insulinomas surgem fortemente intensificados durante a fase arterial, devido à sua natureza hipervasculares, tal como ilustra a **Figura 7**. No entanto, também já foram identificados insulinomas hipoatenuantes em pacientes caninos, o que veio complicar a interpretação dos padrões de realce.<sup>107,117</sup> Apesar disto, considera-se que a angiotomografia computadorizada é, na maioria dos casos, precisa na previsão da localização das lesões antes da cirurgia.<sup>83</sup>



**Figura 7:** Corte de uma TAC abdominal no qual se verifica a hiperatenuação (seta), na fase arterial, de um insulinoma relativamente ao parênquima pancreático. Adaptado.<sup>117</sup>

#### **4.3.3.6. Ressonância magnética**

Também a RM fornece uma ótima resolução para tecidos moles através da visualização de imagens multiplanares dos órgãos.<sup>115</sup> No entanto, trata-se de um meio economicamente menos acessível e com menor disponibilidade comparativamente à ecografia e em que o tempo de aquisição das imagens é superior em relação à TAC.<sup>115,118</sup>

Num estudo retrospectivo que acompanhou quatro cães com insulinoma, verificou-se que em todos eles o tumor primário apresentou um sinal hiperintenso nas imagens ponderadas em T2, tal como relatam os estudos de medicina humana.<sup>107,119</sup> Nas imagens ponderadas em T1, estes surgiram isointensos em relação ao restante parênquima pancreático, em contraste com o que está descrito em humanos onde tipicamente se identifica um sinal de baixa intensidade.<sup>107,119</sup> No mesmo estudo, foram detetadas metástases em três dos quatro cães e todas elas apresentaram um sinal de alta intensidade nas imagens ponderadas em T2.<sup>107</sup>

É importante que a RM continue a ser avaliada como instrumento veterinário para a identificação de insulinomas e respetivas metástases, de forma a determinar a sua sensibilidade e especificidade e perceber se este meio apresenta vantagens específicas em relação à TAC, tal como sugerido em estudos de medicina humana.<sup>107</sup>

#### **4.3.3.7. Cintigrafia com análogos da somatostatina**

A cintigrafia com análogos da somatostatina é considerada uma técnica promissora na deteção de tumores neuroendócrinos em humanos, podendo apresentar um potencial semelhante em cães.<sup>120,121</sup> Uma variável que influencia o sucesso desta técnica está relacionada com o tipo de recetor da somatostatina que é predominantemente expresso pela neoplasia. Em humanos, a deteção dos insulinomas pode ser comprometida pela grande diversidade de recetores, no entanto, estudos realizados em cães demonstraram que esta neoplasia tende a expressar apenas um tipo de recetor, o que pode melhorar potencialmente os resultados.<sup>84,120</sup>

Num estudo que integrou cinco pacientes caninos e no qual foi utilizado o radiofármaco Pentetreotida de Índio (<sup>111</sup>In), detetaram-se focos anormais de atividade em quatro dos cinco cães, todos eles atribuídos à presença de um insulinoma. No entanto, a localização anatómica das neoplasias foi predita corretamente em apenas um desses

pacientes.<sup>83,120</sup> Foi ainda observada atividade ao nível dos rins, bexiga e vesícula biliar, sendo as vias renal e hepática as vias de excreção deste radioligante.<sup>120</sup>

A cintigrafia permanece limitada devido à sua disponibilidade muito restrita e aparente incapacidade para localizar de forma precisa as lesões. É, por isso, necessário que sejam feitos mais estudos com o intuito de avaliar o custo-benefício desta metodologia.<sup>84,120</sup>

#### **4.4. Diagnósticos diferenciais**

Conforme referido anteriormente, os insulinomas originam aumentos flutuantes na concentração sérica de insulina, levando a que os pacientes desenvolvam episódios de hipoglicemia.<sup>122</sup> Tendo isto em consideração, todas as situações e patologias que possam induzir a diminuição da concentração sérica de glucose deverão ser incluídas na lista de diagnósticos diferenciais do insulinoma.

##### **4.4.1. Hipoglicemia artefactual**

Uma causa relativamente frequente de hipoglicemia aparente em cães são os artefactos.<sup>91</sup> Estes podem ser causados pela utilização de glucómetros de medicina humana, os quais subestimam a concentração sérica de glucose em cães, comparativamente com os métodos laboratoriais de referência.<sup>83,123</sup> Uma outra causa está relacionada com o incorreto manuseamento ou envio das amostras para laboratório. Um armazenamento prolongado do sangue antes da separação do soro ou plasma faz com que a concentração de glucose diminua a uma taxa de cerca de sete mg/dL por hora. Isto ocorre devido ao consumo contínuo da glucose, via glicólise, pelos eritrócitos e leucócitos. Este consumo pode ser particularmente marcado em animais com policitemia ou leucocitose.<sup>83,91</sup>

##### **4.4.2. Causas fisiológicas e iatrogénicas de hipoglicemia**

###### **4.4.2.1. Malnutrição ou jejum prolongado**

Embora raramente sejam uma causa de hipoglicemia significativa em cães adultos que não apresentem outras doenças a afetar a homeostase da glucose, a malnutrição e o jejum prolongado levam à depleção das reservas de glicogénio.<sup>91</sup>

#### **4.4.2.2. Exercício extremo**

A atividade física intensa ou prolongada aumenta significativamente a utilização da glucose e tende a esgotar rapidamente as reservas de glicogênio, originando situações de hipoglicemia.<sup>124</sup> Estas tendem a ser auto-limitantes devido à ativação dos mecanismos de contra-regulação.<sup>91</sup> Por vezes, esta condição é referida como “hipoglicemia dos cães de caça ou de trabalho”, por ser considerada mais comum nestes animais devido ao seu desempenho habitual.<sup>91,124</sup>

#### **4.4.2.3. Hipoglicemia neonatal e das raças *toy***

Fatores como as limitadas reservas de glicogênio, a baixa capacidade para a gluconeogénese hepática, o reduzido índice de massa corporal e a presença de sistemas hormonais contra-reguladores imaturos, tornam os neonatos mais propensos a desenvolver hipoglicemia.<sup>83,91</sup> Para além destes, também os cães jovens de raças *toy* a miniatura apresentam maior risco.<sup>91,124</sup> Nestes animais, situações de jejum, ingestão de alimento de baixa qualidade, desidratação, hipotermia e sepsis levam a que a glucose se esgote particularmente rápido.<sup>91</sup>

#### **4.4.2.4. Fármacos e agentes tóxicos**

A sobredosagem de insulina em pacientes diabéticos, bem como a utilização de agentes hipoglicemiantes orais como as sulfonilureias, representam algumas das causas iatrogénicas de hipoglicemia.<sup>83</sup> Outro possível motivo é a ingestão de xilitol, um adoçante comumente presente em doces e produtos de panificação. Este estimula a secreção de insulina, originando hipoglicemias potencialmente graves, podendo ainda provocar insuficiência hepática.<sup>91,125</sup>

#### **4.4.3. Causas patológicas de hipoglicemia**

Para além do insulinoma, as restantes quatro causas patológicas de hipoglicemia que surgem repetidamente relatadas na literatura incluem a sepsis, as neoplasias extra-pancreáticas, o hipoadrenocorticismo e a insuficiência hepática. Embora com menor frequência, a hipoglicemia pode também ser induzida por shunts portossistémicos, hipopituitarismo, doença renal crónica e doenças de armazenamento do glicogênio.<sup>83,91</sup>

#### **4.4.3.1. Sepsis**

A patogênese da hipoglicemia secundária à sepsis não se encontra bem caracterizada, no entanto, pensa-se que esta seja o culminar de vários processos.<sup>91</sup> Nestes, inclui-se a diminuição da ingestão calórica; a menor produção hepática de glucose que pode ocorrer devido a alterações no metabolismo oxidativo, ocorrência de hipóxia ao nível das células hepáticas, entre outros; e um maior consumo de glucose que pode dever-se à sua utilização por bactérias, neutrófilos e tecidos ricos em macrófagos (nomeadamente o fígado, o baço e o íleo), à produção de análogos da insulina ou a uma maior secreção de insulina estimulada por mediadores inflamatórios.<sup>83,91</sup>

#### **4.4.3.2. Neoplasias extra-pancreáticas**

As neoplasias extra-pancreáticas mais frequentemente associadas à presença de hipoglicemia são o carcinoma hepatocelular, o hepatoma, o leiomioma e o leiomiossarcoma.<sup>91</sup> A patogênese por detrás desta hipoglicemia é considerada multifatorial, sendo que os mecanismos propostos incluem a presença de um efeito paraneoplásico através da libertação de insulina ou análogos desta (nomeadamente o IGF-II); a utilização excessiva de glucose pelo próprio tumor e uma inadequada homeostase hepática da glucose devido à presença de um tumor primário ou metástases no fígado.<sup>83,91</sup>

#### **4.4.3.3. Hipoadrenocorticism**

Em cães com hipoadrenocorticism, a hipoglicemia é causada pela secreção insuficiente de corticosteróides, a qual diminui a gluconeogénese hepática e aumenta a sensibilidade periférica à insulina.<sup>91,126</sup> Por norma, nesta patologia, a hipoglicemia não é severa o suficiente para provocar manifestações neurológicas. Assim sendo, em casos de hipoglicemia profunda deve suspeitar-se de sepsis concomitante, por ulceração gastrointestinal e translocação bacteriana.<sup>91</sup>

#### **4.4.3.4. Insuficiência hepática**

As situações de hipoglicemia podem ainda resultar da destruição progressiva e severa do fígado, a qual é tipicamente causada por neoplasias, inflamação crónica, lipidose, fibrose e cirrose hepática.<sup>83,91</sup> Estas patologias fazem com que apenas uma pequena porção do tecido hepático permaneça funcional, comprometendo o

armazenamento do glicogénio, bem como os processos de glicogenólise e gluconeogénese hepáticas.<sup>91,124</sup>

#### **4.5. Tratamento**

As opções de tratamento para uma neoplasia das células  $\beta$  pancreáticas incluem a resseção cirúrgica, o tratamento médico para a hipoglicemia crónica ou ambos.<sup>83</sup> A decisão acerca da modalidade de tratamento a ser implementada pode ser afetada por inúmeros fatores, nomeadamente a gravidade dos sinais clínicos, a experiência dos cirurgiões e a existência de limitações financeiras.<sup>99</sup> Regra geral, a cirurgia não está recomendada em pacientes idosos, cães que apresentem doença metastática extensa identificada através dos meios de diagnóstico imagiológico ou aqueles que possuam alguma doença concomitante e nos quais o risco anestésico seja significativamente maior.<sup>83</sup> Em qualquer um dos casos, é imperativo prestar cuidados imediatos a estes pacientes de forma a controlar os sinais clínicos associados à hipoglicemia, uma vez que a neuroglicopenia prolongada pode provocar danos cerebrais irreversíveis e os défices neurológicos podem tornar-se refratários ao tratamento.<sup>91</sup>

##### **4.5.1. Tratamento agudo de crises hipoglicémicas**

O início agudo dos sinais clínicos provocados pela hipoglicemia ocorre muitas das vezes ainda em casa. Nestes casos, o transporte imediato dos cães para o centro de atendimento médico-veterinário não é conveniente e os tutores devem ser instruídos a estabilizar previamente os seus animais através da colocação de uma solução açucarada na mucosa oral.<sup>83,91</sup> Por norma, os animais respondem em minutos e assim que demonstrarem sinais de melhoria deverão ser encaminhados de forma a receber atendimento médico-veterinário.<sup>83</sup>

Uma vez hospitalizados, os pacientes devem iniciar terapêutica endovenosa com uma solução de dextrose a 25%, na dose 1 ml/kg, durante dez minutos.<sup>84</sup> Caso após a administração deste *bolus* inicial o paciente apresente um estado mental adequado, pode proceder-se à alimentação de pequenas refeições, frequentes e baixas em açúcares simples.<sup>91,124</sup> Se esta ação não for bem-sucedida, pode iniciar-se uma infusão contínua de dextrose a 2.5-5%, com uma taxa inicial de 3 a 4 ml/kg/h que, posteriormente, deve ser ajustada em função da concentração sérica de glucose.<sup>91,127</sup> Em cães com insulínoma, é

fundamental que a dextrose seja administrada em pequenas quantidades e de forma lenta, pois o aumento da glucose em circulação pode exacerbar a hiperinsulinemia, originando flutuações imprevisíveis na concentração sérica de glucose e um agravamento na condição clínica do animal.<sup>83,91</sup>

Caso a infusão de dextrose seja ineficaz na prevenção da hipoglicemia, pode considerar-se iniciar uma infusão contínua de glucagon.<sup>83</sup> Conforme já mencionado, esta hormona antagonista da insulina apresenta um efeito hiperglicemiante uma vez que estimula a quebra do glicogénio hepático e aumenta a gluconeogénese hepática a partir de substratos de aminoácidos disponíveis.<sup>84,128</sup> A dosagem inicial é de 5 a 10 ng/kg/min e esta deve ser ajustada conforme necessário de forma a manter uma concentração sérica de glucose acima dos 60 mg/dL.<sup>129</sup> Uma vez em circulação, a concentração plasmática máxima de glucagon é atingida em 20 minutos.<sup>128</sup>

Na terapia médica paliativa da hipoglicemia causada pelo hiperinsulinismo, pode ainda recorrer-se a glucocorticóides como a dexametasona e a prednisona.<sup>84</sup> Estes fármacos antagonizam os efeitos da insulina a nível celular, aumentam a gluconeogénese hepática, reduzem a captação tecidual de glucose e estimulam a libertação de glucagon endógeno, ajudando a estabilizar os níveis sanguíneos de glucose.<sup>128</sup>

Ocasionalmente, há animais que não respondem à terapia até então referida por apresentarem lesões irreversíveis causadas pela hipoglicemia grave.<sup>83</sup> A longo prazo, acabam por desenvolver hipóxia celular que predispõe ao aparecimento de edema ao nível do tecido nervoso.<sup>83</sup> Nestas situações, o tratamento com manitol e/ou furosemida deve ser considerado e pode haver necessidade de controlar a atividade convulsiva com diazepam ou fenobarbital.<sup>83,127</sup>

No decorrer destas crises hipoglicémicas é essencial que a glicemia seja monitorizada recorrentemente, de forma a garantir que não é fornecida suplementação em excesso.<sup>124</sup> Recentemente, e como alternativa às múltiplas colheitas de sangue necessárias para avaliação da glicemia (por norma, com recurso a glucómetros portáteis), foi introduzido no mercado um sistema de monitorização contínua da glucose.<sup>130,131</sup> Trata-se do dispositivo *FreeStyle Libre*®, licenciado para utilização humana, mas cujos estudos realizados até então em medicina veterinária comprovam a sua viabilidade e aplicabilidade clínica.<sup>130,131</sup> Este sistema é constituído por um sensor descartável que apresenta um filamento flexível, o qual deve ser introduzido no espaço subcutâneo por

via transcutânea. Desta forma, o dispositivo tem a capacidade de realizar uma avaliação contínua da concentração de glucose no fluido intersticial, que é equivalente à concentração de glucose no plasma.<sup>130</sup> As medições são realizadas a cada minuto e podem ser verificadas através da aproximação de um leitor ao sensor. Caso isso não ocorra, as leituras são armazenadas automaticamente em intervalos de 15 minutos e, nas oito horas subsequentes, é possível avaliar o histórico de valores. Os limites de detecção do aparelho variam entre 20 e 500 mg/dL.<sup>130,131</sup>

#### **4.5.2. Tratamento médico para a hipoglicemia crônica**

O tratamento médico para a hipoglicemia crônica está indicado nos casos em que, por algum motivo, a laparotomia exploratória não possa ser realizada; no pós-operatório quando a hiperinsulinemia persiste e se verifica uma recorrência dos sinais clínicos ou como terapia adjuvante após excisão cirúrgica.<sup>84,98</sup> Neste, o objetivo é reduzir a frequência e gravidade dos sinais clínicos e, desta forma, evitar crises agudas de hipoglicemia.<sup>98</sup>

##### **4.5.2.1. Maneio dietético e atividade física**

A alimentação frequente ajuda a reduzir a frequência dos episódios de hipoglicemia, pelo que estes pacientes devem ser alimentados a cada quatro a oito horas.<sup>83,84</sup> Dietas com elevado teor de gorduras, hidratos de carbono complexos e fibras retardam o esvaziamento gástrico e a absorção intestinal e ajudam a prevenir um aumento rápido na concentração sérica de glucose, que poderia estimular uma secreção excessiva de insulina.<sup>83</sup> Por outro lado, os açúcares simples devem ser evitados uma vez que são rapidamente absorvidos e potenciam a secreção de insulina pelas células  $\beta$  neoplásicas.<sup>83</sup> Nestes cães, a atividade física deve restringir-se a caminhadas curtas com trela, sendo que o exercício pode precipitar situações de hipoglicemia ao aumentar a captação muscular de glucose e acelerar a absorção de insulina.<sup>84</sup>

##### **4.5.2.2. Glucocorticóides**

Os glucocorticóides são frequentemente utilizados, em associação com as modificações na dieta e no exercício, no maneio a longo prazo de cães com insulinoma.<sup>84</sup> A dose inicial de prednisona necessária para manter uma glicemia aceitável é

frequentemente baixa (0.5 mg/kg/dia) e bem tolerada, sendo ajustada com base na resposta clínica do animal.<sup>83,132</sup> No entanto, face ao crescimento do tumor e ao aparecimento de metástases, os animais vão-se tornando refratários ao tratamento e, com o tempo, há necessidade de aumentar a dose efetiva de prednisona. Isto pode eventualmente levar ao aparecimento de efeitos adversos, como poliúria e polidipsia, ou mesmo situações de hiperadrenocorticismo iatrogénico. Torna-se então necessário reduzir a dose de prednisona em 25-50% e considerar terapia adicional.<sup>83,132</sup>

#### **4.5.2.3. Diazóxido**

O diazóxido é um derivado tiazídico que inibe a libertação de insulina e a captação celular de glucose e promove a glicogenólise e a gluconeogénese hepáticas.<sup>83</sup> A dose inicial de diazóxido é de 5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas. Esta pode ser gradualmente aumentada sem que se excedam os 60 mg/kg/dia.<sup>127</sup> Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, potenciam o efeito hiperglicemiante do diazóxido pelo que pode ser útil administrar estes fármacos em conjunto em alguns casos.<sup>83</sup>

Encontram-se descritos alguns efeitos adversos associados à administração do diazóxido, nomeadamente anorexia, vómitos e diarreia. Nestas situações, recomenda-se que a toma seja feita em simultâneo com uma refeição ou que a dose seja temporariamente reduzida até controlo dos sinais gastrointestinais.<sup>83,84</sup>

#### **4.5.2.4. Octreotido**

O octreotido é um análogo sintético da somatostatina que inibe a síntese e secreção de insulina a partir das células  $\beta$  normais e neoplásicas, sendo útil no controlo dos sinais clínicos associados ao insulinoma.<sup>83,133</sup> A capacidade de resposta destas neoplasias face aos efeitos supressores do octreotido varia consoante a presença de recetores para a somatostatina nas membranas celulares. Sabe-se, no entanto, que o recetor identificado nos insulinomas caninos apresenta alta afinidade para o octreotido.<sup>83</sup>

A administração subcutânea de 10 a 40  $\mu$ g de octreotido, duas a três vezes por dia, é bem tolerada pelos pacientes com insulinoma e até ao momento não foram relatadas quaisquer reações adversas.<sup>83</sup> No entanto, trata-se de um fármaco de custo elevado e cujo efeito supressor sobre a concentração sérica de insulina é relativamente curto (inferior a

seis horas). Considera-se, portanto, que este apresenta falhas terapêuticas a longo prazo e uma resposta clínica imprevisível.<sup>83,133</sup>

#### 4.5.2.5. Estreptozotocina

Em pacientes com doença metastática disseminada no momento do diagnóstico ou nos quais se verifica recorrência da hipoglicemia após cirurgia, indicando a presença de micrometástases, a estreptozotocina é o único agente quimioterápico disponível.<sup>134</sup> Esta apresenta uma estrutura semelhante à glucose, sendo captada pela proteína transmembranar GLUT-2 mas não por outros transportadores de glucose. Como as células  $\beta$  pancreáticas apresentam uma elevada concentração de transportadores GLUT-2, a estreptozotocina é capaz de destruir seletivamente essas células.<sup>83</sup>

O recurso à estreptozotocina tem sido limitado pela elevada nefrotoxicidade documentada nos primeiros ensaios veterinários. No entanto, estudos mais recentes revelam que esta pode ser usada com segurança em cães, se em simultâneo com a indução da diurese.<sup>84</sup> Segundo o protocolo, deve iniciar-se com NaCl a 0.9% durante três horas, de seguida administra-se a estreptozotocina na dose de 500 mg/m<sup>2</sup> juntamente com solução salina, por um período de duas horas. Por fim, volta-se a infundir apenas a solução salina por mais duas horas.<sup>135</sup> Como a estreptozotocina apresenta um elevado poder emetogénico, é importante recorrer a tratamento antiemético concomitante.<sup>84</sup>

Um possível efeito indesejável deste quimioterápico é o desenvolvimento de diabetes *mellitus*, por este apresentar citotoxicidade seletiva e provocar danos crónicos ao nível das células  $\beta$  normais. Por este motivo, é importante educar os proprietários acerca desta possibilidade de forma a facilitar um diagnóstico precoce e fornecer o devido tratamento de forma atempada.<sup>136,137</sup> Para além disto, estão descritos casos de cães que desenvolveram uma hipoglicemia aguda e transitória como resultado da destruição das células neoplásicas e libertação da insulina intracelular.<sup>84</sup> A estreptozotocina surge ainda associada ao aumento reversível da atividade das enzimas hepáticas.<sup>136</sup> Por todos estes motivos, a utilização de estreptozotocina na terapêutica de insulinomas caninos é controversa e, como tal, é fundamental expor as possíveis complicações aos proprietários antes de iniciar o tratamento.<sup>83,136</sup>

#### **4.5.2.6. Fosfato de toceranib**

O fosfato de toceranib é um inibidor dos recetores da tirosina quinase (RTK).<sup>132</sup> Estes recetores estão presentes na superfície celular de muitas moléculas sinalizadoras, algumas das quais têm sido implicadas na proliferação tumoral e angiogénese. Desta forma, fármacos como o toceranib, ao bloquearem a ativação destes RTK, desempenham uma atividade antitumoral e antiangiogénica.<sup>134</sup>

Embora o fosfato de toceranib esteja apenas aprovado para o tratamento de mastocitomas em cães, a sua eficácia contra outras neoplasias, particularmente neuroendócrinas, já foi relatada.<sup>132</sup> Um estudo demonstrou que o toceranib é benéfico e bem tolerado em cães diagnosticados com insulínoma e que apresentam metástases ou em pacientes nos quais a hipoglicemia retornou após cirurgia. Aliás, o tempo médio de sobrevivência foi significativamente superior nos pacientes que receberam terapia paliativa em combinação com toceranib, comparativamente com os cães sujeitos apenas ao tratamento paliativo.<sup>134</sup>

#### **4.5.3. Tratamento cirúrgico**

A ressecção cirúrgica das neoplasias secretoras de insulina e respetivas metástases deve ser fortemente considerada, mesmo que na maioria dos casos se trate de um procedimento paliativo e não curativo, devido à elevada frequência de doença metastática. Reduzir a quantidade de tecido neoplásico presente, contribui para uma melhor resposta ao tratamento médico e tempos de sobrevivência superiores.<sup>84,86</sup>

##### **4.5.3.1. Preparação do paciente e cuidados perioperatórios**

Tal como já referido, os cães com insulínoma candidatos a intervenção cirúrgica, requerem tratamento médico antes da cirurgia de forma a controlar os sinais clínicos associados à hipoglicemia e a proporcionar uma melhor estabilidade anestésica.<sup>84</sup> Ao contrário do que acontece na maioria dos casos, o jejum pré-operatório não está recomendado em pacientes com insulínoma. Assim, deve fornecer-se a estes animais uma pequena refeição duas a três horas antes da cirurgia.<sup>84</sup> Para além disto, é fundamental administrar uma solução cristalóide suplementada com dextrose a 5% antes, durante e imediatamente após a cirurgia. O objetivo não é restabelecer uma concentração sérica de glucose normal, mas sim manter esta concentração acima dos 40 mg/dL e prevenir os

sinais clínicos decorrentes da hipoglicemia.<sup>83,84,138</sup> Durante o procedimento cirúrgico, a glicemia deve ser monitorizada a cada 15 a 30 minutos pois só assim é possível fazer os ajustes necessários na taxa de administração de fluídos e prevenir o desenvolvimento de hipoglicemias graves.<sup>84</sup> O início da fluidoterapia endovenosa antes da cirurgia ajuda também a garantir uma boa circulação ao nível da microvasculatura pancreática, diminuindo o risco de pancreatite pós-operatória. Esta complicação, que será desenvolvida mais adiante, pode também ser minimizada através da manutenção de uma pressão arterial média acima dos 60 mmHg e de uma concentração de oxigênio adequada.<sup>83,138</sup>

#### **4.5.3.2. Protocolo anestésico**

O protocolo anestésico escolhido deve ter em consideração as necessidades gerais de uma cirurgia abdominal relativamente extensa e os desafios específicos do paciente hipoglicémico.<sup>84</sup> A dor associada ao procedimento pode levar à estimulação do sistema nervoso simpático, com conseqüente libertação de catecolaminas e possibilidade de hiperglicemia. Esta, por sua vez, pode estimular de forma exagerada a produção de insulina por parte da neoplasia pancreática, originando hipoglicemias refratárias graves.<sup>84,138</sup> Assim sendo, o controlo da dor pode, em parte, ser alcançado através da administração de agonistas puros dos recetores opióides na pré-medicação.<sup>138</sup>

Segundo um estudo, a adição de medetomidina (5 µg/kg via intramuscular) à pré-medicação contribuiu para uma redução significativa das concentrações plasmáticas de insulina, devido ao efeito inibitório que este grupo de fármacos apresenta sobre as células β pancreáticas.<sup>138,139</sup> Para além disso, a sua utilização originou um aumento da concentração sérica de glucose e, conseqüentemente, redução da taxa intraoperatória de administração de dextrose em 12 cães com tumor das células β.<sup>139</sup> Os pacientes que receberam este agonista dos recetores α<sub>2</sub>-adrenérgicos apresentaram também uma pressão arterial mais estável ao longo de toda a cirurgia, como resultado de uma melhor analgesia.<sup>138,139</sup> Estes achados apoiam a utilização criteriosa de baixas doses de medetomidina (ou outro agonista dos recetores α<sub>2</sub>-adrenérgicos) como adjuvante no manejo anestésico de cães com insulinoma, desde que a glicemia seja monitorizada e a infusão de dextrose seja adequadamente ajustada.<sup>138</sup>

A indução da anestesia deve ser realizada preferencialmente com recurso ao tiopental, ao propofol ou à alfaxalona, por se tratarem de fármacos que reduzem o metabolismo cerebral da glucose e que proporcionam neuroprotecção durante os períodos de hipoglicemia.<sup>84,103</sup> O tiopental pertence à classe dos barbitúricos e é um forte depressor cardiorrespiratório, pelo que deve ser administrado lentamente por via endovenosa. Apresenta ainda uma fraca ação analgésica e de relaxamento muscular e em cães pré-medicados a dose varia entre 7 e 10 mg/kg.<sup>140</sup> O propofol é um fármaco da família dos fenóis que, tal como o tiopental, causa depressão cardiorrespiratória e tem um fraco poder analgésico. Apresenta, no entanto, a vantagem de permitir uma rápida recuperação da consciência e como agente indutor deve ser administrado na dose de 1 a 4 mg/kg, por via endovenosa.<sup>140,141</sup> A alfaxalona é um esteróide neuroativo, com efeitos cardiovasculares mínimos, mas com incidências ocasionais de depressão respiratória. A dose necessária para indução anestésica em pacientes pré-medicados é de 2 mg/kg.<sup>140,141</sup>

A manutenção anestésica tanto pode ser feita com isoflurano como com sevoflurano, pois ambos os agentes inalatórios reduzem a taxa metabólica cerebral numa maior proporção do que o halotano.<sup>84,103</sup>

Encontra-se descrito o recurso a um bloqueio paravertebral torácico ecoguiado (**Figura 8**) como parte de uma abordagem analgésica multimodal num cão com insulinoma. Este bloqueio fornece analgesia somática e visceral, principalmente ao nível do tronco simpático, ramos comunicantes e nervo intercostal.<sup>142</sup> Tratou-se de um bloqueio bilateral, realizado entre a 12<sup>a</sup> e a 13<sup>a</sup> vértebras torácicas e no qual foi injetada uma concentração final de 0.25% de bupivacaína.<sup>142</sup> A visualização ecográfica do deslocamento ventral da pleura parietal ipsilateral é o sinal que indica que o bloqueio foi realizado corretamente.<sup>143</sup> A abordagem analgésica utilizada neste caso proporcionou estabilidade cardiovascular intraoperatória e analgesia, não tendo sido detetadas complicações associadas à técnica.<sup>142</sup>

**Figura 8:** Figura ilustrativa de um bloqueio paravertebral torácico ecoguiado num cão.  
Adaptado.<sup>143</sup>



#### 4.5.3.3.Procedimento cirúrgico

O paciente deve ser colocado em decúbito dorsal e o tórax caudo-ventral e o abdómen devem ser assepticamente preparados. De seguida, deve realizar-se uma incisão ao nível da linha média que deve estender-se desde o processo xifóide até à região umbilical.<sup>103</sup> O recurso a afastadores abdominais de *Balfour* facilita a exploração de todo o abdómen cranial.<sup>103</sup> A porção livre do omento maior deve ser retraída cranialmente e todo o pâncreas deve ser avaliado tanto visualmente como por palpação. É fundamental que a inspeção digital do órgão seja completa e realizada de forma cautelosa, para minimizar a ocorrência de complicações que podem vir a ser potencialmente fatais.<sup>83,103</sup>

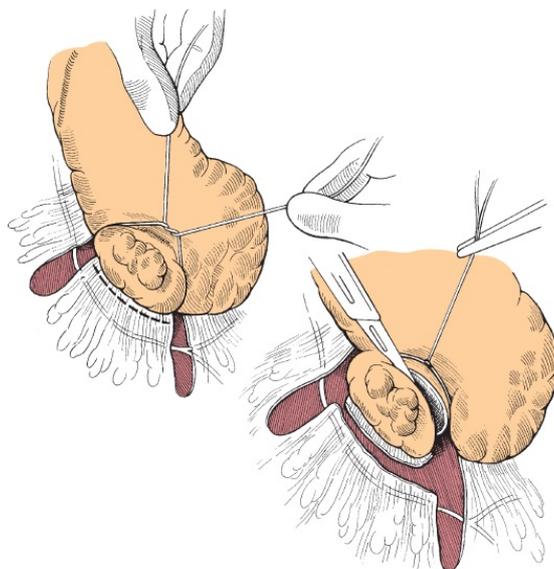
A maioria dos tumores secretores de insulina são facilmente visíveis, surgindo como nódulos esféricos únicos, de pequena dimensão (0.5 a 4 cm) e coloração amarelada a escura.<sup>84</sup> Não se verifica qualquer predisposição para a localização destas neoplasias, sendo encontradas com igual frequência nos lobos esquerdo e direito e no corpo pancreático.<sup>83,103</sup> No entanto, neoplasias localizadas na porção distal dos lobos pancreáticos são facilmente excisáveis comparativamente com as que se encontram no corpo do pâncreas.<sup>83</sup> Este último caso, representa um desafio cirúrgico, que requer extensa manipulação e disseção do órgão, com cuidados acrescidos para evitar danos ao nível dos ductos pancreáticos, vasos sanguíneos e linfáticos. Devido à elevada probabilidade de complicações pós-operatórias, a excisão cirúrgica de neoplasias localizadas no corpo do pâncreas não está recomendada.<sup>83</sup>

Nos casos em que a visualização e a palpação intraoperatórias não são bem-sucedidas, encontra-se descrita a utilização de azul de metileno.<sup>84,144,145</sup> Trata-se de um

corante que, quando administrado por via endovenosa, se concentra nas glândulas paratiroides e no pâncreas endócrino, corando intensamente áreas hiperfuncionais. Desta forma, o tecido pancreático normal adquire uma coloração azul-escura, enquanto o tecido hiperfuncional surge num tom azul avermelhado intenso.<sup>83</sup> Deve diluir-se 3 mg/kg de azul de metileno a 1% em 250 mL de solução salina a 0.9% e administrar por via endovenosa durante 30 a 40 minutos, sendo a coloração máxima adquirida cerca de 30 minutos após o início da infusão.<sup>83</sup> Apesar da sua utilidade, o azul de metileno é raramente utilizado devido aos seus efeitos colaterais, que incluem a indução de anemia hemolítica com formação de corpos de Heinz e a lesão renal aguda.<sup>84,145</sup> Embora não seja utilizada por rotina na medicina veterinária, a ecografia intraoperatória trata-se de uma técnica promissora que, nestas situações em particular, pode ser muito útil.<sup>84</sup>

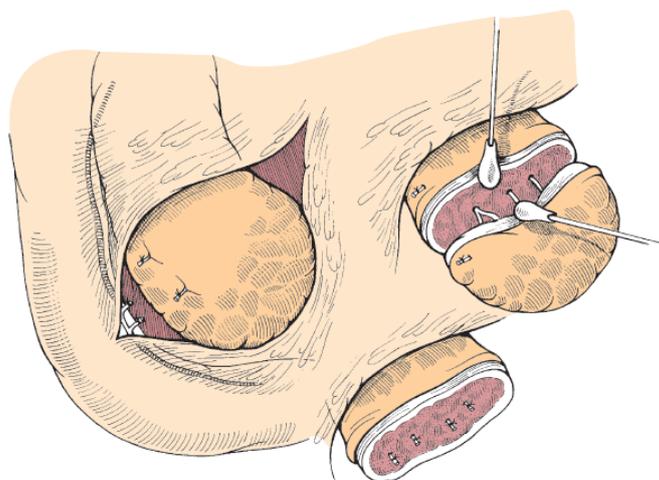
Por norma, os pacientes são submetidos a uma pancreatectomia parcial que pode ser realizada através de duas técnicas cirúrgicas distintas: a técnica de sutura-fratura ou a técnica de disseção romba.<sup>146</sup> A primeira encontra-se indicada para lesões focais, localizadas na extremidade do pâncreas e surge representada na **Figura 9**.<sup>103</sup> Nesta, é necessário fazer duas incisões no mesoduodeno ou no omento, uma de cada lado do pâncreas.<sup>103</sup> Em seguida, deve passar-se um fio de sutura não absorvível (3/0 ou 4/0) através das incisões e, com este, rodear a porção pancreática afetada de modo a que a sutura fique imediatamente proximal à lesão a ser excisada.<sup>103,146</sup> Depois, a sutura deve ser apertada de modo a provocar a compressão do parênquima pancreático e a permitir que os vasos e ductos sejam ligados. A porção distal à ligadura é removida e os orifícios do mesoduodeno/omento são suturados com fio absorvível.<sup>103</sup>

**Figura 9:** Figura ilustrativa da técnica de pancreatectomia parcial sutura-fratura. Adaptado.<sup>103</sup>



Alternativamente, existe a técnica de disseção romba que pode ser realizada em lesões localizadas em qualquer porção do pâncreas.<sup>103</sup> Após identificação da lesão, deve fazer-se uma incisão no mesoduodeno ou omento que a recobre e separar os lóbulos afetados do tecido adjacente com recurso a zaragatoas estéreis ou pinças hemostáticas *Halsted* mosquito, tal como retrata a **Figura 10**.<sup>103</sup> Por fim, devem ligar-se os vasos sanguíneos e ductos que suprem a porção a ser removida, excisar esse tecido e suturar o orifício previamente realizado no mesoduodeno/omento.<sup>103</sup> A técnica de sutura-fratura, por ser mais prática e tecnicamente mais simples, é a mais utilizada em medicina veterinária.<sup>146</sup>

**Figura 10:** Figura ilustrativa da técnica de pancreatectomia parcial por disseção romba. Adaptado.<sup>103</sup>



A pancreatectomia parcial laparoscópica surge também descrita como um método viável para a excisão de insulinosomas caninos.<sup>147</sup> Este método minimamente invasivo possibilita uma melhor visualização da área de trabalho, origina menos ansiedade e dor no pós-operatório e apresenta uma taxa de complicações baixa, comparativamente com os procedimentos tradicionais. Para além disso, encontra-se associado a recuperações mais rápidas o que se traduz em tempos de espera mais curtos para iniciar terapias adjuvantes, se indicadas.<sup>147</sup> Ao considerar a excisão laparoscópica torna-se ainda mais importante determinar a localização exata da neoplasia. O decúbito esternal fornece um bom acesso ao lobo direito e porção distal do lobo esquerdo; já o decúbito dorsal permite uma melhor visualização do corpo pancreático e porção proximal do lobo esquerdo.<sup>118</sup>

Recentemente, um dispositivo bipolar eletrotérmico de vedação de vasos (*LigaSure*®) foi comparado com a técnica de sutura-fratura, tendo sido considerado uma alternativa segura.<sup>146</sup> Este dispositivo sela vasos de até sete milímetros de diâmetro, desnaturando o colagénio e a elastina que compõe a parede vascular.<sup>147</sup> Na cirurgia pancreática, o *LigaSure*® pode ainda ser usado para selar os ductos, evitando o extravasamento dos fluídos pancreáticos que podem provocar peritonite. Para além disso, o dano tecidual é limitado uma vez que a temperatura não excede os 50 a 80°C, comparativamente com os 600°C atingidos pelo bisturi elétrico. Estas características possibilitam menores tempos de cicatrização em relação às técnicas de coagulação tradicionais.<sup>146</sup> Neste estudo comparativo, verificou-se que a pancreatectomia com recurso ao *LigaSure*® está associada a um tempo cirúrgico significativamente menor e períodos de hospitalização inferiores ao verificado na técnica convencional de sutura-fratura. Para além disso, não foram observadas complicações pós-operatórias no grupo tratado com recurso a este dispositivo.<sup>146</sup>

Independentemente da técnica eleita, a inspeção completa do abdómen é imperativa para a deteção de metástases, dado que a sua probabilidade de ocorrência no momento da cirurgia é elevada. Os locais mais comuns de disseminação do tumor incluem os linfonodos regionais (duodenal, mesentérico, hepático, esplénico), o fígado e o omento peripancreático.<sup>83</sup> A remoção destas lesões deve ser cuidadosamente avaliada, pois apesar de melhorar o prognóstico pode também estar associada a uma maior morbilidade, ao interferir com o suprimento sanguíneo de órgãos adjacentes.<sup>84,148</sup> No final, todos os

tecidos excisados devem ser submetidos para histopatologia de forma a obter a confirmação do diagnóstico.<sup>84</sup>

#### **4.6. Complicações e cuidados pós-cirúrgicos**

Nas primeiras 24 horas após a cirurgia, a concentração sérica de glucose deve ser monitorizada frequentemente e devem continuar a administrar-se fluídos suplementados com dextrose até que a glicemia atinja valores superiores a 75 mg/dL.<sup>103</sup> Em muitos casos, a normoglicemia é restaurada em minutos após a excisão do tumor primário.<sup>84,127</sup>

As complicações pós-operatórias mais comuns incluem a pancreatite, a hiperglicemia e a hipoglicemia. O seu desenvolvimento está diretamente correlacionado com a experiência do cirurgião no manuseamento do pâncreas, a presença ou não de metástases funcionais e o ajuste da fluidoterapia no período perioperatório.<sup>83</sup>

A pancreatite pode desenvolver-se após a manipulação cirúrgica do pâncreas e, em alguns casos, pode ser fatal, pelo que é essencial instituir tratamento agressivo caso sejam detetados sinais clínicos de pancreatite.<sup>86</sup> Estes sinais são, por norma, inespecíficos e os testes de diagnóstico comumente utilizados apresentam sensibilidades e especificidades variáveis, pelo que a presença de vômitos e a anorexia são frequentemente usadas para apoiar o diagnóstico.<sup>149</sup>

As situações de hiperglicemia ou diabetes *mellitus* transitória encontram-se associadas a uma secreção inadequada de insulina por parte das células  $\beta$  normais, derivada da hiperinsulinemia crónica.<sup>98,150</sup> Até que as células normais recuperem as suas propriedades secretoras, os animais permanecem hiperglicémicos e podem necessitar de insulina exógena para manter a normoglicemia.<sup>98</sup> A insulino-terapia deve ser iniciada caso a hiperglicemia e a glicosúria persistam por mais de um a dois dias a partir do momento em que os fluídos suplementados com dextrose são descontinuados.<sup>98</sup>

A hipoglicemia persistente no período pós-cirúrgico geralmente indica a presença de neoplasias primárias excisadas de forma incompleta ou metástases funcionais não reconhecidas.<sup>103</sup> Nestes animais, a infusão endovenosa de dextrose deve ser continuada e pode haver necessidade de instituir terapêutica médica com prednisona e diazóxido.<sup>83,103</sup>

## 4.7. Diagnóstico definitivo

### 4.7.1. Histopatologia

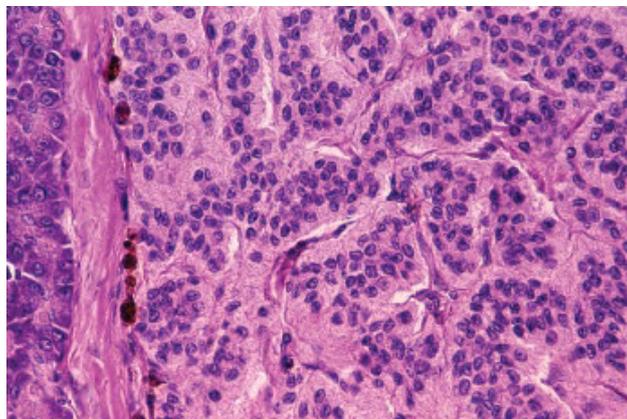
A histopatologia dos tecidos excisados durante o procedimento cirúrgico é, tal como referido, essencial para chegar a um diagnóstico definitivo de insulinoma.<sup>149</sup>

Os adenomas encontram-se bem delimitados em relação ao parênquima adjacente e rodeados por uma cápsula fina de tecido conjuntivo fibroso. É possível detetar numerosos septos de tecido conjuntivo com pequenos capilares a irradiarem da cápsula para o interior da neoplasia, subdividindo-a em pequenos lóbulos. As células neoplásicas são bem diferenciadas, cúbicas a colunares e com citoplasmas levemente eosinofílicos a anfofílicos. As figuras mitóticas são raras.<sup>96</sup>

Por outro lado, os carcinomas (**Figura 11**) são consistentemente maiores, multilobulares e invadem o parênquima pancreático adjacente. Nestes, as células neoplásicas atravessam a cápsula fibrosa, são bem diferenciadas mas menos uniformes em tamanho e forma, comparativamente com os adenomas. Estas tanto podem ser cuboidais como poliédricas e apresentam um citoplasma eosinofílico granular. As figuras mitóticas são observadas com pouca frequência.<sup>96</sup>

Nos insulinomas, as características histomorfológicas das células neoplásicas não são, por norma, úteis na diferenciação entre adenoma e carcinoma.<sup>96,147</sup> Assim, a evidência de invasão da cápsula e do parênquima pancreático por células neoplásicas é considerada o critério mais relevante de malignidade, para além da presença de metástases.<sup>96</sup>

**Figura 11:** Histopatologia de um carcinoma das células  $\beta$  pancreáticas. Adaptado.<sup>96</sup>



#### **4.7.2. Imunohistoquímica**

A imunohistoquímica é uma técnica amplamente utilizada, que auxilia na classificação de diversas neoplasias em medicina veterinária.<sup>151</sup> Trata-se de um procedimento de coloração no qual são utilizados anticorpos comerciais para identificar moléculas celulares e extracelulares específicas, como marcadores de superfície celular ou mesmo substâncias secretoras.<sup>151</sup> Embora seja considerada uma ferramenta útil no diagnóstico de doenças oncológicas, através da confirmação da histogênese, a imunohistoquímica deve ser utilizada apenas como um complemento às alterações morfológicas típicas, identificadas histologicamente.<sup>152</sup>

A imunohistoquímica pode ainda ser útil em termos de prognóstico, na avaliação da proliferação de um tumor, através da detecção de marcadores como o Ki67, o qual será abordado mais adiante.<sup>151,153</sup>

Os biomarcadores imunohistoquímicos estabelecidos para o insulínoma canino incluem, naturalmente, a insulina, mas também a cromogranina A, a sinaptofisina e a enolase neuroespecífica.<sup>153</sup>

#### **4.8. Prognóstico**

O prognóstico para cães com insulínoma é considerado reservado a longo prazo, devido à elevada probabilidade de malignidade desta neoplasia. Sabe-se, no entanto, que pacientes submetidos a cirurgia e, posteriormente, a tratamento médico ficam mais propensos a permanecerem normoglicêmicos por períodos mais longos relativamente a pacientes submetidos apenas a terapia médica.<sup>97</sup> Num estudo retrospectivo que integrou 28 cães com insulínoma, o tempo médio de sobrevivência dos pacientes submetidos a cirurgia isolada (785 dias) ou cirurgia combinada com terapêutica médica (1316 dias), foi significativamente superior em comparação com os que receberam apenas tratamento médico (196 dias).<sup>154</sup>

O prognóstico depende também do estadió clínico da doença, o qual deve ser estabelecido de acordo com o sistema Tumor-Nódulo-Metástase (TNM) instituído pela Organização Mundial de Saúde.<sup>97,155</sup> As neoplasias em estadió I encontram-se estritamente localizadas no pâncreas (T1N0M0), no estadió II já se verifica envolvimento dos linfonodos locais (T1N1M0) e no estadió III há a presença de metástases distantes, com ou sem implicação dos linfonodos locais (T1N1M1 ou T1N0M1).<sup>97</sup> Cães com

neoplasias em estadio III apresentam uma esperança média de vida significativamente mais curta e, para além disso, não são na maioria das vezes candidatos a cirurgia.<sup>97,150</sup>

Num estudo que envolveu 26 cães com insulinoma, verificou-se que o resultado clínico pode também ser previsto com base no índice Ki67.<sup>153</sup> Este trata-se, tal como já referido, de um marcador de proliferação, expresso durante as fases ativas do ciclo celular e ausente nas células em repouso.<sup>153</sup> Segundo este estudo, uma elevada expressão do Ki67 encontra-se associada a um período livre de doença menor, tempos de sobrevivência inferiores e, conseqüentemente, um pior prognóstico.<sup>153</sup>

Outros fatores de prognóstico atualmente disponíveis incluem a idade do paciente, a concentração sérica de insulina pré-operatória e os níveis séricos de glucose no período pós-cirúrgico. No entanto, considera-se que o estabelecimento de biomarcadores adicionais é necessário de forma a otimizar o maneio destes pacientes.<sup>153</sup> Apesar disto, verifica-se que comparativamente com estudos mais antigos, o prognóstico de cães com insulinoma tem vindo a melhorar, o que pode ser explicado por um diagnóstico mais precoce, uma melhor seleção dos casos cirúrgicos, avanços nas técnicas cirúrgicas e cuidados pós-operatórios superiores.<sup>84</sup>

### III. Apresentação do caso clínico

#### 1. Identificação do paciente

Este relato de caso é referente a um canídeo, o Dumbo, um *Cocker Spaniel* macho, castrado, com 10 anos de idade e 19kg de peso corporal. O paciente foi referenciado para o CHV por um centro de atendimento médico-veterinário onde era normalmente acompanhado.

#### 2. Anamnese

Durante a recolha da história pregressa, percebeu-se que o paciente exibira um episódio convulsivo na madrugada do dia da consulta. Segundo o tutor, este fora o único observado até à data e ter-se-ia prolongado durante cerca de cinco minutos. Pela descrição efetuada, ter-se-á tratado de uma convulsão tónico-clónica generalizada, sendo que durante a sua ocorrência o animal urinou, permaneceu em decúbito lateral, não responsivo a estímulos e com sialorreia. O tutor referiu ainda que na última semana o animal havia demonstrado um inalterado interesse pela comida, mas estivera menos ativo do que o habitual e relutante a certos movimentos, sem outras alterações comportamentais a apontar. No entanto, após este incidente deixara de se movimentar e de se alimentar.

O Dumbo trata-se de um cão de apartamento, que não apresenta coabitantes e apenas tem contacto com outros animais no exterior e sob vigilância. Tanto o protocolo vacinal como o de desparasitação se encontram atualizados e, segundo o tutor, o Dumbo não tem acesso a medicação ou produtos tóxicos. Os seus antecedentes médicos incluem apenas otites crónicas e duas intervenções cirúrgicas, uma destartarização e a orquiectomia eletiva.

#### 3. Exame de estado geral e exames dirigidos

O exame de estado geral do Dumbo permitiu identificar prostração, taquicardia e dor ao nível do abdómen cranial (6 em 10 de acordo com a *Numerical Rating Scale*<sup>156</sup>), detetada através de palpação profunda. Os restantes parâmetros encontravam-se normais, como é possível verificar através da observação da **Tabela 28**.

**Tabela 28:** Exame de estado geral do Dumbo.

<b>EXAME DE ESTADO GERAL</b>	
<i>Atitude</i>	Prostrado, pouco responsivo
<i>Condição corporal</i>	6 em 9 <sup>157</sup>
<i>Temperatura (°C)</i>	38,4
<i>Frequência respiratória (rpm)</i>	36
<i>Frequência cardíaca (bpm)</i>	172
<i>Pulso metatarsiano</i>	Forte e sincrónico
<i>Cor das mucosas</i>	Rosadas
<i>Tempo de repleção capilar</i>	< 2 segundos
<i>Tempo de retração da prega cutânea</i>	< 2 segundos
<i>Palpação abdominal</i>	Desconforto, abdómen tenso

Realizou-se ainda um breve exame neurológico através do qual se verificou que o paciente apresentava uma correta posição da cabeça, ausência de nistagmo, mas uma resposta de ameaça diminuída. Se auxiliado, o Dumbo era capaz de se manter em estação mas não se conseguia deslocar autonomamente e adquiria uma posição cifótica. Apresentava também alterações comportamentais, associadas a uma maior agressividade.

#### **4. Exames complementares**

Inicialmente, procedeu-se à recolha de uma amostra sanguínea ao animal, a qual foi enviada para um laboratório solicitando um painel analítico completo. Os resultados do hemograma, bioquímicas e ionograma séricos encontram-se nas **Tabelas 29 e 30**. Nestas, é possível comprovar que todos os parâmetros se encontravam dentro dos intervalos fisiológicos, com exceção da glucose cujo valor era de 22.5 mg/dL. Concluiu-se assim que o Dumbo se encontrava com uma hipoglicemia severa. Começaram então a fazer-se medições seriadas da glicemia, por punção da face medial da orelha e com recurso a um glucómetro portátil, a cada três horas. Todos os valores obtidos foram inferiores a 60 mg/dL.

**Tabela 29:** Hemograma inicial do Dumbo (valores de referência do laboratório Cedivet).

<b>HEMOGRAMA</b>		
<b>Parâmetro</b>	<b>Valores do Dumbo</b>	<b>Valores de referência</b>
<i>Eritrócitos (10<sup>12</sup>/L)</i>	5,8	5,4-8,5
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	12,9	12,0-18,0
<i>Hematócrito (%)</i>	37,8	37-55
<i>C.H.C.M (g/dL)</i>	34,1	31,0-36,0
<i>V.C.M (fL)</i>	65,2	60,0-77,0
<i>R.D.W (%)</i>	14,3	11,9-14,5
<i>Glóbulos brancos (10<sup>9</sup>/L)</i>	9,0	5,8-20,3
<i>Neutrófilos (10<sup>9</sup>/L)</i>	6,5	3,7-13,3
<i>Linfócitos (10<sup>9</sup>/L)</i>	2,0	1,0-3,6
<i>Monócitos (10<sup>9</sup>/L)</i>	0,5	0,2-0,7
<i>Eosinófilos (10<sup>9</sup>/L)</i>	0,3	0,1-1,3
<i>Basófilos (10<sup>9</sup>/L)</i>	0,0	<0,2
<i>Plaquetas (10<sup>9</sup>/L)</i>	463,0	173,0-486,5
<i>V.P.M (fL)</i>	11,0	8,6-14,4

**Tabela 30:** Bioquímicas e ionograma iniciais do Dumbo (valores de referência do laboratório Cedivet).

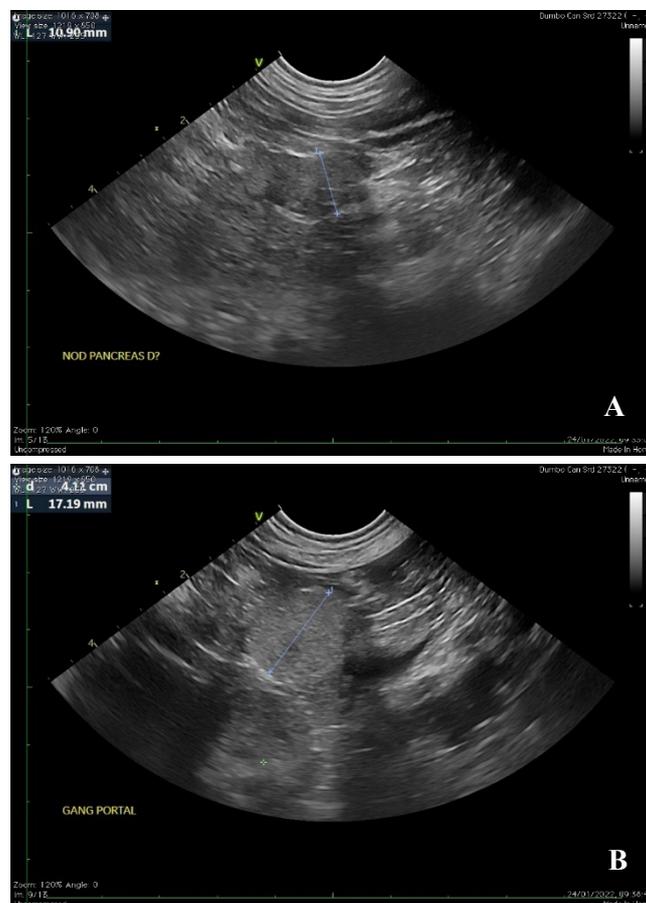
<b>BIOQUÍMICAS E IONOGRAMA SÉRICOS</b>		
<b>Parâmetro</b>	<b>Valores do Dumbo</b>	<b>Valores de referência</b>
<i>Ureia (mg/dL)</i>	20,0	15,0-68,5
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0,6	0,4-1,2
<i>Fósforo (mg/dL)</i>	3,1	3,0-6,0
<i>ALT/GPT (UI/L)</i>	53	10-90
<i>Glucose (mg/dL)</i>	22,5 (↓)	54,0-120,0
<i>Proteínas totais (g/dL)</i>	6,7	5,5-7,5
<i>Albumina (g/dL)</i>	3,2	2,7-3,6
<i>Globulinas (g/dL)</i>	3,5	2-4
<i>Rácio albumina/globulina</i>	0,9	0,5-1,2
<i>Cálcio total (mg/dL)</i>	10,4	8,1-12,0
<i>Ácidos biliares (µmol/L)</i>	<2,6	<20,0
<i>Sódio (mmol/L)</i>	145,7	135,0-151,0
<i>Potássio (mmol/L)</i>	4,6	3,5-5,6
<i>Cloro (mmol/L)</i>	108,2	105,0-120,0

O passo seguinte foi enviar uma amostra de sangue, na qual se detetara hipoglicemia, para determinação do valor de insulina sérica. O relatório revelou uma concentração sérica de insulina de 68 mU/L, compatível com um “insulinoma provável”, de acordo com os valores de referência estabelecidos pelo laboratório:

- >20 mU/L – nível de insulina elevado, insulinoma provável;
- 10-20 mU/L – nível de insulina normal/elevado, insulinoma possível;
- 5-10 mU/L – nível de insulina baixo/normal, insulinoma pouco provável mas não deve ser descartado;
- <5 mU/L – nível de insulina baixo/indetectável, insulinoma muito pouco provável.

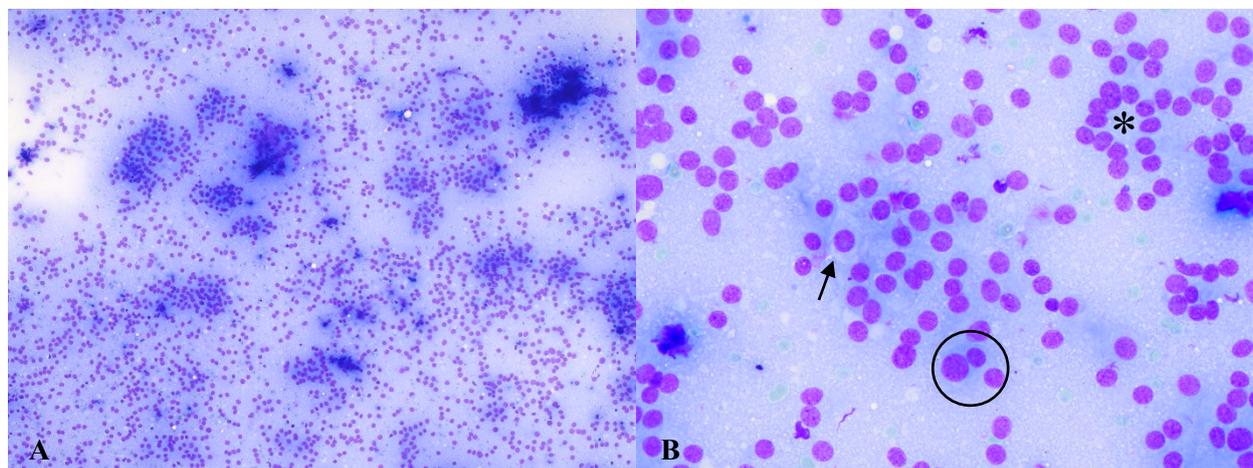
Foi realizada uma ecografia abdominal ao Dumbo (**Figura 12**), na qual se detetou a presença de um nódulo parenquimatoso na extremidade do lobo pancreático direito com 1.5cm de diâmetro. Para além disso, identificou-se uma estrutura nodular parenquimatosa de 1.8cm próxima à veia porta, sugestiva de um linfonodo de dimensões aumentadas.

**Figura 12:** Ecografia abdominal na qual se detetou um nódulo parenquimatoso na extremidade do lobo pancreático direito (A) e uma estrutura nodular parenquimatosa, próxima da veia porta (B). Imagens gentilmente cedidas pelo CHV.



Realizou-se ainda uma CAAF ecoguiada ao nódulo detetado no pâncreas e os resultados encontram-se na **Figura 13** e na **Tabela 31**.

**Figura 13:** Aspeto citológico do nódulo pancreático detetado ecograficamente. Ampliações: 10x (A) e 40x (B). Imagens gentilmente cedidas pelo Serviço de Citologia Veterinária da Universidade do Porto.



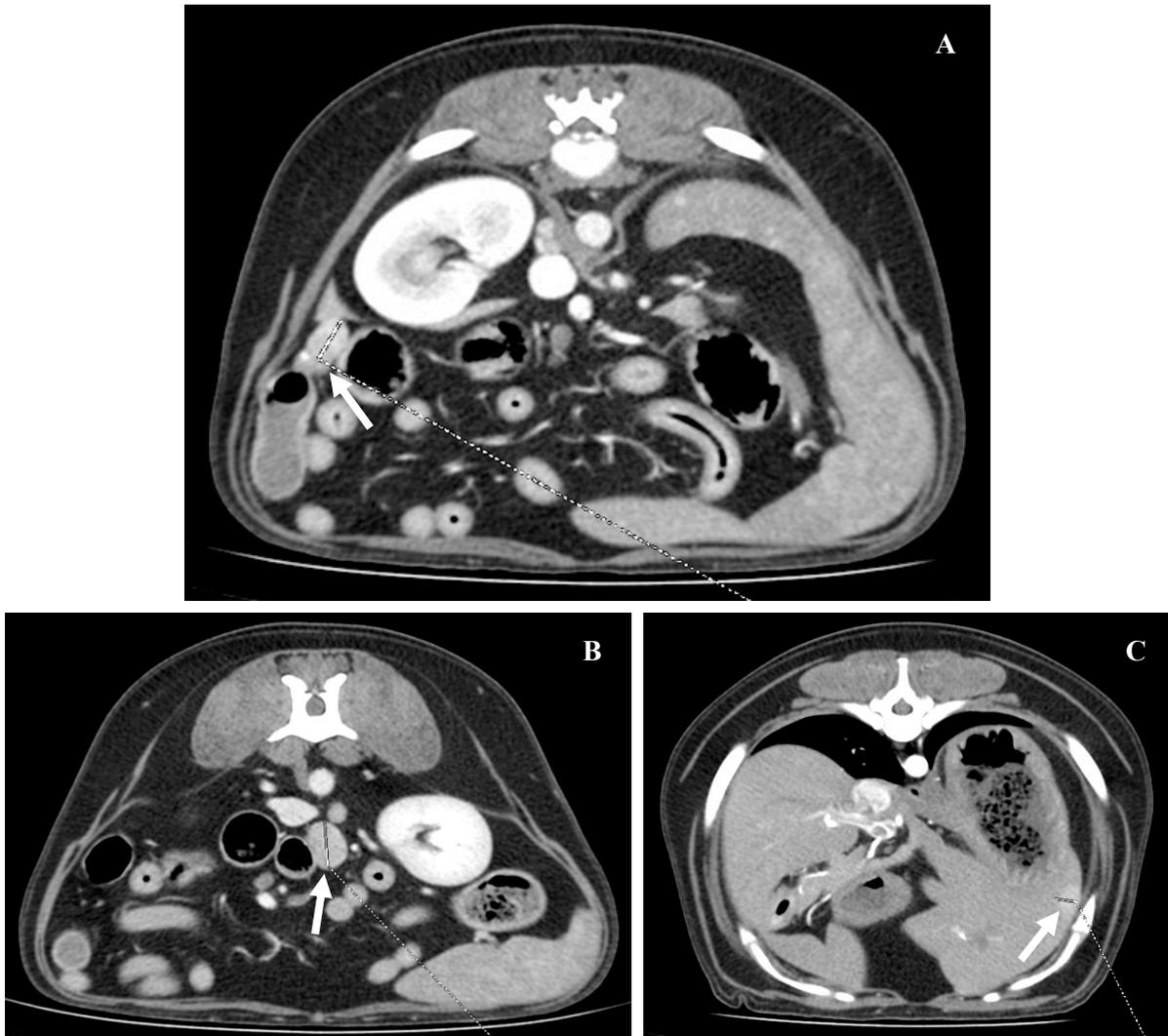
**Tabela 31:** Interpretação dos resultados da CAAF ecoguiada.

Figura	Descrição citológica
(A)	Preparação com elevada celularidade. Observa-se uma população celular homogénea que, por vezes, se agrupa formando discretos agregados pouco coesos.
(B)	Presença de vacúolos e discretos eritrócitos em plano de fundo. Observa-se maioritariamente uma população celular de núcleos “nus” de formato redondo a oval, por vezes rodeados por citoplasma basófilo de limites indistintos (seta). Detetam-se alguns núcleos agregados em arranjos de forma acinar (asterisco) e anisocariose discreta a moderada (círculo).

Já com uma forte suspeita de que se trataria de um insulinoma, o Dumbo foi submetido a uma TAC de contraste, mais especificamente uma angiotomografia do abdómen cranial. Nesta, confirmou-se a presença de uma lesão nodular (1cm) no limite caudal do lobo pancreático direito, a qual captou contraste de forma superior ao restante parênquima na fase arterial. Verificou-se também que um linfonodo mesentérico adjacente à transição íleo-cecal apresentava dimensões aumentadas (2cm) e captava contraste essencialmente na fase arterial. Por fim, identificou-se ainda um pequeno nódulo hepático (1.2cm), aparentemente superficial, ao nível da 10<sup>a</sup> costela esquerda e

que também captou contraste na mesma fase. Os achados deste exame imagiológico podem ser observados na **Figura 14**.

**Figura 14:** Secções da TAC através da qual se confirmou a presença de uma lesão nodular no lobo pancreático direito (A), o aumento da dimensão de um linfonodo adjacente à transição íleo-cecal (B) e detetou um pequeno nódulo hepático (C). Imagens gentilmente cedidas pelo CHV.



## 5. Hospitalização e estabilização do paciente

Após confirmação da hipoglicemia, o Dumbo permaneceu internado e a receber fluidoterapia endovenosa (IV) com NaCl a 0.9% suplementado com dextrose a 5%. Devido aos valores de glicemia extremamente baixos, foram também necessários *bolus* adicionais com glucose a 30% (1 ml/kg). Fez-se uma administração de buprenorfina (0.02 mg/kg IV) de forma a deixar o paciente mais confortável e aumentou-se a frequência das refeições, reduzindo a quantidade das mesmas. Ficou ainda com indicação para se

administrar diazepam (0.5 mg/kg IV) em caso de novo episódio convulsivo. Adicionou-se ao plano terapêutico a metilprednisolona (0.5 mg/kg IV BID) e colocou-se o dispositivo *FreeStyle Libre*® de forma a facilitar a monitorização da glicemia (**Figura 15**).

*Figura 15: Sistema de monitorização da glicemia FreeStyle Libre® aplicado no Dumbo. Arquivo pessoal.*



## 6. Tratamento cirúrgico

Tendo em consideração as imagens ecográficas e tomográficas obtidas, optou por se realizar uma laparotomia exploratória ao Dumbo. Começou por se fazer um painel de análises pré-anestésicas, o qual revelou novamente um valor muito baixo de glicemia (27 mg/dL). Administrou-se então um *bolus* de glucose, por via endovenosa, e foram-se realizando novas medições a cada 30 minutos, através do dispositivo de monitorização.

Iniciou-se o protocolo anestésico com uma infusão contínua de dexmedetomidina (1 µg/kg/h IV) e remifentanil (5 µg/kg/h IV) e, de seguida, procedeu-se à tricotomia de toda a região abdominal à medida que se ia administrando propofol em *bolus* dose-efeito. O Dumbo foi então transportado para o bloco operatório onde se induziu a anestesia com propofol (2 mg/kg IV) e se procedeu à colocação de um tubo endotraqueal com 8 mm de diâmetro. Depois, este foi colocado em decúbito dorsal e iniciou-se a oxigenação, a ventilação por pressão positiva e a manutenção anestésica com sevoflurano a 2%. De seguida, colocaram-se os elétrodos do ECG, o capnógrafo, o oxímetro, a braçadeira de medição das pressões arteriais e o termómetro esofágico. Finalizou-se com a preparação assética do abdómen, com recurso a compressas e clorhexidina a 4% e, simultaneamente,

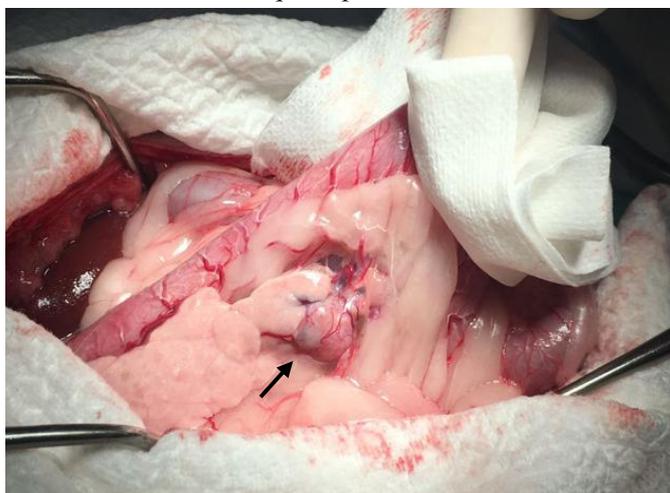
foram-se verificando os parâmetros vitais do paciente através do monitor multiparamétrico. Minutos antes de iniciar a cirurgia foi ainda administrada cefazolina (22 mg/kg IV) e durante o procedimento fez-se resgate analgésico com recurso à quetamina (1 mg/kg IV).

Primeiramente, fez-se uma incisão ao longo da linha média que se estendeu desde o processo xifóide até cerca de 1cm abaixo da cicatriz umbilical. Começou então a explorar-se o abdómen cranial até encontrar o pâncreas e confirmou-se a localização do nódulo na porção distal do lobo pancreático direito (**Figura 16**). De seguida, individualizou-se este lobo pancreático do mesoduodeno com recurso ao selador de vasos eletrotérmico *LigaSure*®. O passo seguinte consistiu na laqueação da artéria pancreaticoduodenal caudal por transfixação, utilizando um fio monofilamentar absorvível sintético (*Monosyn*® 3/0). Utilizou-se depois um fio monofilamentar não absorvível sintético (*Premilene*® 2/0) para, através da técnica de sutura-fratura, remover o nódulo, deixando uma margem livre de 1.5cm.

Posteriormente, foi feita a exploração do fígado e detetou-se que efetivamente existia um nódulo ao nível do lobo quadrado. Procedeu-se então à biópsia excisional do mesmo através da técnica de guilhotina. No final, removeu-se também o linfonodo ileocólico esquerdo.

Para finalizar, procedeu-se ao encerramento quer do mesoduodeno previamente incidido, utilizando um fio monofilamentar absorvível sintético (*Monosyn*® 4/0), quer da parede abdominal. Todas as amostras excisadas foram colocadas em frascos apropriados, contendo formol a 10%, e enviadas para análise histopatológica.

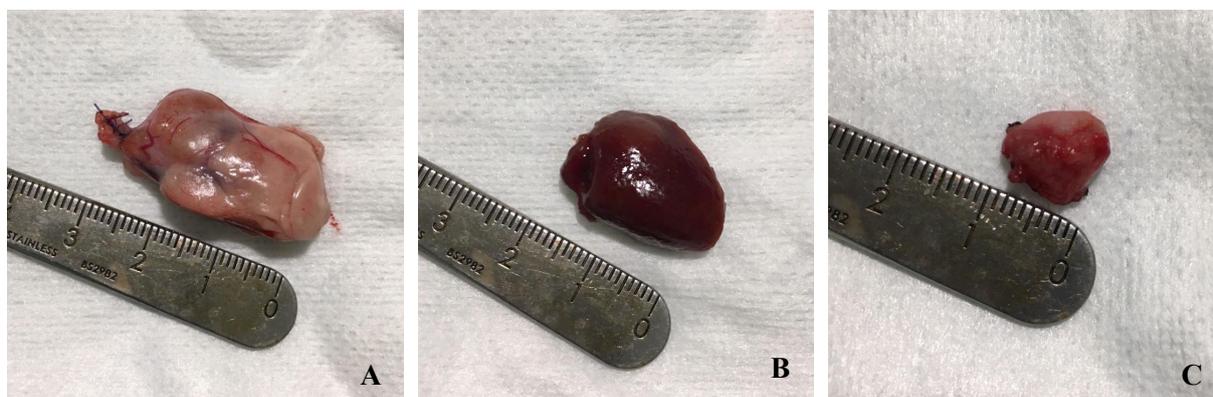
**Figura 16:** Identificação do nódulo na porção distal do lobo pancreático direito.  
*Arquivo pessoal.*



## 7. Diagnóstico definitivo

Tal como é possível observar através da **Figura 17**, foram enviadas para histopatologia três amostras distintas: a amostra (A) que correspondia a um fragmento de tecidos irregulares, moderadamente firme, medindo 3x1.7x1cm, constituído por tecidos acastanhados e creme, de disposição multinodular e de limites indistintos; a amostra (B) que era um fragmento com uma lesão nodular esbranquiçada com cerca de 0.5cm de diâmetro; e a amostra (C) que era um fragmento de tecidos irregulares, esbranquiçados, medindo 1cm de diâmetro e com limites indistintos. Estas amostras eram provenientes do pâncreas, do fígado e do linfonodo ileocólico, respetivamente.

*Figura 17: Amostras (A, B e C) excisadas durante o procedimento cirúrgico e enviadas para análise histopatológica. Arquivo pessoal.*



Os resultados do relatório histopatológico encontram-se condensados na **Tabela 32**. Desta forma, obteve-se a confirmação do diagnóstico do Dumbo, tratava-se de um insulinoma, mais especificamente um adenoma das ilhotas de Langerhans, que não apresentava metastização.

*Tabela 32: Resultados da análise histopatológica para as amostras A, B e C.*

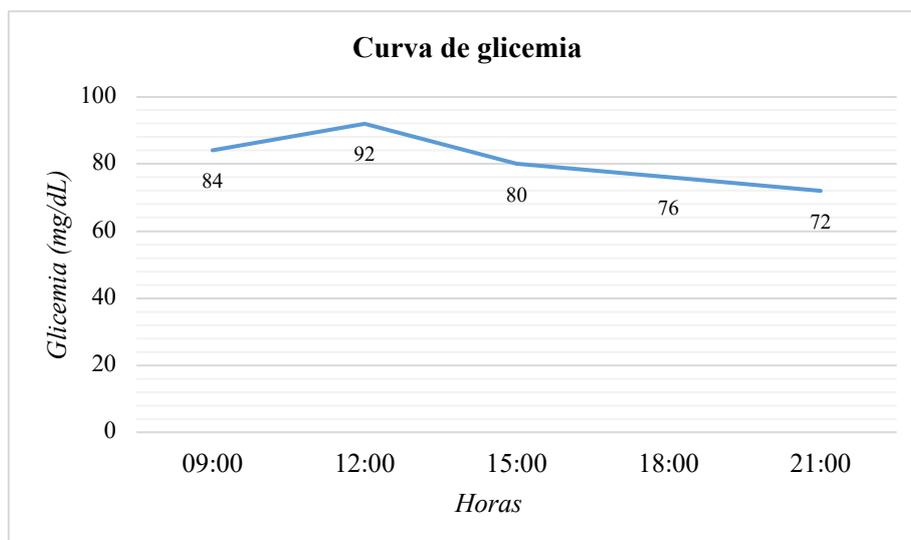
<b>Figura</b>	<b>Descrição da microscopia</b>	<b>Diagnóstico</b>
(A)	Lesão nodular neoplásica, capsulada e de crescimento expansivo, com origem nas Ilhotas de Langerhans. Limites bem definidos, excisada na totalidade. A lesão é constituída por células poliédricas organizadas em lóbulos por entre o estroma ricamente vascularizado. As células são claras, com núcleos pequenos e redondos e citoplasma abundante. O pleomorfismo nuclear é reduzido e não são visíveis figuras de mitose.	Adenoma das ilhotas de Langerhans
(B)	Degenerescência hidrópica dos hepatócitos que se organizam em arranjos. Discreta fibrose periportal e hiperplasia pontual dos ductos biliares.	Degenerescência hidrópica hepática
(C)	Hiperplasia folicular e aumento da atividade apoptótica. Sem outras alterações.	Linfonodo reativo

## 8. Acompanhamento pós-cirúrgico do paciente

No pós-operatório, o Dumbo manteve-se estável e apresentou um despertar tranquilo e sem complicações. Ficou com indicação para realizar jejum de, pelo menos, 24 horas devido ao risco de pancreatite associado a este tipo de procedimento cirúrgico. Manteve a fluidoterapia suplementada e as medições da glicemia a cada três horas, bem como a infusão contínua de dexmedetomidina. Esta última foi administrada durante dois dias, agora a uma taxa de 0.5µg/kg/h. A metilprednisolona passou a ser administrada apenas uma vez ao dia durante dois dias e, depois disso, uma vez a cada dois dias para desmame. Iniciou-se metadona, 0.2 mg/kg IV, a cada quatro horas durante dois dias, passando a 0.1 mg/kg nos dias seguintes. Acrescentou-se ainda cefazolina (22 mg/kg IV BID), maropitant (0.1 mg/kg IV SID) e omeprazol (1 mg/kg IV BID).

Os valores de glicemia do Dumbo começaram a normalizar, como é possível confirmar através do **Gráfico 2**, no entanto, apesar da terapêutica implementada, este começou a desenvolver vômitos dois dias após a cirurgia. Foi então realizado um painel de análises e uma ecografia de controlo, nos quais se verificou neutrofilia, sinais de inflamação mesentérica e peripancreática mas ausência de líquido livre, e estase gastrointestinal. Adicionou-se então metoclopramida (0.5 mg/kg IV TID) ao restante plano terapêutico acima descrito.

**Gráfico 2:** Curva de glicemia do Dumbo um dia após a cirurgia.



Cinco dias após a cirurgia, a condição clínica do Dumbo regularizou, incluindo o apetite, pelo que este recebeu alta médica. Nesta, vinha discriminada a medicação a ser instituída em casa, toda ela por via oral. Incluía omeprazol (1 mg/kg BID, sete dias consecutivos), cefalexina (15 mg/kg BID, três dias consecutivos) e paracetamol (10 mg/kg BID, cinco dias consecutivos). Continha ainda algumas recomendações destinadas aos tutores, nomeadamente a necessidade de manter o colar isabelino, de vigiar o estado de consciência, o apetite, as fezes e a urina do Dumbo, de implementar uma dieta gastrointestinal baixa em gordura e de limpar diariamente a sutura com soro fisiológico durante 10 dias, após os quais os pontos foram removidos.

Cerca de duas semanas após a excisão do insulinoma, o Dumbo voltou à clínica onde era habitualmente seguido demonstrando sinais de diabetes *mellitus*: perda de peso, poliúria e polidipsia. Segundo o tutor, não tinha polifagia e encontrava-se ativo e bem-disposto. A glicemia medida em jejum foi de 452 mg/dL, confirmando-se a presença de hiperglicemia, e a avaliação da fruttosamina revelou um resultado de 482  $\mu\text{mol/L}$  (valores de referência do laboratório: 225-365  $\mu\text{mol/L}$ ), compatível com diabetes *mellitus*. Posto isto, o Dumbo iniciou insulinoterapia com recurso à insulina lente (*Caninsulin*®), 0.5U/kg duas vezes ao dia, após as refeições principais (às 9h30 e às 21h30). Com o decorrer da terapêutica, as curvas de glicemia foram normalizando e a sintomatologia clínica foi-se revertendo. Tratou-se, portanto, de uma situação transitória associada à presença prévia de uma fonte de insulina, o insulinoma.

## 9. Discussão

Os tumores funcionais das células  $\beta$  pancreáticas são considerados incomuns, no entanto, quando presentes encontram-se sobretudo em cães mais velhos e de grande porte.<sup>98</sup> O caso relatado corresponde a um cão de 10 anos, mas de porte médio e cuja raça não pertence às que surgem apresentadas com maior predisposição. Verifica-se, portanto, que estes fatores não devem, em momento algum, ser utilizados para excluir a presença desta neoplasia.

Os insulinomas originam períodos de hipoglicemia, a qual é responsável por uma grande proporção dos sinais clínicos reportados.<sup>84</sup> Isto faz com que a lista de diagnósticos diferenciais se torne bastante extensa, dificultando o diagnóstico final. No caso do Dumbo, com base na informação recolhida durante a anamnese, foi possível descartar logo à partida alguns desses diagnósticos, nomeadamente o jejum prolongado, a sobredosagem de insulina e a ingestão de fármacos ou agentes tóxicos. Também as evidências laboratoriais de hipoglicemia e hiperinsulinémia foram fulcrais neste processo de exclusão. O diagnóstico de um insulinoma é também baseado nos exames imagiológicos.<sup>84</sup> Neste caso, tanto na ecografia como na TAC realizadas ao Dumbo foi possível detetar a presença de um nódulo pancreático. No entanto, em muitos pacientes caninos nenhum dos meios complementares é eficaz na deteção de lesões e, uma vez mais, a hipótese de se tratar de um insulinoma não deve ser excluída.

A correção da concentração plasmática de glucose, com o intuito de reduzir o risco de neuroglicopénia, é fundamental na estabilização de pacientes com insulinoma, tanto antes como durante a exploração cirúrgica.<sup>139</sup> Para que tal seja possível, a realização de medições seriadas da glicemia é fulcral e estas são, habitualmente, feitas com recurso a um glucómetro portátil a partir de amostras de sangue capilar ou colhido de uma veia periférica. Os glucómetros apresentam, no entanto, algumas limitações, nomeadamente a necessidade de flebotomias frequentes e o facto de permitirem apenas uma avaliação intermitente da glicemia (geralmente a cada uma a duas horas), reduzindo os dados disponíveis para basear as decisões de tratamento.<sup>131</sup> Ao invés disso, durante a hospitalização do Dumbo optou-se pela colocação do dispositivo *FreeStyle Libre*®. A aplicação deste sensor elimina a necessidade das múltiplas colheitas de sangue e, consequentemente, a ansiedade associada a esse processo. Para além disso, os valores de

glicemia podem ser obtidos com um intervalo de tempo muito menor, proporcionando um ajuste mais precoce e eficaz da terapêutica.<sup>130</sup>

A detecção e localização precisas, bem como o estadiamento da neoplasia primária e respectivas metástases são essenciais na seleção dos candidatos para cirurgia.<sup>109</sup> Neste caso em particular, havia uma forte suspeita de que se tratava de uma neoplasia em estadio III devido à detecção imagiológica de alterações tanto no fígado como num linfonodo, locais com elevado potencial metastático. Sabe-se que, por norma, a cirurgia não se encontra recomendada nestes pacientes com estadio avançado, em que há doença metastática extensa. No entanto, no caso acompanhado o paciente acabou por ser direcionado para cirurgia e, no final, acabou por se verificar que as alterações detetadas não correspondiam a metástases, tratando-se de falsos positivos. Com a análise histopatológica pôde ainda comprovar-se que se tratava de um adenoma, sendo que mais de metade dos insulinomas correspondem a carcinomas.<sup>86</sup> A diferenciação entre neoplasia benigna ou maligna depende sobretudo da infiltração do parênquima pancreático adjacente. Independentemente das características histomorfológicas das células, a grande maioria dos tumores secretores de insulina caninos apresentam um comportamento maligno.<sup>147</sup>

Apesar da escassez de estudos a comprovar os efeitos benéficos que a administração pré-operatória de agonistas dos recetores  $\alpha_2$ -adrenérgicos tem nas concentrações plasmáticas de insulina e glucose, a adição de dexmedetomidina ao protocolo anestésico do Dumbo revelou bons resultados. Neste caso, recorreu-se a uma infusão contínua de dexmedetomidina, a qual foi um adjuvante útil à analgesia opióide proporcionada pelo remifentanil. Para além disso, esta infusão de dexmedetomidina forneceu sedação adicional e contínua, por tratar-se de uma cirurgia mais longa, e promoveu uma recuperação suave.<sup>140</sup>

A excisão do insulinoma do Dumbo foi realizada através da técnica de sutura-fratura e, no pós-operatório, o animal acabou por desenvolver sinais de peritonite localizada. O recurso ao *LigaSure*® poderia ter sido vantajoso nesta situação uma vez que o selamento de vasos e ductos com este dispositivo é relativamente fácil e rápido.<sup>146</sup> Já na técnica convencional, a manipulação do tecido pancreático e a colocação da sutura acabam por ser mais trabalhosas e é questionável se esta técnica previne o extravasamento de fluídos pancreáticos, que originam inflamação local subsequente.<sup>146</sup>

Neste paciente, não foi utilizado qualquer fármaco quimioterápico ou outras estratégias de manejo antineoplásico devido aos riscos associados aos mesmos, bem como à ausência de documentação dos respectivos benefícios. A opção terapêutica implementada foi a ressecção cirúrgica e, neste caso em particular, tratando-se de um adenoma, considera-se que esta tenha sido curativa, ao contrário do que se verifica na grande maioria dos pacientes com insulinoma.

### **Conclusão**

O estágio curricular e a escrita do presente relatório representam o culminar de seis anos de formação. O estágio fica marcado como um período de grande aprendizagem, no qual se veem os conhecimentos teóricos a ser aplicados num contexto de prática clínica. A elevada casuística do CHV permitiu à autora acompanhar casos nas mais variadas especialidades e adquirir competências, através do auxílio e supervisão de uma equipa de médicos e enfermeiros sempre dispostos a contribuir para a formação dos seus estagiários. O tema da monografia foi escolhido com o apoio da Dra. Luísa Oliveira, devido ao interesse demonstrado pela estagiária nas áreas de oncologia e cirurgia.

O insulinoma é uma neoplasia pouco comum em cães, que se caracteriza pela produção excessiva de insulina, resultando em períodos intermitentes de hipoglicemia que originam sinais clínicos de neuroglicopenia. O diagnóstico presuntivo é conseguido através do historial clínico, exames laboratoriais e imagiológicos, no entanto, para o diagnóstico definitivo é necessário recorrer à histopatologia. A cirurgia é o tratamento de eleição na maioria dos casos embora não seja, por norma, curativa dado o elevado potencial de disseminação do tumor. Existe apenas um agente quimioterápico disponível, a estreptozotocina, cujo efeito é imprevisível devido aos efeitos adversos que provoca. Desta forma, torna-se fulcral que no futuro sejam estudadas novas terapêuticas, com melhores resultados clínicos e capazes de prolongar a esperança média de vida destes animais, cujo prognóstico tende a ser reservado.

## Referências bibliográficas

- 1: O'BRIEN, M. J.; BEIJERINK, N. J.; WADE, C. M. - Genetics of canine myxomatous mitral valve disease. **Animal Genetics**. . ISSN 13652052. 52:4 (2021) 409–421. doi: 10.1111/age.13082.
- 2: BORGARELLI MICHELE, M.; HAGGSTROM, Jens - Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 01955616. 40:4 (2010) 651–663. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.03.008.
- 3: KEENE, Bruce W. *et al.* - ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 33:3 (2019) 1127–1140. doi: 10.1111/jvim.15488.
- 4: BOSWOOD, A. *et al.* - Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Placebo: The EPIC Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 32:1 (2018) 72–85. doi: 10.1111/jvim.14885.
- 5: POUCHELON, J. L. *et al.* - Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: A retrospective study of 141 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 22:4 (2008) 905–914. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0105.x.
- 6: BERNAY, F. *et al.* - Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 24:2 (2010) 331–341. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0467.x.
- 7: KELLIHAN, Heidi B.; STEPIEN, Rebecca L. - Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. . ISSN 18750834. 14:1 (2012) 149–164. doi: 10.1016/j.jvc.2012.01.001.
- 8: GEDON, Natalie Katharina Yvonne; MUELLER, Ralf Steffen - Atopic dermatitis in cats and dogs: A difficult disease for animals and owners. **Clinical and Translational Allergy**. . ISSN 20457022. 8:1 (2018). doi: 10.1186/s13601-018-0228-5.
- 9: HALLIWELL, Richard - Revised nomenclature for veterinary allergy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. . ISSN 01652427. 114:3–4 (2006) 207–208. doi: 10.1016/j.vetimm.2006.08.013.
- 10: SANTORO, Domenico - Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 49:1 (2019) 9–26. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.08.002.
- 11: HENSEL, Patrick *et al.* - Canine atopic dermatitis: Detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. **BMC Veterinary Research**. . ISSN 17466148. 11:1 (2015). doi: 10.1186/s12917-015-0515-5.

- 12: SARIDOMICHELAKIS, Manolis N.; OLIVRY, Thierry - An update on the treatment of canine atopic dermatitis. **The Veterinary Journal**. . ISSN 1090-0233. 207:2016) 29–37. doi: 10.1016/J.TVJL.2015.09.016.
- 13: MAZZAFERRO, Elisa M. - Update on Canine Parvoviral Enteritis. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 50:6 (2020) 1307–1325. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.07.008.
- 14: GODDARD, Amelia; LEISEWITZ, Andrew L. - Canine Parvovirus. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 01955616. 40:6 (2010) 1041–1053. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.07.007.
- 15: WILLARD, Michael - Disorders of the Intestinal Tract. Em NELSON, RICHARD W.; COUTO, C. GUILLERMO (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 476–478.
- 16: MYLONAKIS, Mathios; KALLI, Iris; RALLIS, Timoleon - Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. **Veterinary Medicine: Research and Reports**. . ISSN 2230-2034. Volume 7:2016) 91–100. doi: 10.2147/vmrr.s80971.
- 17: YALCIN, E.; KESER, G. O. - Comparative efficacy of metoclopramide, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 13652885. 40:6 (2017) 599–603. doi: 10.1111/jvp.12396.
- 18: LATHAN, Patty; THOMPSON, Ann - Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. **Veterinary Medicine: Research and Reports**. Volume 9:2018) 1–10. doi: 10.2147/vmrr.s125617.
- 19: LANEN, Kathleen VAN; SANDE, Allison - Canine hypoadrenocorticism: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Topics in Companion Animal Medicine**. . ISSN 19389736. 29:4 (2014) 88–95. doi: 10.1053/j.tcam.2014.10.001.
- 20: NELSON, Richard W.; MAGGIORE, Ann-Marie - Disorders of the Adrenal Gland. Em NELSON, RICHARD W.; COUTO, C. GUILLERMO (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 883–889.
- 21: LENNON, Elizabeth M. *et al.* - Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 00031488. 231:3 (2007) 413–416. doi: 10.2460/JAVMA.231.3.413.
- 22: WATSON, Penny - The Exocrine Pancreas. Em NELSON, RICHARD W.; COUTO, C. GUILLERMO (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 620–633.
- 23: FORMAN, Marnin A. *et al.* - ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 35:2 (2021) 703–723. doi: 10.1111/jvim.16053.

- 24: SAH, Raghuwansh P.; GARG, Pramod; SALUJA, Ashok K. - Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. **Current Opinion in Gastroenterology**. . ISSN 02671379. 28:5 (2012) 507–515. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283567f52.
- 25: SCHNAUSS, Fanny; HANISCH, Franziska; BURGNER, Iwan Anton - Diagnosis of feline pancreatitis with SNAP fPL and Spec fPL. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. . ISSN 15322750. 21:8 (2019) 700–707. doi: 10.1177/1098612X18796624.
- 26: HICKMAN, M. A. *et al.* - Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 01407783. 31:3 (2008) 220–229. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00952.x.
- 27: WOOLCOCK, Andrew; SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine - Common Immune-Mediated Diseases. Em NELSON, RICHARD W.; COUTO, C. GUILLERMO (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 1231–1238.
- 28: WANG, A.; SMITH, J. R.; CREEVY, K. E. - Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 00224510. 54:8 (2013) 399–404. doi: 10.1111/jsap.12107.
- 29: GARDEN, Oliver A. *et al.* - ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 33:2 (2019) 313–334. doi: 10.1111/jvim.15441.
- 30: SWANN, James W. *et al.* - ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 33:3 (2019) 1141–1172. doi: 10.1111/jvim.15463.
- 31: OLIVRY, Thierry; LINDER, Keith E.; BANOVIC, Frane - Cutaneous lupus erythematosus in dogs: A comprehensive review. **BMC Veterinary Research**. . ISSN 17466148. 14:1 (2018). doi: 10.1186/s12917-018-1446-8.
- 32: BANOVIC, Frane - Canine Cutaneous Lupus Erythematosus: Newly Discovered Variants. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 49:1 (2019) 37–45. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.08.004.
- 33: BANOVIC, Frane *et al.* - Clinical and microscopic features of generalized discoid lupus erythematosus in dogs (10 cases). **Veterinary Dermatology**. . ISSN 13653164. 27:6 (2016) 488-e131. doi: 10.1111/vde.12389.
- 34: GRIFFIES, Joel D. *et al.* - Topical 0.1% Tacrolimus for the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus and Pemphigus Erythematosus in Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 0587-2871. 40:1 (2004) 29–41. doi: 10.5326/0400029.
- 35: HELLER, Heidi Barnes - Feline Epilepsy. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 48:1 (2018) 31–43. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.08.011.

- 36: LOWRIE, Mark *et al.* - Audiogenic reflex seizures in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. . ISSN 15322750. 18:4 (2016) 328–336. doi: 10.1177/1098612X15582080.
- 37: LOWRIE, Mark *et al.* - Levetiracetam in the management of feline audiogenic reflex seizures: a randomised, controlled, open-label study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. . ISSN 15322750. 19:2 (2017) 200–206. doi: 10.1177/1098612X15622806.
- 38: LOMMER, Milinda J. - Oral Inflammation in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 01955616. 43:3 (2013) 555–571. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.02.004.
- 39: LEE, Da Bin; VERSTRAETE, Frank J. M.; ARZI, Boaz - An Update on Feline Chronic Gingivostomatitis. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 50:5 (2020) 973–982. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.04.002.
- 40: PERALTA, Santiago; CARNEY, Patrick C. - Feline chronic gingivostomatitis is more prevalent in shared households and its risk correlates with the number of cohabiting cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. . ISSN 15322750. 21:12 (2019) 1165–1171. doi: 10.1177/1098612X18823584.
- 41: JENNINGS, Michael W. *et al.* - Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000–2013). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 1943569X. 246:6 (2015) 654–660. doi: 10.2460/JAVMA.246.6.654.
- 42: WEBB, Terah E. R. - A review of glaucoma surgical therapy. **Veterinary Ophthalmology**. . ISSN 14635224. 24:S1 (2021) 34–38. doi: 10.1111/vop.12852.
- 43: WYNNE, Rachel Matusow - Ocular Emergencies in Small Animal Patients. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 50:6 (2020) 1261–1276. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.07.003.
- 44: JOHNSEN, Devin A. J.; MAGGS, David J.; KASS, Philip H. - Evaluation of risk factors for development of secondary glaucoma in dogs: 156 cases (1999–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 00031488. 229:8 (2006) 1270–1274. doi: 10.2460/JAVMA.229.8.1270.
- 45: PLUMMER, Caryn E.; MACKAY, Edward O.; GELATT, Kirk N. - Comparison of the effects of topical administration of a fixed combination of dorzolamide-timolol to monotherapy with timolol or dorzolamide on IOP, pupil size, and heart rate in glaucomatous dogs. **Veterinary Ophthalmology**. 9(2006) 245–249.
- 46: MAGGIO, Federica; BRAS, Dineli - Surgical Treatment of Canine Glaucoma: Filtering and End-Stage Glaucoma Procedures. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 45:6 (2015) 1261–1282. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.06.008.
- 47: COUTO, Guillermo - Selected Neoplasms in Dogs and Cats. Em NELSON, RICHARD W.; COUTO, C. GUILLERMO (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 1322–1325.

- 48: MULLIN, Christine; CLIFFORD, Craig A. - Histiocytic Sarcoma and Hemangiosarcoma Update. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 49:5 (2019) 855–879. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.009.
- 49: CHILDRESS, Michael O. - Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 01955616. 42:1 (2012) 123–155. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.09.009.
- 50: MARUYAMA, Haruhiko *et al.* - **The Incidence of Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs with Malignant Tumor**
- 51: SORENMO, Karin U. *et al.* - Efficacy and Toxicity of a Dose-Intensified Doxorubicin Protocol in Canine Hemangiosarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 1939-1676. 18:2 (2004) 209–213. doi: 10.1111/J.1939-1676.2004.TB00162.X.
- 52: SZIVEK, A. *et al.* - Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993-2007. **Veterinary and Comparative Oncology**. . ISSN 14765810. 10:1 (2012) 65–73. doi: 10.1111/j.1476-5829.2011.00282.x.
- 53: WHITE, Richard A. S. - Laryngeal Disorders. Em LUIS FUENTES, VIRGINIA; JOHNSON, LYNELLE R.; DENNIS, SIMON (Eds.) - **BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine**. 2. ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2016. p. 269–271.
- 54: MACPHAIL, Catriona M. - Laryngeal Disease in Dogs and Cats: An Update. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 50:2 (2020) 295–310. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.11.001.
- 55: THIEMAN, Kelley M. *et al.* - **Histopathological Confirmation of Polyneuropathy in 11 Dogs With Laryngeal Paralysis**
- 56: BAHR, Katherine L. *et al.* - Outcome of 45 dogs with laryngeal paralysis treated by unilateral arytenoid lateralization or bilateral ventriculocordectomy. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 15473317. 50:4 (2014) 264–272. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6081.
- 57: MAGGIORE, Ann DELLA - An Update on Tracheal and Airway Collapse in Dogs. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 50:2 (2020) 419–430. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.11.003.
- 58: JOHNSON, Lynelle R.; MCKIERNAN, Brendan C. - Canine tracheobronchial disease. Em LUIS FUENTES, VIRGINIA; JOHNSON, LYNELLE R.; DENNIS, SIMON (Eds.) - **BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine**. 2. ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2016. p. 274–279.
- 59: TANGNER, C. H.; HOBSON, H. Phil - A Retrospective Study of 20 Surgically Managed Cases of Collapsed Trachea. **American College of Veterinary Surgeons**. 11:4 (1982) 146–149.
- 60: VIOLETTE, Nathaniel P. *et al.* - Correlations among tracheal dimensions, tracheal stent dimensions, and major complications after endoluminal stenting of tracheal collapse

syndrome in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 33:5 (2019) 2209–2216. doi: 10.1111/jvim.15555.

61: HAGMAN, Ragnvi - Pyometra in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 48:4 (2018) 639–661. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.03.001.

62: PRETZER, S. D. - Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. **Theriogenology**. . ISSN 0093691X. 70:3 (2008) 359–363. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.04.028.

63: HAGMAN, R. - Canine pyometra: What is new? **Reproduction in Domestic Animals**. . ISSN 14390531. 52:2017) 288–292. doi: 10.1111/rda.12843.

64: JITPEAN, Supranee *et al.* - Closed cervix is associated with more severe illness in dogs with pyometra. **BMC Veterinary Research**. . ISSN 17466148. 13:1 (2017). doi: 10.1186/s12917-016-0924-0.

65: ENGLAND, G. C. W.; FREEMAN, S. L.; RUSSO, M. - Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. **Veterinary Record**. . ISSN 2042-7670. 160:9 (2007) 293–296. doi: 10.1136/VR.160.9.293.

66: NIZA, M. E. *et al.* - Effects of Pine Processionary Caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* Contact in Dogs: 41 Cases (2002–2006). **Zoonoses and Public Health**. . ISSN 1863-2378. 59:1 (2012) 35–38. doi: 10.1111/J.1863-2378.2011.01415.X.

67: POUZOT-NEVORET, Céline *et al.* - Pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* envenomation in 109 dogs: A retrospective study. **Toxicon**. . ISSN 18793150. 132:2017) 1–5. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.03.014.

68: COSTA, Daniel *et al.* - Ocular lesions produced by pine processionary caterpillar setae (*Thaumetopoea pityocampa*) in dogs: a descriptive study. **Veterinary Ophthalmology**. . ISSN 1463-5224. 19:6 (2016) 493–497. doi: 10.1111/VOP.12333.

69: NANDA, Andy; HANS, Eric C. - Tibial Plateau Leveling Osteotomy for Cranial Cruciate Ligament Rupture in Canines: Patient Selection and Reported Outcomes. **Veterinary Medicine: Research and Reports**. Volume 10:2019) 249–255. doi: 10.2147/vmrr.s204321.

70: SPINELLA, Giuseppe; ARCAMONE, Giulia; VALENTINI, Simona - Cranial cruciate ligament rupture in dogs: Review on biomechanics, etiopathogenetic factors and rehabilitation. **Veterinary Sciences**. . ISSN 23067381. 8:9 (2021). doi: 10.3390/vetsci8090186.

71: CAMPBELL, Courtney A. *et al.* - Severity of patellar luxation and frequency of concomitant cranial cruciate ligament rupture in dogs: 162 cases (2004–2007). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 00031488. 236:8 (2010) 887–891. doi: 10.2460/JAVMA.236.8.887.

72: KOWALESKI, Michael P.; BOUDRIEAU, Randy J.; POZZI, Antonio - Stifle Joint. Em JOHNSTON, SPENCER A.; TOBIAS, KAREN M. (Eds.) - **Veterinary Surgery: Small Animal**. 2. ed. Missouri : Elsevier, 2018v. 1. p. 1083–1085.

- 73: PFEIL, Dirsko J. F. VON *et al.* - Results of a survey of Veterinary Orthopedic Society members on the preferred method for treating cranial cruciate ligament rupture in dogs weighing more than 15 kilograms (33 pounds). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 1943569X. 253:5 (2018) 586–597. doi: 10.2460/JAVMA.253.5.586.
- 74: BRUCHIM, Yaron; HOROWITZ, Michal; AROCH, Itamar - Pathophysiology of heatstroke in dogs—revisited. **Temperature**. . ISSN 23328959. 4:4 (2017) 356–370. doi: 10.1080/23328940.2017.1367457.
- 75: BOUCHAMA, Abderrezak; KNOCHEL, James P. - Heat Stroke. **The New England Journal of Medicine**. . ISSN 0028-4793. 346:25 (2002) 1978–1988. doi: 10.1056/NEJMRA011089.
- 76: DROBATZ, Kenneth J. - Heat Stroke. Em SILVERSTEIN, DEBORAH C.; HOPPER, KATE (Eds.) - **Small Animal Critical Care Medicine**. 2. ed. Missouri : Elsevier, 2015. p. 795–798.
- 77: BRUCHIM, Yaron; KELMER, Efrat - Canine Heat Stroke. Em DROBATZ, KENNETH J. *et al.* (Eds.) - **Textbook of Small Animal Emergency Medicine**. 1. ed. Hoboken : Wiley and Sons, Inc., 2019v. 2. p. 942–949.
- 78: MILLIGAN, Melissa; BERENT, Allyson C. - Medical and Interventional Management of Upper Urinary Tract Uroliths. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 49:2 (2019) 157–174. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.11.004.
- 79: COCKBURN, E.; BATTERSBY, I. A.; DOYLE, R. S. - Renal pelvic rupture, intrapelvic haematoma and retroperitoneal haemorrhage associated with obstructive ureterolithiasis in a cat. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 17485827. 62:7 (2021) 599–603. doi: 10.1111/jsap.13196.
- 80: BERENT, Allyson C. *et al.* - Technical and clinical outcomes of ureteral stenting in cats with benign ureteral obstruction: 69 cases (2006–2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 1943569X. 244:5 (2014) 559–576. doi: 10.2460/JAVMA.244.5.559.
- 81: BERENT, Allyson C. *et al.* - Use of a subcutaneous ureteral bypass device for treatment of benign ureteral obstruction in cats: 174 ureters in 134 cats (2009–2015). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 1943569X. 253:10 (2018) 1309–1327. doi: 10.2460/JAVMA.253.10.1309.
- 82: SLYE, M.; WELLS, H. G. - Tumor of islet tissue with hyperinsulinism in a dog. **Archived Pathology**. 19:537 (1935).
- 83: NELSON, Richard W. - Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma. Em FELDMAN, EDWARD C. *et al.* (Eds.) - **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. Missouri : Elsevier, 2015. p. 348–372.
- 84: GOUTAL, Caroline M.; BRUGMANN, Bonnie L.; RYAN, Kirk A. - Insulinoma in dogs: A review. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 05872871. 48:3 (2012) 151–163. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5745.

- 85: HERMANSON, John W.; LAHUNTA, Alexander; EVANS, Howard E. (EDS.) - The Digestive Apparatus and Abdomen. Em **Miller and Evan's Anatomy of the Dog**. 5. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 780–784.
- 86: CORNELL, Karen; TOBIAS, Karen M. - Pancreas. Em JOHNSTON, SPENCER A.; TOBIAS, KAREN M. (Eds.) - **Veterinary Surgery: Small Animal**. 2. ed. Missouri : Elsevier, 2018v. 2. p. 1886–1900.
- 87: BUISSHAND, Floryne O.; KIRPENSTEIJN, Jolle - The pancreas. Em WILLIAMS, JOHN M.; NILES, JACQUI D. (Eds.) - **BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Surgery**. 2. ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2015. p. 220–223.
- 88: PETROFF, Brian K.; GRECO, Deborah S. - Endocrine Glands and Their Function. Em KLEIN, BRADLEY G. (Ed.) - **Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 412–420.
- 89: WATSON, Penny J. - The Exocrine Pancreas. Em NELSON, RICHARD W.; COUTO, C. GUILLERMO (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 620.
- 90: HERDT, Thomas H. - Secretions of the Gastrointestinal Tract. Em KLEIN, BRADLEY G. (Ed.) - **Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 311–312.
- 91: IDOWU, Olutunbi; HEADING, Kathryn - Hypoglycemia in dogs: Causes, management, and diagnosis. **The Canadian Veterinary Journal**. 59:6 (2018) 642–649.
- 92: REUSCH, Claudia E. - Feline Diabetes Mellitus. Em FELDMAN, EDWARD C. *et al.* (Eds.) - **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. Missouri : Elsevier, 2015. p. 269–271.
- 93: THORENS, Bernard - GLUT-2, glucose sensing and glucose homeostasis. **Diabetologia**. 58:2015) 221–232. doi: 10.1007/s00125-014-3451-1.
- 94: GERICH, John E. *et al.* - Renal GluconeogenesisIts importance in human glucose homeostasis. **Diabetes Care**. . ISSN 0149-5992. 24:2 (2001) 382–391. doi: 10.2337/DIACARE.24.2.382.
- 95: BELL, Regan R. W.; LATOUCHE, Jean-Sébastien; BORJESSON, Dori L. - The Pancreas. Em VALENCIANO, AMY C.; COWELL, RICK L. (Eds.) - **Cowell and Tyler's Diagnostic Cutology and Hematology of the Dog and Cat**. 5. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 317–328.
- 96: ROSOL, Thomas J.; MEUTEN, Donald J. - Tumors of the Endocrine Glands. Em MEUTEN, DONALD J. (Ed.) - **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. Iowa : Wiley & Sons, Inc., 2017. p. 822–826.
- 97: LUNN, Katharine F.; BOSTON, Sarah E. - Tumors of the Endocrine System. Em VAIL, DAVID M.; THAMM, DOUGLAS H.; LIPTAK, JULIUS M. (Eds.) - **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 582–584.

- 98: NELSON, Richard W.; MAGGIORE, Ann-Marie Della - Disorders of the Endocrine Pancreas. Em NELSON, RICHARD W.; COUTO, C. GUILLERMO (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 847–853.
- 99: RYAN, D. *et al.* - Clinical findings, neurological manifestations and survival of dogs with insulinoma: 116 cases (2009-2020). **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 17485827. 62:7 (2021) 531–539. doi: 10.1111/jsap.13318.
- 100: SCHRAUWEN, Eric *et al.* - Peripheral polyneuropathy associated with insulinoma in the dog : clinical, pathological, and electrodiagnostic features. **Progress in Veterinary Neurology**. . ISSN 1061-575X. 7:1 (1996) 16–19.
- 101: WHIPPLE, Allen O.; FRANTZ, Virginia Kneeland; NEW YORK, N. Y. - Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review. **Annals of Surgery**. . ISSN 0003-4932. 101:6 (1935) 1299. doi: 10.1097/00000658-193506000-00001.
- 102: CAPODANNO, Ylenia *et al.* - Canine insulinoma as a model for human malignant insulinoma research: Novel perspectives for translational clinical studies. **Translational Oncology**. . ISSN 19365233. 15:1 (2022). doi: 10.1016/j.tranon.2021.101269.
- 103: MACPHAIL, Catriona; FOSSUM, Terry W. - Surgery of the Endocrine System. Em FOSSUM, THERESA W. (Ed.) - **Small Animal Surgery**. 5. ed. Philadelphia : Elsevier, 2019. p. 599–612.
- 104: SCHOEMAN, Johan P. - Insulin-Secreting Tumors. Em ETTINGER, STEPHEN J.; FELDMAN, EDWARD C.; CÔTÉ, ETIENNE (Eds.) - **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8. ed. Missouri : Elsevier, 2017. p. 4267–4279.
- 105: MELLANBY, R. J.; HERRTAGE, M. E. - Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 1748-5827. 43:11 (2002) 506–508. doi: 10.1111/J.1748-5827.2002.TB00023.X.
- 106: LEIFER, C. E.; PETERSON, M. E.; MATUS, R. E. - Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 0003-1488. 188:1 (1986) 60–64.
- 107: WALCZAK, Raelyn *et al.* - Canine insulinomas appear hyperintense on MRI T2-weighted images and isointense on T1-weighted images. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 17408261. 60:3 (2019) 330–337. doi: 10.1111/vru.12715.
- 108: PENNINCK, Dominique; D’ANJOU, Marc-André - Pancreas. Em PENNINCK, DOMINIQUE; D’ANJOU, MARC-ANDRÉ (Eds.) - **Atlas of Small Animal Ultrasonography**. 2. ed. Iowa : John Wiley & Sons, Inc., 2015. p. 324–329.
- 109: ROBBEN, Joris H. *et al.* - 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(2005) 15–22.
- 110: VANDERPERREN, K. *et al.* - Description of the use of contrast-enhanced ultrasonography in four dogs with pancreatic tumours. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 00224510. 55:3 (2014) 164–169. doi: 10.1111/jsap.12153.

- 111: NAKAMURA, Kensuke *et al.* - Contrast-enhanced ultrasonographic findings in three dogs with pancreatic insulinoma. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 17408261. 56:1 (2015) 55–62. doi: 10.1111/vru.12177.
- 112: STIEGER-VANEGAS, Susanne M.; FRANK, Paul M. - Peritoneal Space. Em THRALL, DONALD E. (Ed.) - **Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology**. 7. ed. Missouri : Elsevier, 2018. p. 781–782.
- 113: KOOK, P. H. *et al.* - Feasibility and Safety of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration of the Pancreas in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 26:3 (2012) 513–517. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00898.x.
- 114: GASCHEN, Lorrie; KIRCHER, Patrick; WOLFRAM, Kathrin - Endoscopic ultrasound of the canine abdomen. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 48:4 (2007) 338–349. doi: 10.1111/j.1740-8261.2007.00254.x.
- 115: MAROLF, Angela J. - Computed Tomography and MRI of the Hepatobiliary System and Pancreas. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 18781306. 46:3 (2016) 481–497. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.12.006.
- 116: MAI, Wilfried; CÁCERES, Ana V. - Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 17408261. 49:2 (2008) 141–148. doi: 10.1111/j.1740-8261.2008.00340.x.
- 117: COSS, P. *et al.* - The appearance of canine insulinoma on dual phase computed tomographic angiography. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 17485827. 62:7 (2021) 540–546. doi: 10.1111/jsap.13336.
- 118: BUISHAND, Floryne O. *et al.* - Utility of contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of canine insulinoma location. **Veterinary Quarterly**. . ISSN 18755941. 38:1 (2018) 53–62. doi: 10.1080/01652176.2018.1481545.
- 119: SEMELKA, Richard C. *et al.* - Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Spectrum of Appearances on MRI. **Journal of magnetic resonance imaging**. 11:2000) 141–148. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(200002)11:2.
- 120: GARDEN, Oliver A. *et al.* - Somatostatin Receptor Imaging In Vivo by Planar Scintigraphy Facilitates the Diagnosis of Canine Insulinomas. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 19(2005) 168–176.
- 121: LURYE, J. C.; BEHREND, E. N. - Endocrine Tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. . ISSN 0195-5616. 31:5 (2001) 1083–1110. doi: 10.1016/S0195-5616(01)50014-5.
- 122: SCHERMERHORN, Thomas - Gastrointestinal Endocrinology. Em ETTINGER, STEPHEN J.; FELDMAN, EDWARD C.; CÔTÉ, ETIENNE (Eds.) - **Textbook of Veterinary Internal Medicine** . 8. ed. Missouri : Elsevier, 2017v. 2. p. 4440.
- 123: DOMORI, Asuka *et al.* - The clinical utility of two human portable blood glucose meters in canine and feline practice. **Veterinary Clinical Pathology**. . ISSN 1939-165X. 43:1 (2014) 55–62. doi: 10.1111/VCP.12115.

- 124: KOENIG, Amie - Hypoglycemia. Em SILVERSTEIN, DEBORAH C.; HOPPER, KATE (Eds.) - **Small Animal Critical Care Medicine**. 2. ed. Missouri : Elsevier, 2015. p. 352–356.
- 125: MURPHY, Lisa A.; COLEMAN, Adrienne E. - Xylitol Toxicosis in Dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. . ISSN 0195-5616. 42:2 (2012) 307–312. doi: 10.1016/J.CVSM.2011.12.003.
- 126: KLEIN, Susan C.; PETERSON, Mark E. - Canine hypoadrenocorticism: Part I. **The Canadian Veterinary Journal**. 51:2010) 63.
- 127: BUIHAND, Floryne O. - Current Trends in Diagnosis, Treatment and Prognosis of Canine Insulinoma. **Veterinary Sciences**. . ISSN 2306-7381. 9:10 (2022) 540. doi: 10.3390/vetsci9100540.
- 128: HARRIS, Megan E.; WEATHERTON, Linda; BLOCH, Christopher P. - **Glucagon therapy in canines with an insulinoma: a retrospective descriptive study of 11 dogs**
- 129: PANCIERA, David L. - Fluid Therapy in Endocrine and Metabolic Disorders. Em DIBARTOLA, STEPHEN P. (Ed.) - **Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. 4. ed. Missouri : Elsevier, 2012. p. 509.
- 130: SILVA, D. D. *et al.* - Evaluation of a flash glucose monitoring system in dogs with diabetic ketoacidosis. **Domestic Animal Endocrinology**. . ISSN 07397240. 74:2021). doi: 10.1016/j.domaniend.2020.106525.
- 131: MALERBA, Eleonora *et al.* - Accuracy of a flash glucose monitoring system in dogs with diabetic ketoacidosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 34:1 (2020) 83–91. doi: 10.1111/jvim.15657.
- 132: FLESNER, Brian K. *et al.* - Long-Term Survival and Glycemic Control with Toceranib Phosphate and Prednisone for a Metastatic Canine Insulinoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 15473317. 55:1 (2019). doi: 10.5326/JAAHA-MS-6751.
- 133: ROBBEN, J. H. *et al.* - 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**. . ISSN 00345288. 80:1 (2006) 25–32. doi: 10.1016/j.rvsc.2005.03.005.
- 134: ALONSO-MIGUEL, D. *et al.* - Evaluation of palliative therapy, alone or in combination with toceranib phosphate, in dogs diagnosed with metastatic or recurrent beta-cell neoplasia. **New Zealand Veterinary Journal**. . ISSN 11760710. 69:4 (2021) 234–239. doi: 10.1080/00480169.2021.1905569.
- 135: MOORE, Antony S. *et al.* - Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 221:6 (2002).
- 136: NORTHRUP, N. C. *et al.* - Prospective evaluation of biweekly streptozotocin in 19 dogs with insulinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 27:3 (2013) 483–490. doi: 10.1111/jvim.12086.

- 137: BELL, R. *et al.* - Treatment of insulinoma in a springer spaniel with streptozotocin. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 00224510. 46:5 (2005) 247–250. doi: 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00318.x.
- 138: ADAMS, Jennifer G.; FIGUEIREDO, Juliana Peboni; GRAVES, Thomas K. - Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease. Em GRIMM, KURT A. *et al.* (Eds.) - **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. Iowa : John Wiley & Sons, Inc., 2015. p. 645–646.
- 139: GUEDES, Alonso Gp; RUDE, Elaine P. - Effects of pre-operative administration of medetomidine on plasma insulin and glucose concentrations in healthy dogs and dogs with insulinoma. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. . ISSN 14672995. 40:5 (2013) 472–481. doi: 10.1111/vaa.12047.
- 140: CLARKE, K. W.; TRIM, C. M.; HALL, L. W. - **Veterinary Anaesthesia**. 11. ed. [S.l.] : Elsevier, 2014
- 141: RAMSEY, Ian - **BSAVA Small Animal Formulary - Part A: Canine and Feline**. 9. ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2017
- 142: QUESADA, Nuria; SANCHIS-MORA, Sandra; MEDINA-SERRA, Roger - Ultrasound-guided caudal thoracic paravertebral block in a dog with an insulinoma undergoing partial pancreatectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. . ISSN 14672995. 48:4 (2021) 632–633. doi: 10.1016/j.vaa.2021.04.005.
- 143: PORTELA, Diego A.; FUENSALIDA, Santiago E.; OTERO, Pablo E. - Bloqueo paravertebral torácico. Em OTERO, PABLO E.; PORTELA, DIEGO A. (Eds.) - **Manual de Anestesia Regional en Animales de Compañía**. p. 231.
- 144: FINGEROTH, J.; SMEAK, D.; JACOBS, R. - Intravenous methylene blue infusion for intra-operative identification of parathyroid gland and pancreatic islet-cell tumors in dogs. Part I: Experimental determination of dose-related staining efficacy and toxicity. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 1988) 165–174.
- 145: FINGEROTH, J.; SMEAK, D. - Intravenous methylene blue infusion for intra-operative identification of parathyroid gland and pancreatic islet-cell tumors in dogs. Part II: Clinical trials and results in four dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 1988) 175–182.
- 146: WOUTERS, E. G. H. *et al.* - Use of a bipolar vessel-sealing device in resection of canine insulinoma. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 00224510. 52:3 (2011) 139–145. doi: 10.1111/j.1748-5827.2011.01040.x.
- 147: MCCLARAN, Janet Kovak *et al.* - Laparoscopic resection of a pancreatic b cell tumor in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 15473317. 53:6 (2017) 338–345. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6417.
- 148: POLTON, G. *et al.* - Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. **Journal of Small Animal Practice**. 48:3 (2007) 151–156.

- 149: HIXON, Leah P. *et al.* - Risk factors for gastrointestinal upset and evaluation of outcome following surgical resection of canine pancreatic b-cell tumors. **The Canadian Veterinary Journal**. 60:2019) 1312–1318.
- 150: BUSTO, Isaac DEL *et al.* - Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 34:3 (2020) 1135–1143. doi: 10.1111/jvim.15751.
- 151: KAMSTOCK, Debra A.; RUSSELL, Duncan S.; POWERS, Barbara E. - The Pathology of Neoplasia. Em VAIL, DAVID M.; THAMM, DOUGLAS H.; LIPTAK, JULIUS M. (Eds.) - **Withrow and Macewen's Small Animal Clinical Oncology** . 6. ed. Missouri : Elsevier, 2020. p. 71.
- 152: RAMOS-VARA, José A.; BORST, Luke B. - Immunohistochemistry: Fundamentals and Applications in Oncology. Em MEUTEN, DONALD J. (Ed.) - **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. Iowa : John Wiley & Sons, Inc., 2017. p. 44.
- 153: BUIHAND, Floryne O.; KIK, Marja; KIRPENSTEIJN, Jolle - Evaluation of clinico-pathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinoma. **Veterinary Journal**. . ISSN 10900233. 185:1 (2010) 62–67. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.04.015.
- 154: POLTON, G. A. *et al.* - Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma: Paper. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 00224510. 48:3 (2007) 151–156. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00187.x.
- 155: OWEN, L. - TNM Classification of tumours in domestic animals. **World Health Organization**. 1980.
- 156: MATHEWS, Karol *et al.* - WSAVA Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. **Journal of Small Animal Practice**. 2014.
- 157: FREEMAN, Lisa *et al.* - WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. **Journal of Small Animal Practice**. 2011.