



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

A PANCREATITE CANINA E OS SEUS FATORES DE RISCO: ESTUDO DE SÉRIE DE
CASOS

ALEXANDRA DA SILVA QUINTAL

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Graça Maria Alexandre Pires Lopes de Melo

Doutor Fernando Ribeiro Alves Afonso

ORIENTADOR

Dra. Cristina Maria Goulartt de
Medeiros de Lemos Costa

COORIENTADOR

Doutora Graça Maria Alexandre
Pires Lopes de Melo

2019

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

A PANCREATITE CANINA E OS SEUS FATORES DE RISCO: ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS

ALEXANDRA DA SILVA QUINTAL

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Graça Maria Alexandre Pires Lopes de Melo

Doutor Fernando Ribeiro Alves Afonso

ORIENTADOR

Dra. Cristina Maria Goulartt de
Medeiros de Lemos Costa

COORIENTADOR

Doutora Graça Maria Alexandre
Pires Lopes de Melo

2019

LISBOA

Agradecimentos

À minha orientadora Dra. Cristina Lemos Costa por tão bem me ter recebido na Vetset, estar sempre disponível para me ensinar e ter sempre a porta aberta para mim.

À professora doutora Graça Maria Alexandre Pires Lopes de Melo pela sua disponibilidade para me orientar nos meandros da dissertação, pela ajuda na concretização do documento final e por estar sempre disponível para mim.

À Dra. Ana Maurício, Dra. Ana Lanita, Dra. Débora Tecelão e Dra. Marlene Jorge pelos ensinamentos, paciência, apoio e por me mostrarem a clínica segundo os olhos da sua experiência.

A toda a restante equipa da Vetset pela ajuda, boa disposição e por contribuíram para me fazer sentir em casa.

Agradecer a todas as colegas de curso que fizeram parte da minha vida nestes anos e tornaram os meus dias mais interessantes e felizes.

Às minhas duas colegas de estágio, Marta Patrício e Patrícia Coelho, pelo companheirismo e apoio durante os meses que estivemos juntas.

Sem precisar de nomear, agradecer a quem está sempre ao meu lado, a quem me apoia sem palavras, e que não coloca entraves à perseguição dos meus sonhos porque sem eles não seria possível, ou seria muito mais difícil.

A PANCREATITE CANINA E OS SEUS FATORES DE RISCO: ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS

A pancreatite é a doença do pâncreas exócrino mais comum no cão e estudos histopatológicos têm vindo a apontar que é ainda mais comum do que se pensava inicialmente, tanto no que diz respeito à doença crónica como aguda. É ainda uma doença com elevada taxa de mortalidade, em especial no que diz respeito à pancreatite aguda, e o conhecimento acerca da sua fisiopatologia, fatores de risco, tratamento, diagnóstico e prognóstico exigem ainda esforços de forma a conhecer melhor a doença, tornando-a por tudo isso ainda um desafio para o médico veterinário.

No estudo em questão centramo-nos na avaliação dos fatores de risco, pelo que consideramos os estudos já existentes com a realização de uma revisão bibliográfica abrangente, mas com especial atenção na temática central. Posteriormente analisamos 7 casos retrospectivamente, selecionados tendo em conta a existência de sinais clínicos, valor cPLI alterado e imagem ecográfica compatível com a doença.

A pancreatite é uma doença comumente considerada como essencialmente idiopática apesar de muitos fatores de risco terem sido descritos, mas com muitos deles a precisarem de estudos mais aprofundados. Tendo em conta a revisão bibliográfica consideramos a idade, raça, hipertrigliceridémia, babesiose, erros alimentares, excesso de peso e algumas doenças endócrinas concomitantes como situações de relevância como fatores de risco. No entanto, é importante considerar que alguns destes fatores podem estar relacionados e que a génese da doença pode ter uma origem multifatorial em muitos dos casos.

PALAVRAS CHAVE: pâncreas, pancreatite, canina, fatores de risco

Abstract

CANINE PANCREATITIS AND RISK FACTORS: CASE SERIES

Pancreatitis is the most common disease of exocrine pancreas in dogs and histopathological studies showed that chronic and acute pancreatitis are most common than originally thought. Pancreatitis has a high mortality, especially in acute pancreatitis, and pathophysiology, risk factors, treatment, diagnosis and prognosis still poorly understood making it a challenging disease for the veterinarian.

In our study, we focus on the assessment of risk factors. We performed an extensive bibliographical review with special interest in risk factors and we analyzed 7 cases retrospectively, selected based on the clinical signs, values cPLI above reference and ultrasonographic findings compatible with the disease.

Pancreatitis etiology is still considered idiopathic. Nevertheless, several risk factors have been proposed, although they need further studies. Considering the literature review we consider that age, breed, hypertriglyceridemia, babesiosis, dietary indiscretions, overweight and some concomitant endocrine diseases are well documented as risk factors. However, it is important to underline that some of these factors can be related and that the onset of the disease may have a multifactorial origin in many cases.

Keywords: pancreas, pancreatitis, canine, risk factors

Índice Geral

| | |
|--|----|
| Capítulo I: Estágio..... | 1 |
| 1.1 Descrição das atividades desenvolvidas no estágio..... | 1 |
| Capítulo II: Estado da arte..... | 3 |
| 2.1 Introdução..... | 3 |
| 2.2 O pâncreas..... | 4 |
| 2.2.1 Posição e Anatomia..... | 4 |
| 2.2.2 O pâncreas exócrino..... | 5 |
| 2.2.3 Circulação pancreática..... | 7 |
| 2.2.4 Secreção pancreática..... | 7 |
| 2.2.5 Mecanismos protetores..... | 9 |
| 2.3 A pancreatite..... | 10 |
| 2.3.1 A pancreatite crónica e a pancreatite aguda: classificação..... | 10 |
| 2.3.2 Fisiopatologia: uma origem ainda não totalmente esclarecida..... | 11 |
| 2.4 Complicações..... | 13 |
| 2.5 Etiologia e fatores de risco..... | 16 |
| 2.5.1 Género, raça e idade..... | 18 |
| 2.5.2 Genética..... | 18 |
| 2.5.3 A hiperlipidémia e o excesso de peso..... | 19 |
| 2.5.4 Erros alimentares..... | 20 |
| 2.5.5 Intoxicações..... | 21 |
| 2.5.6 Fármacos..... | 21 |
| 2.5.7 Infecções..... | 23 |
| 2.5.8 Traumatismo e cirurgia..... | 24 |
| 2.5.9 Doenças concomitantes..... | 24 |
| 2.6 Manifestações clínicas da pancreatite canina..... | 25 |
| 2.7 O diagnóstico..... | 27 |
| 2.7.1 Hemograma e Bioquímicas..... | 27 |
| 2.7.2 Imagem radiográfica..... | 28 |
| 2.7.3 Imagem ecográfica..... | 29 |
| 2.7.4 A tomografia computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM)..... | 31 |
| 2.7.5 Serologia..... | 32 |
| 2.7.5.1 Atividade sérica da amilase e atividade sérica da lipase total..... | 32 |
| 2.7.5.2 Imunorreatividade à tripsina canina..... | 32 |
| 2.7.5.3 Imunorreatividade da lipase pancreática..... | 32 |
| 2.7.5.3.1 SNAP cPL..... | 34 |
| 2.7.6 Citologia..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 2.7.7 Histopatologia | 36 |
| 2.8 Tratamento..... | 36 |
| 2.8.1 Fluidoterapia e eletrólitos | 37 |
| 2.8.2 Plasma | 37 |
| 2.8.3 Analgesia..... | 38 |
| 2.8.4 Corticosteróides | 40 |
| 2.8.5 Suporte nutricional..... | 40 |
| 2.8.6 Antieméticos..... | 41 |
| 2.8.7. Antiácidos | 41 |
| 2.8.8 Antibióticos..... | 42 |
| 2.8.9 Outras opções terapêuticas..... | 42 |
| 2.8.10 O tratamento da pancreatite crónica..... | 43 |
| 2.9 Prognóstico..... | 43 |
| Capítulo III | 46 |
| 3.1 Objetivos | 46 |
| 3.2 Materiais e métodos | 46 |
| 3.3 Resultados | 48 |
| 3.3.1 Caraterização dos casos..... | 48 |
| 3.3.2 Manifestações clínicas e diagnóstico | 49 |
| 3.3.3 Análises hematológicas e análises bioquímicas séricas | 52 |
| 3.3.4 Doenças concomitantes e medicação prolongada..... | 53 |
| 3.3.5 Tratamento..... | 53 |
| 3.3.6 Prognóstico e mortalidade | 55 |
| 3.4 Discussão | 56 |
| 3.4.1 Limitações..... | 56 |
| 3.4.2 Discussão dos resultados..... | 56 |
| 3.5 Conclusão | 63 |
| Bibliografia | 65 |
| ANEXOS | 79 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: esquema representativo do pâncreas canino e relação com outros órgãos abdominais | 4 |
| Figura 2: imagem do pâncreas canino em microscopia de varrimento | 5 |
| Figura 3: pâncreas canino com coloração em azul de toluidina..... | 6 |
| Figura 4: esquema representativo da estrutura de um ácino pancreático | 6 |
| Figura 5: esquema representativo da ativação das proenzimas..... | 9 |
| Figura 6: esquema representativo da teoria da colocalização..... | 12 |
| Figura 7: exemplos de resultados obtidos no teste rápido SNAP cPL | 34 |
| Figura 8: exemplo de um teste rápido com resultado anormal..... | 35 |
| Figura 9: esquema demonstrativo da seleção dos 7 casos de pancreatite canina | 47 |
| Figura 10: as raças predispostas para a pancreatite aguda e crónica..... | 57 |
| Figura 11: escala de condição corporal com pontuação 1 a 9..... | 83 |

Índice de Gráficos

| | |
|---|----|
| Gráfico 1: número de raças dos cães em estudo..... | 49 |
| Gráfico 2: frequência relativa das manifestações clínicas nos 7 casos..... | 50 |
| Gráfico 3: frequência relativa das alterações ecográficas compatíveis com pancreatite observadas em 6 cães..... | 50 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1: possíveis complicações resultantes da pancreatite aguda e crônica descritas na bibliografia..... | 15 |
| Tabela 2: os fatores de risco da pancreatite canina nos vários estudos..... | 16 |
| Tabela 3: manifestações clínicas da pancreatite nos vários estudos..... | 26 |
| Tabela 4: alterações radiográficas e ecográficas compatíveis com pancreatite | 31 |
| Tabela 5: níveis de dor na pancreatite aguda, suas manifestações e analgesia recomendada | 39 |
| Tabela 6: índice prático dos graus de gravidade da pancreatite canina | 45 |
| Tabela 7: caracterização dos 7 casos..... | 48 |
| Tabela 8: frequência de idades dos 7 casos. | 48 |
| Tabela 9: manifestações clínicas e diagnóstico nos 7 casos..... | 50 |
| Tabela 10: resultados do hemograma e bioquímicas dos 7 cães. | 52 |
| Tabela 11: doenças concomitantes, medicação prolongada, tratamento, dias de internamento e desfecho dos 7 casos. | 54 |
| Tabela 12: parâmetros de prognóstico negativo e desfecho dos 7 casos. | 55 |
| Tabela 13: alterações sistêmicas e critérios de avaliação aplicados à pancreatite aguda espontânea em pacientes caninos | 80 |
| Tabela 14: parâmetros sistêmicos que foram avaliados inicialmente como parte do índice de gravidade clínica para pancreatite canina aguda.. | 81 |
| Tabela 15: distribuição dos sinais clínicos e sinais ao exame físico..... | 84 |
| Tabela 16: distribuição dos sinais ecográficos e radiográficos..... | 84 |
| Tabela 17: distribuição dos resultados no hemograma..... | 85 |
| Tabela 18: distribuição dos resultados das análises bioquímicas e ionograma..... | 85 |
| Tabela 19: distribuição das doenças concomitantes e medicação prolongada. | 86 |
| Tabela 20: medicação administrada durante o tratamento do episódio de pancreatite | 87 |

Lista de Abreviaturas

AINEs – anti-inflamatórios não esteróides

AKC – *American Kennel Club*

ALT – alanina aminotransferase

AST- aspartato aminotransferase

CCK – colecistocinina

CFTR – gene regulador de condutância transmembranar da fibrose cística

CID – coagulação intravascular disseminada

cPLI - imunorreatividade da lipase pancreática canina

DM – diabetes mellitus

FA – fosfatase alcalina sérica

IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IPE – insuficiência pancreática exócrina

IRA – insuficiência renal aguda

LR – lactato de Ringer

PCR - proteína C-reativa

PRSS1 – gene codificador do tripsinogénio catiónico

PSTI – Inibidor da secreção de tripsina pancreática

RM – ressonância magnética

SRIS – síndrome de resposta inflamatória sistémica

SPINK1 – inibidor de serina protease do tipo Kazal 1

TAC- tomografia computadorizada

TAP- péptido ativador do tripsinogénio

cTLI – imunorreatividade à tripsina canina

Capítulo I: Estágio

1.1 Descrição das atividades desenvolvidas no estágio

O estágio curricular desenvolveu-se no Hospital Veterinário Vetset em Palmela sobre a orientação da Dra. Cristina Lemos Costa. Teve início a 9 de outubro de 2017 e finalizou a 30 de março de 2018 com uma carga horária semanal de 40 horas, num total de 985 horas.

O Hospital tem serviço de urgências 24H, com um horário de atendimento das 10H às 21H. É constituído por sala de espera e gabinetes para consultas separadas para cães e gatos, uma sala de ecografia, uma sala de radiografia, uma zona suja, sala de pré-operatório, duas salas de cirurgia, sala de fisioterapia, laboratório e internamento separado para cães e para gatos. É ainda equipado com cozinha, biblioteca, escritórios, quartos, farmácia e lavandaria.

Por cada mês de estágio acompanhei uma médica veterinária diferente. Assim, tive oportunidade de acompanhar durante dois meses cada uma das três médicas mais experientes do hospital e assistir e auxiliar mais de perto nas especialidades a que eram mais dedicadas.

Havendo várias estagiárias, cada uma tinha ainda a responsabilidade de acompanhar os animais internados nas semanas em que estávamos responsáveis por essa área.

Os animais mais frequentemente seguidos na clínica foram canídeos e felídeos mas também segui exóticos, em especial coelhos, porquinhos da Índia e chinchilas, uma vez que o hospital tem consulta de exóticos.

Tive ainda oportunidade de participar em consultas ao domicílio. Estas consultas eram essencialmente de medicina preventiva, no seguimento de animais em canil, nomeadamente em alojamentos com fins lucrativos, e na assistência a animais menos dóceis ou cuja deslocação ao hospital pudesse motivar forte perturbação.

Durante o estágio, foi-me possível assistir a consultas de medicina interna, medicina preventiva e de acompanhamento, consultas pré-cirúrgicas, episódios de urgência e consultas de referência em especial na área da oftalmologia, neurologia e dermatologia. Assisti e auxiliiei na realização de exames de diagnóstico, nomeadamente na realização de ecografias, radiografias, esfregaços sanguíneos, testes rápidos, culturas fúngicas, análises sanguíneas e urinárias e medição da glicémia.

Foi-me possível assistir e colaborar nas cirurgias gerais, sendo as mais frequentes as ovariectomias, orquiectomias, destarizações e exodontias. Pude ainda auxiliar na anestesiologia com a monitorização do animal e controle da anestesia volátil. No pré-operatório pude preparar os animais para cirurgia desde a tricotomia e limpeza e desinfeção da zona cirúrgica à entubação, colocação de cateter e administração da medicação indutora.

No internamento fui responsável pela vigilância dos animais internados, pela monitorização de parâmetros vitais, manutenção de registos, alimentação e higienização dos animais, colheitas de sangue, controlo de transfusões sanguíneas, colocação de cateteres e preparação e administração de medicação.

Capítulo II: Estado da arte

2.1 Introdução

A inflamação pancreática é frequente no cão (Steiner, 2017a), sendo a doença do pâncreas exócrino mais comum nesta espécie (Xenoulis, 2015). A gravidade é muito variável, indo de moderada a grave, podendo a doença se apresentar como crônica ou aguda (Watson, 2015b). O conhecimento sobre a pancreatite aumentou, mas ainda existem poucos estudos em cães com ocorrência natural da doença (Mansfield & Beths, 2015) e a sua fisiopatologia é pouco compreendida nos pequenos animais (Watson, 2015b).

O pâncreas é um órgão de difícil acesso e um diagnóstico não invasivo continua a ser um desafio na prática clínica (Watson, 2015a). Os sinais clínicos são muito variáveis e inespecíficos e não existe um teste único que nos permita ter um diagnóstico preciso (Xenoulis, 2015). O teste laboratorial considerado mais sensível é o da imunoreatividade da lipase pancreática canina (cPLI) mas não pode ser considerado definitivo (Steiner, 2017a). A histopatologia continua a ser o *gold standard* para o diagnóstico e classificação da doença, mas ainda existem limitações (Xenoulis, 2015).

A mortalidade na pancreatite aguda ainda é elevada e os sistemas de prognóstico não mostraram utilidade clínica (Steiner, 2017a). As recomendações terapêuticas são extrapoladas de modelos experimentais de roedores e dos princípios gerais para tratamento de pacientes críticos (Mansfield & Beths, 2015), sendo que o tratamento da pancreatite continua a ser não específico e de suporte (Watson, 2015b).

A minha motivação para procurar compreender melhor esta doença ocorreu no estágio curricular quando me apercebi, tanto pelo acompanhamento de alguns casos como pela experiência das médicas do hospital, de que alterações no cPLI e possíveis episódios de pancreatite canina pareciam ser relativamente frequentes em animais com algumas doenças crônicas. O possível contributo da doença crônica ou medicação prolongada para o desencadear da pancreatite despertou-me interesse e vontade de explorar mais esta área e tentar determinar se aquilo que nos afigurava uma evidência ou aparência tinha fundamento científico.

A verdade é que são vários os fatores de risco descritos, mas para muitos fatores a causa e efeito não foi estabelecida (Xenoulis, 2015) e as causas da doença são muitas vezes desconhecidas (Watson, 2015a). A pancreatite canina continua a ter uma etiologia idiopática na maioria dos casos (Steiner, 2017a).

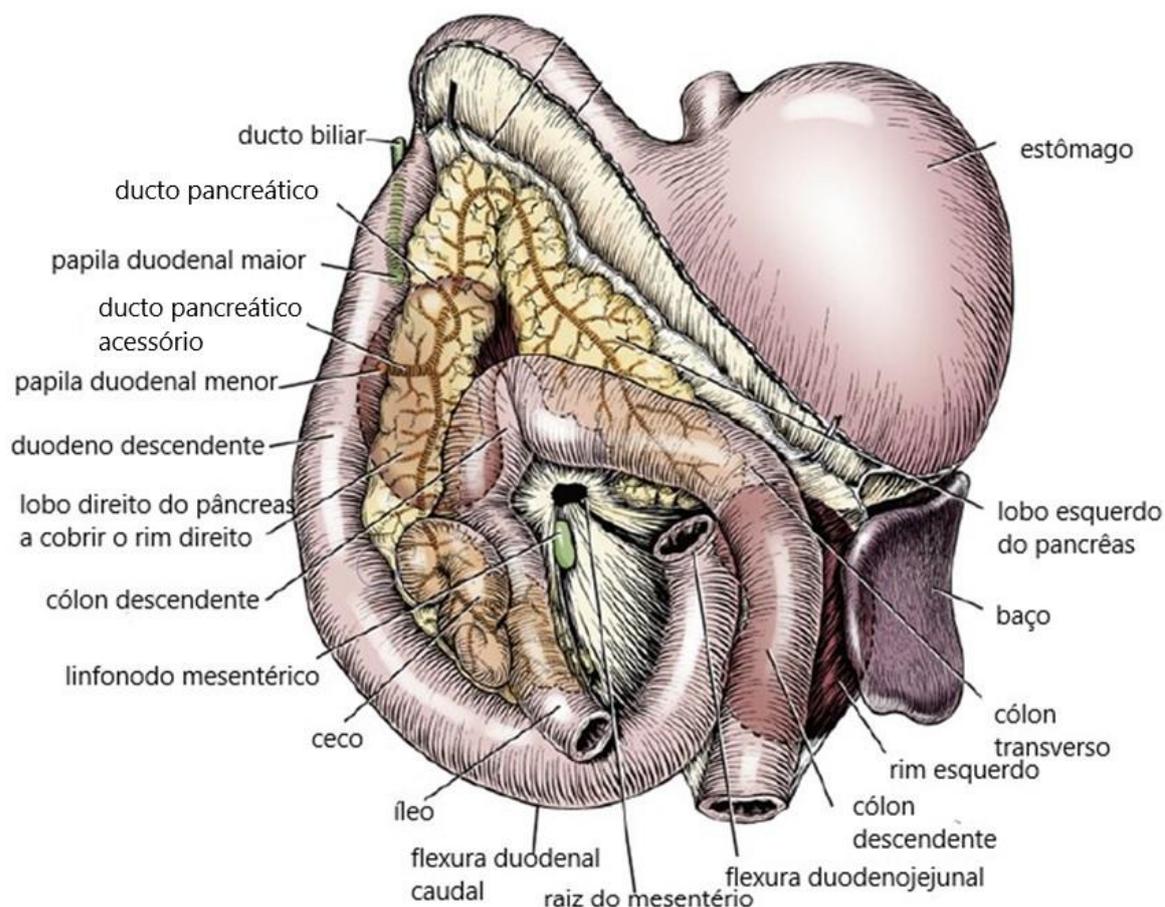
São todas estas razões que ainda tornam esta doença pouco compreendida e frustrante (Watson, 2015a), assim como desafiante.

2.2 O pâncreas

2.2.1 Posição e Anatomia

O pâncreas é um órgão alongado e plano que se situa ao longo do duodeno descendente próximo da grande curvatura do estômago (Timperman, 2015). Nos cães e gatos é constituído por um lobo direito e esquerdo e um pequeno corpo central (MacPhail, 2018).

Figura 1: esquema representativo do pâncreas canino e relação com outros órgãos abdominais (segundo Evans & de Lahunta, 2017).



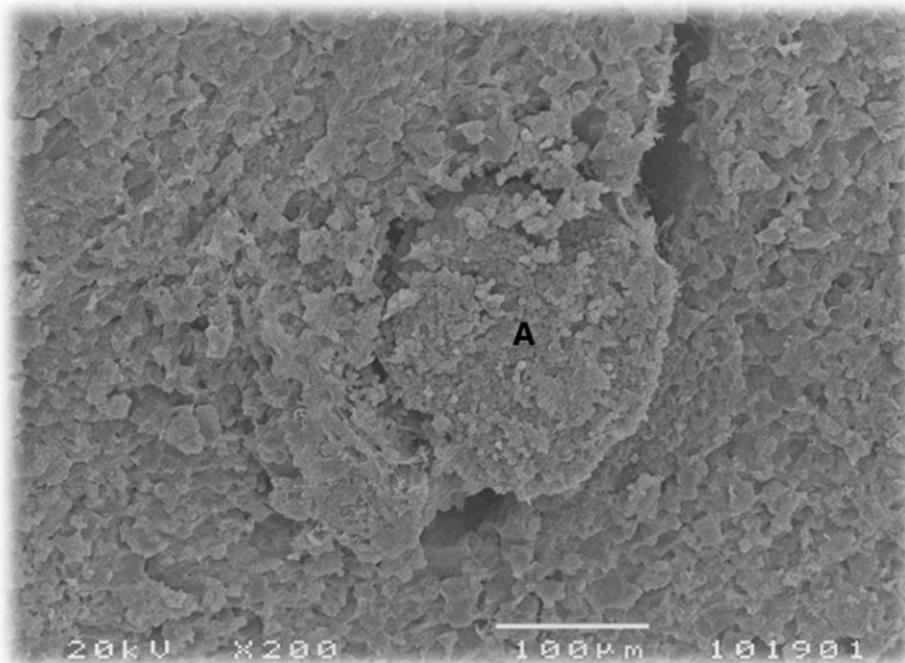
Os dois lobos estão unidos no corpo, que se localiza caudomedial ao piloro, sendo o lobo direito do pâncreas mais fino e alongado que o lobo esquerdo (Tsuchitani, Sato & Kokoshima, 2016). O lobo direito posiciona-se dorsomedial ao duodeno descendente e ventral ao rim direito, estando rodeado pelo mesoduodeno (Evans & de Lahunta, 2017).

O lobo esquerdo estende-se do corpo até ao hilo do baço, sendo mais curto, grosso e mais largo que o lobo direito. O pâncreas canino, quando endurecido *in situ*, tem a forma de um V invertido (Tsuchitani et al., 2016).

2.2.2 O pâncreas exócrino

O pâncreas é uma glândula mista exócrina e endócrina, produzindo respectivamente enzimas digestivas e hormonas (Junqueira & Carneiro, 2013). A parte endócrina é constituída por células epiteliais endócrinas de tipos diferentes, conhecidas como ilhéus de Langerhans, sendo que cada tipo de célula é responsável pela produção de uma hormona específica (Timperman, 2015). O pâncreas exócrino é uma glândula acinosa típica que constitui a maior parte do tecido pancreático e cujas porções terminais, os ácinos, estão interligados por um sistema ramificado de ductos (Heardt & Sayegh, 2013).

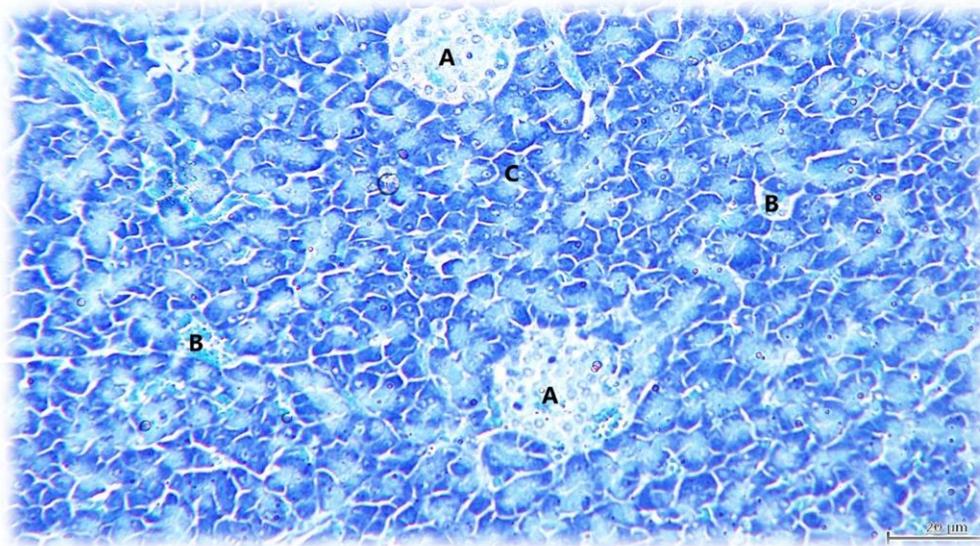
Figura 4: imagem do pâncreas canino em microscopia de varrimento (imagem cedida pela Professora Doutora Graça Maria Alexandre Pires Lopes de Melo).



Legenda: A- Ilhéu de Langerhans rodeado pelas estruturas exócrinas.
Barra= 20µm

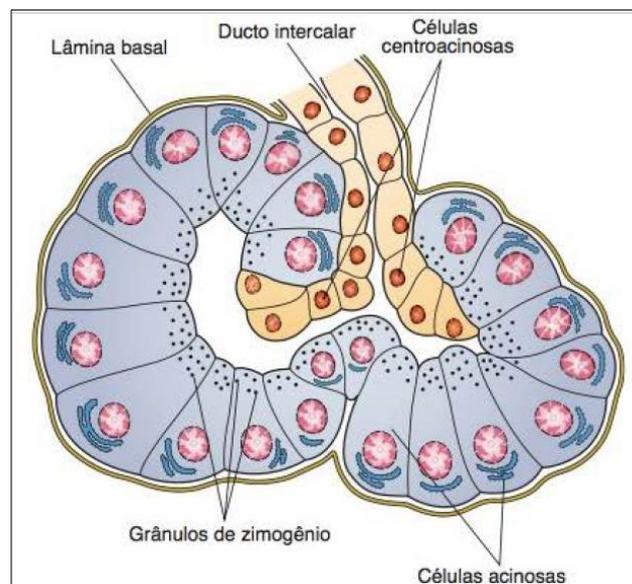
Um ácino é constituído por várias células serosas que circundam um lúmen (Junqueira & Carneiro, 2013). Cada ácino é drenado por um pequeno ducto intercalar, cuja porção terminal penetra no lúmen dos ácinos (Egerbacher & Böck, 1997). As células epiteliais próximas à junção do ácino e ductos intercalares são chamadas de células centroacinosas (Heardt & Sayegh, 2013).

Figura 7: pâncreas canino com coloração em azul de toluidina (imagem cedida pela Professora Doutora Graça Maria Alexandre Pires Lopes de Melo).



Legenda: A- ilhéu de Langerhans; B- ducto intralobular, C- ácino.
Barra= 20μm

Figura 10: esquema representativo da estrutura de um ácino pancreático (segundo Junqueira & Carneiro, 2013).



Os ductos intercalares fundem-se e aumentam o seu diâmetro formando os ductos intralobulares. Ductos intralobulares tornam-se ductos interlobulares quando deixam o parênquima lobular. Os ductos interlobulares drenam no ducto principal, o ducto pancreático (Egerbacher & Böck, 1997).

Nos cães é habitual encontrar variações na disposição dos ductos pancreáticos. A maioria dos cães tem dois ductos separados a entrar no duodeno (Jubb & Stent, 2015).

O maior ducto pancreático no cão é o ducto acessório que drena o lobo esquerdo ou pâncreas dorsal embrionário e o ducto pancreático drena o lado direito ou pâncreas ventral embrionário (Evans & de Lahunta, 2013). O ducto pancreático por vezes é inexistente no cão (Evans & de Lahunta, 2017). O ducto pancreático abre no duodeno através da papila duodenal maior, perto do ducto biliar e o ducto acessório abre na papila duodenal menor, caudal à papila duodenal maior (Hall, 2013; Evans & de Lahunta, 2017).

2.2.3 Circulação pancreática

A maior parte da irrigação pancreática tem origem na artéria celíaca através da artéria esplénica e hepática. A artéria esplénica é a maior fonte de irrigação do lobo esquerdo (Cornell & Fischer, 2003). No entanto, ramos da artéria hepática comum e gastroduodenal também são responsáveis por irrigarem alguns territórios do órgão (MacPhail, 2018).

Os principais vasos do lobo direito são os ramos pancreáticos cranial e caudal provenientes da artéria pancreaticoduodenal que se anastomosam na glândula. A artéria pancreaticoduodenal cranial é um ramo terminal da hepática e a caudal vem da mesentérica cranial (MacPhail, 2018).

Algum do sangue arterial irriga primeiro os ilhéus de Langerhans, que secretam as suas hormonas, e vai depois irrigar as células acinares pelo que o pâncreas tem capacidade de autorregular parte da sua própria secreção (Washabau, 2013).

2.2.4 Secreção pancreática

A principal função do pâncreas exócrino é secretar enzimas digestivas, bicarbonato e fator intrínseco no duodeno proximal (Watson, 2014). As células acinares são as principais responsáveis por sintetizar e secretar as enzimas digestivas na forma precursora ou como moléculas intactas. Pelo seu lado, as células que revestem os ductos secretam água, aniões, catiões e fator intrínseco pancreático (Washabau, 2013). A água, sódio, potássio, cloreto e bicarbonato são os principais constituintes inorgânicos da secreção pancreática e o seu fluxo durante a refeição é necessário para transportar as enzimas pancreáticas para o lúmen intestinal (Pandol, 2011).

Tanto as células acinares como as dos ductos têm recetores superficiais que são estimulados pela acetilcolina, colecistocinina (CCK) e secretina (Timperman, 2015). Esta estimulação ocorre na fase oral, gástrica e intestinal da digestão, levando à secreção pancreática (Washabau, 2013).

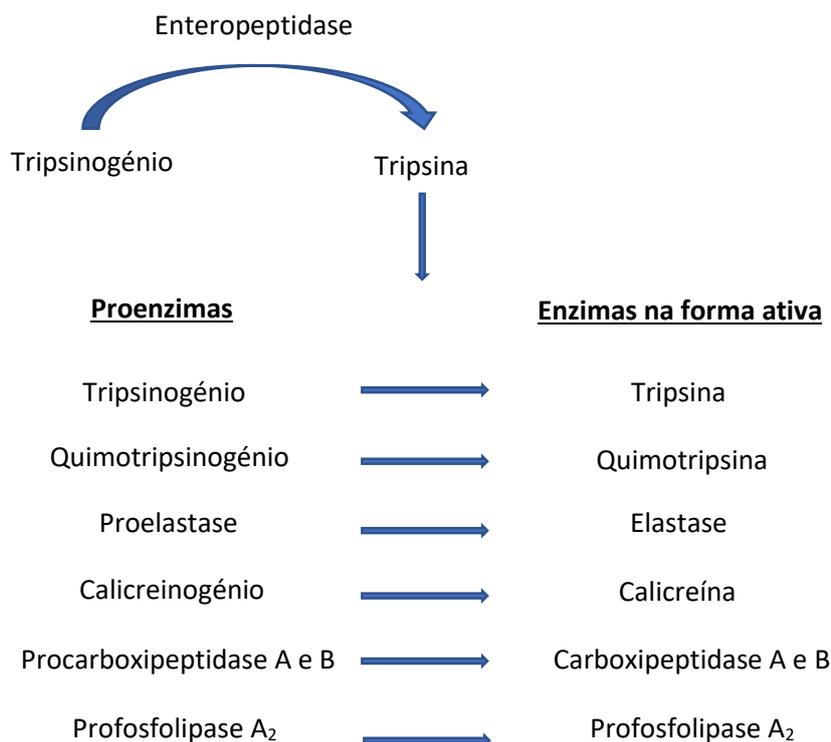
Nas fases oral e gástrica da digestão, a antecipação da comida e distensão gástrica originam um aumento das secreções pancreáticas devido essencialmente a um aumento da atividade vagal, com libertação de acetilcolina (Timperman, 2015). A acetilcolina conduz à estimulação das células parietais responsáveis pela secreção de H^+ , sendo este responsável pela secreção de secretina intestinal que se vai ligar aos recetores pancreáticos de secretina levando à libertação do suco pancreático e bicarbonato (Washabau, 2013).

Na fase gástrica, para além da distensão gástrica que é responsável pelos reflexos vagais que estimulam a secreção pancreática (Heardt & Sayegh, 2013), os produtos da digestão proteica no estômago originam a libertação de gastrina, estimulando assim a secreção do ácido gástrico e de enzimas pancreáticas, uma vez que no cão a gastrina é equipotente à CCK (Washabau, 2013).

Na fase intestinal estão envolvidos estímulos endócrinos e neurais, sendo esta a fase mais intensa da secreção pancreática. A distensão do duodeno é responsável pela estimulação vagal das células pancreáticas e a entrada de conteúdo gástrico no duodeno leva à estimulação da secreção de secretina devido à diminuição de pH. Os péptidos resultantes da digestão proteica e a gordura presente no quimo são responsáveis pela secreção de CCK pelas células endócrinas no duodeno (Heardt & Sayegh, 2013; Timperman, 2015). A CCK liga-se a recetores de CCK nas células acinares pancreáticas o que leva a estimular a secreção pancreática (Washabau, 2013).

As enzimas pancreáticas são responsáveis pela digestão inicial de proteínas, hidratos de carbono, lípidos e ácidos nucleicos, para o que requerem um pH alcalino (Washabau, 2013; Watson, 2014; Timperman, 2015). O pâncreas é a única fonte significativa de lipase (Watson, 2014), responsável por quebrar os lípidos em dois ácidos gordos livres e um monoglicerídeo. A amilase é responsável por decompor o amido, principalmente em maltose e as nucleases decompõem ácidos nucleicos em nucleótidos (Washabau, 2013, Timperman, 2015). As enzimas proteolíticas são armazenadas e secretadas no pâncreas na forma inativa (proenzimas ou zimogénios), sendo depois ativadas no duodeno pela tripsina. A sua função é decompor as proteínas em aminoácidos (Pandol, 2011). A CCK estimula as células da mucosa duodenal a secretarem enteropeptidases que depois ativam o tripsinogénio em tripsina, a forma ativa (Figura 5). A tripsina é responsável pela ativação das outras proenzimas secretadas pelo pâncreas (Washabau, 2013).

Figura 13: esquema representativo da ativação das proenzimas (segundo Washabau, 2013).



2.2.5 Mecanismos protetores

Como forma de proteger o tecido pancreático de lesões e autodigestão causada pelas enzimas pancreáticas existem mecanismos protetores a nível pancreático essenciais para a preservação do órgão (Mix & Jones, 2006; Washabau, 2013; Watson, 2015b).

As enzimas digestivas com capacidade para causar danos são sintetizadas e secretadas na sua forma inativa, os zimogénios. Estes são armazenados como grânulos de zimogénios protegendo-os do contacto com outros conteúdos celulares (Mix & Jones, 2006; Washabau, 2013).

No pâncreas normal pode ocorrer a ativação prematura de uma pequena quantidade de tripsina, contrariada pela autólise (Watson, 2004) e pelo inibidor da secreção de tripsina pancreática (PSTI), produzido e armazenado juntamente com os zimogénios pancreáticos, que tem capacidade para inativar a tripsina (Washabau, 2013; Watson, 2014). O PSTI é agora conhecido por inibidor de serina protease do tipo Kazal 1 (SPINK 1) (Watson, 2015b).

Os zimogénios só são ativados no duodeno pela exposição à enzima duodenal enteropeptidase, através da clivagem de um péptido, o péptido ativador do tripsinogénio (TAP). O tripsinogénio é ativado e a tripsina, a sua forma ativa, ativa outros zimogénios pancreáticos (Watson, 2014). Szabó & Sahin-Tóth (2012) mostraram que a enzima

pancreática quimotripsina C também tem capacidade para ativar tripsinogénio no intestino delgado. Esta enzima ativa ou inativa a tripsina dependente da concentração de cálcio.

2.3 A pancreatite

A pancreatite abrange todas as respostas a lesões agudas e crónicas dos ácinos pancreáticos e ductos associadas a inflamação incluindo edema, hemorragia, necrose, infiltração de células inflamatórias, dilatação vascular e eventualmente fibrose e atrofia, podendo dar origem a lesões desde focais a difusas que variam entre moderadas a graves (Winkle, 2013). É considerada a doença do pâncreas exócrino mais frequente nos cães e gatos (Xenoulis, 2015) e pode ter sérias consequências para o animal (Watson, 2015b). A pancreatite deve ser considerada grave quando envolve falha multissistémica ou quando ocorrem complicações que requerem um tratamento intensivo (Mansfield & Beths, 2015). Na sua apresentação mais grave pode ocorrer choque cardiovascular, coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência multiorgânica (Xenoulis, 2015) no entanto, a pancreatite crónica também tem importância clínica pois a perda de tecido pancreático pode levar a diminuição da função exócrina e/ou endócrina (Steiner, 2017a).

Estudos como o de Newman et al. (2004) e Watson et al. (2007) mostraram uma elevada prevalência da doença subclínica. Newman et al. (2004) observaram que a prevalência de lesões microscópicas é elevada, o que nos alerta para o fato de que a visualização de mais que uma secção pancreática pode ser necessária para encontrar lesões subtis e uma única amostra é insuficiente para excluir pancreatite. Watson et al. (2007) também encontraram uma prevalência elevada de pancreatite crónica, 34%, tendo em conta que era considerada rara. Pensava-se que a pancreatite aguda fosse muito mais comum nos cães que a pancreatite crónica, mas os estudos mostram que a pancreatite crónica é comum nesta espécie (Watson, 2015b). Tanto na pancreatite crónica como aguda, muitos casos continuam a não ser diagnosticados, estando ainda por determinar a relevância clínica destes (Steiner, 2017a).

2.3.1 A pancreatite crónica e a pancreatite aguda: classificação.

A diferenciação entre pancreatite crónica e aguda só é possível a nível histológico (Xenoulis & Steiner, 2013). A pancreatite aguda é caracterizada por necrose e vários graus de inflamação do pâncreas e nos cães ocorre como consequência da libertação de enzimas pancreáticas ativadas no parênquima pancreático e no tecido peripancreático. Poderá ocorrer degradação do parênquima pancreático devido à ação das enzimas, lesões vasculares, hemorragia e necrose da gordura peripancreática (Cullen, 2007). A pancreatite aguda no cão é potencialmente reversível com presença de edema, infiltração de neutrófilos e necrose. Pode

ser local ou pode conduzir a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) com possibilidade de insuficiência multiorgânica (Steiner, 2017a).

A pancreatite crónica pode estar associada a fibrose, perda gradual de tecido pancreático e infiltração de células inflamatórias mononucleares (Watson, 2012). No cão, resulta da destruição progressiva do pâncreas devido a episódios repetidos de pancreatite aguda e necrose. O pâncreas tem uma capacidade moderada de regeneração e pode ocorrer substituição do tecido funcional por fibrose e atrofia. A persistência das lesões poderá conduzir à perda progressiva de tecido glandular sem substituição (Cullen, 2007).

Alguns estudos apontam para a existência de uma modalidade de pancreatite crónica semelhante à pancreatite autoimune humana, com fibrose periductal e associada a uma maior destruição ductal no cocker spaniel inglês (Watson, Roulois, Scase, Holloway & Herrtage, 2011). Em estudos realizados no Reino Unido, esta raça surge como predisposta para pancreatite crónica (Watson et al., 2007; Watson, Archer, Roulois, Scase & Herrtage, 2010a). O facto de em muitos cães não ser realizada biópsia dificulta o estudo da doença e leva a que muitas vezes o diagnóstico acabe por ser clínico (Watson, 2012), mais baseado na longevidade e gravidade da doença que nos critérios histológicos (Mansfield & Beths, 2015). No entanto, o diagnóstico clínico pode não coincidir com a histologia (Watson, 2015b).

2.3.2 Fisiopatologia: uma origem ainda não totalmente esclarecida

O modo como a pancreatite se desenvolve ainda não está totalmente esclarecido. A maioria do conhecimento é baseado em modelos animais e estudos em pacientes humanos (Xenoulis & Steiner, 2013). O que é comum é que ocorre uma ativação prematura da tripsina, o que resulta na cascata de ativação dos zimogénios, também prematuramente, dando origem a autodigestão e inflamação grave (Watson, 2004; Watson, 2015b).

A teoria da colocalização, amplamente aceite como passo inicial da pancreatite, explica esta ativação com a formação de um bloqueio apical nos ácinos, levando à fusão dos zimogénios e lisossomas (Mansfield, 2012b). As enzimas lisossomais, nomeadamente a catepsina B, estão em condições de ativar o tripsinogénio dentro da célula (Xenoulis & Steiner, 2013). Se houver muita tripsina ativada os mecanismos protetores, nomeadamente o SPINK1, não conseguem dar resposta iniciando-se a cadeia de reações que leva à ativação de mais tripsina e de outras enzimas (Watson, 2014).

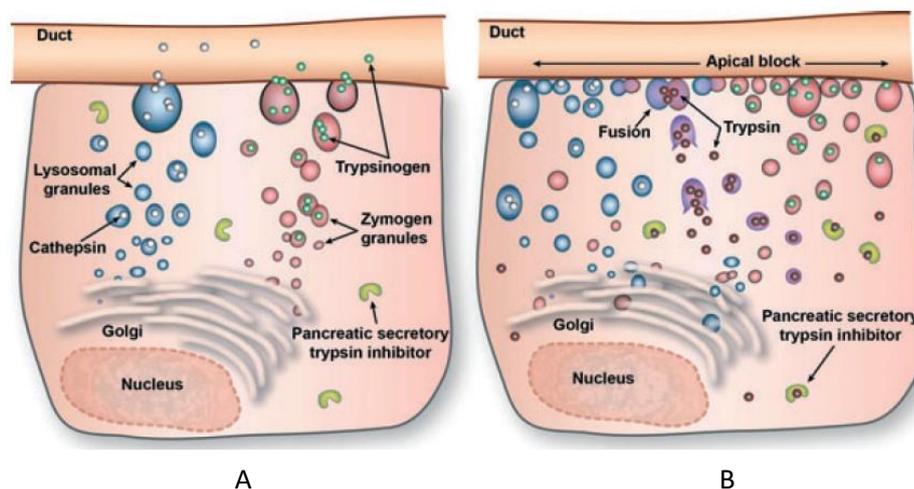
No entanto, apesar dos animais com deficiência de catepsina B terem um menor grau de ativação prematura do tripsinogénio, eles podem desenvolver a doença mostrando que não é o único fator a considerar na ativação prematura do tripsinogénio (Halangk et al., 2002).

Para além da colocalização, também o stress oxidativo e a hipotensão são causas a mencionar (Steiner, 2017a). A ativação prematura da tripsina nas células acinares está

também altamente dependente do pH intracelular e do cálcio podendo ser induzida por hipovolêmia e exacerbada por anomalias genéticas nos mecanismos protetores (Mansfield, 2012b).

Em medicina humana há evidência de que um aumento da concentração de cálcio citossólico tem um papel importante na patogênese inicial da doença (Feng et al., 2018), sendo responsável pela ativação prematura do tripsinogênio, vacuolização e morte das células acinares (Ahmed, Azim, Gurjar & Baronia, 2016). Nos gatos, estudos como o de Frick, Hailemariam, Heitz, Largiadèr & Goodale (1990) mostraram que a hipercalecemia experimental é deteriorante do pâncreas levando a necrose das células acinares e eventual pancreatite. No entanto, não há casos relatados de hipercalecemia espontânea com pancreatite aguda nos gatos (Steiner, 2017a) e no cão também há uma falta de casos que relatem associação entre pancreatite e hipercalecemia, talvez porque o aumento no cão seja mais gradual do que o que se observa em humanos ou porque a pancreatite poderá ser subclínica (Mansfield, 2012b).

Figura 16: esquema representativo da teoria da colocalização (segundo Mansfield, 2012b).



Em A, que demonstra um ácino normal, os lisossomas e zimogênios são transportados no ápice de forma separada. Em B, na célula anormal, há um bloqueio apical e uma conseqüente fusão de zimogênios e lisossomas.

Outro fator a ter em consideração é o pH e Pallagi et al. (2011) mostraram que nos porquinhos da Índia a autoativação do tripsinogénio é mais rápida à medida que diminui o pH. No entanto, estas conclusões não devem ser extrapoladas para cães e gatos e ainda não há estudos com estas espécies (Watson, 2015b).

Em medicina humana, mutações no tripsinogénio que levam a que seja resistente à hidrólise e/ou ação do SPINK1 predis põem para pancreatite e também podem ocorrer nos cães (Watson, 2014). Bishop, Xenoulis, Levinski, Suchodolski & Steiner (2010) estudaram o gene SPINK1 no schnauzer miniatura e encontraram variantes que poderiam ser responsáveis pela doença. No entanto, o estudo de Furrow, Armstrong & Patterson (2012) veio contradizer esta hipótese, uma vez que a mutação existe em animais desta raça e também no schnauzer médio, tanto com pancreatite como sem pancreatite.

De uma forma geral, podemos concluir que é muito raro um único fator isolado causar pancreatite (Watson, 2015b), mas o que sabemos é que quando a tripsina é ativada na célula inicia-se a ativação de tripsinogénio e de outros zimogénios o que induz a migração de neutrófilos para o pâncreas (Mansfield, 2012a; 2012b) e dá-se início a uma ação química patológica mediada por citocinas, interleucinas, mediadores da inflamação, monóxido de azoto e radicais livres (Washabau, 2013).

As enzimas pancreáticas digerem o tecido pancreático e gordura peripancreática e provocam lesões nos vasos sanguíneos (Cullen, 2007). Esta circulação excessiva de enzimas pode levar a inflamação sistémica, mas a ativação generalizada de neutrófilos e citocinas são provavelmente a primeira causa de SRIS (Watson, 2014). As citocinas na circulação sistémica afetam outros sistemas de órgãos sendo responsáveis por SRIS e insuficiência multiorgânica (Raraty, Connor, Criddle, Sutton & Neoptolemos, 2004). Os principais fatores que podem desempenhar um papel na progressão da doença são a alteração da microcirculação pancreática, lesões isquémicas, necrose e a estimulação dos mecanismos inflamatórios (Mansfield, 2012b).

2.4 Complicações

As complicações resultantes da pancreatite podem ser locais, quando envolve o tecido pancreático e peripancreático, ou sistémicas (Mansfield, 2011). Em medicina humana estão descritas algumas complicações locais resultantes da pancreatite como necrose e pseudoquistos. O carácter infeccioso que estas complicações podem tomar, em especial na necrose, tem importância devido ao papel da sépsis na mortalidade (Upchurch, 2014). Pseudoquistos e abscessos são complicações raras da pancreatite em cães (Heilmann & Steiner, 2013; Watson, 2014). Para diferenciar é necessário citologia ou histopatologia, sendo que a presença de líquido com enzimas proteolíticas com abundante atividade normalmente

diferencia os pseudoquistos de outras lesões quísticas como abscessos e neoplasias. Pseudoquistos que infetam podem dar origem a abscessos que, por sua vez, podem dar origem a peritonite grave (VanEnkevort, O'Brien & Young, 1999). Um verdadeiro abscesso pancreático é uma coleção de exsudado séptico que resulta da infeção de tecido necrosado ou de um pseudoquisto (Watson, 2014). Nos cães a maioria dos casos descritos são processos estéreis (Smith & Biller, 1998; VanEnkevort et al., 1999; Johnson & Mann, 2006; Anderson, Cornell, Parnell & Salisbury, 2008). Outra situação de complicação local é a obstrução biliar extra-hepática cuja causa principal em cães é a obstrução extraluminal em consequência da pancreatite (Watson, 2014), podendo ocorrer por obstrução física ou secundária a peritonite localizada (Mansfield, 2011).

As complicações sistémicas mais graves resultantes da pancreatite são a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS), a coagulopatia intravascular disseminada (CID) e insuficiência multiorgânica (Weatherton & Streeter, 2009; Watson, 2014; Mansfield & Beths, 2015). Esta última define-se como a função alterada de dois ou mais órgãos, secundária a SRIS e em que a homeostasia não pode ser mantida sem intervenção (Declue, 2017).

A perda de tecido resultante da pancreatite crónica pode conduzir a perda de função exócrina e/ou endócrina uma vez que tanto os ácinos como os ilhéus de Langerhans podem ser afetados, originando assim a insuficiência pancreática exócrina (IPE) e/ou diabetes mellitus (DM) (Watson, 2003; Watson et al., 2010a; Steiner, 2017b). Nos gatos a causa mais frequente de IPE é a pancreatite crónica (Steiner, 2017b), mas nos cães a IPE é frequentemente associada à atrofia acinar pancreática, em especial nos animais jovens das raças pastor alemão e collie de pelo comprido (German, 2012), do mesmo modo que a pancreatite crónica (Steiner, 2017b). A atrofia acinar pancreática, ao contrário da IPE como estadio final da pancreatite crónica, não é caracterizada por fibrose (Watson, 2015b). Para que ocorra IPE ou DM a destruição de massa pancreática tem que atingir 80% a 90 % (Watson, 2012).

Na tabela 1 compilamos as complicações encontradas na bibliografia em consequência da pancreatite aguda e crónica, sendo que a sua categorização pode estar mais associada a um tipo de pancreatite, mas não exclui totalmente que não possa ocorrer tanto na aguda como na crónica como foi o caso da obstrução biliar extra-hepática e pseudoquistos ou abscessos em que encontramos referências tanto para crónica como aguda.

Tabela 1: possíveis complicações resultantes da pancreatite aguda e crônica descritas na bibliografia.

| Pancreatite aguda | Pancreatite crônica |
|--|---|
| SRIS (Watson, 2004; Weatheron & Streeter, 2009; Watson, 2014) | IPE (Watson, 2003; Watson et al., 2010a; Watson, 2012; Steiner, 2017b) |
| CID (Watson, 2004; Mansfield, 2011; 2012a;) | DM (Watson et al., 2010a; Watson, 2012; Davison, 2015) |
| Insuficiência multiorgânica (Watson, 2014; Xenoulis, 2015) | Adenocarcinoma (Watson, 2012; Watson, 2014) |
| IRA (Satake et al., 1991; Watson, 2004; Mansfield, 2011; Mansfield, 2012b) | Obstrução biliar extra-hepática (Watson, 2004; Watson, 2012; Watson, 2014) |
| Pancreatite crônica (Watson, 2010a; Bostrom et al., 2013) | Pseudoquistos ou abscessos (VanEnkevort et al., 1999; Watson, 2004; Watson, 2012) |
| Úlcera gástrica (Mansfield, 2012a; Watson, 2014) | |
| Lesões pulmonares (Watson, 2004; Mansfield & Beths, 2015; Vrolyk, Webeser, Al-Dissi, Carr & Singh, 2017) | |
| Arritmias cardíacas (Watson, 2004; Mansfield, 2011; 2012a; Mansfield & Beths, 2015) | |
| Obstrução biliar extra-hepática (Herman, Brawer, Murtaugh & Hackner, 2005; Mansfield, 2011) | |
| Pseudoquistos ou abscessos (VanEnkevort et al., 1999; Watson, 2004) | |

Legenda: SRIS- síndrome de resposta inflamatória sistêmica; CID-coagulação intravascular disseminada; IRA-insuficiência renal aguda; IPE – insuficiência pancreática exócrina; DM-diabetes mellitus.

2.5 Etiologia e fatores de risco

Várias causas e fatores de risco foram identificados, a maioria baseados em estudos experimentais, analogias a partir da medicina humana ou através de casos relatados. No entanto, a etiologia da pancreatite aguda, assim como da crônica, é considerada essencialmente idiopática (Steiner, 2017a). Alguns dos fatores de risco mais descritos são a idade (Hess, Kass, Shofer, Van Winkle & Washabau, 1999; Watson et al., 2007; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013), raça (Cook, Breitschwerdt, Levine, Bunch & Linn, 1993; Hess et al. 1999, Watson et al., 2007; Lem, Fosgate, Norby & Steiner, 2008), excesso de peso (Hess et al., 1999, Lem et al., 2008), erros alimentares (Lem et al., 2008), hiperlipidemia (Lem et al., 2008; Xenoulis & Steiner, 2010) e doenças concomitantes como a diabetes mellitus, hiperadrenocorticism e hipotireoidismo (Hess et al., 1999; Lem et al., 2008; Bostrom et al., 2013).

Apesar de a causa e efeito para muitos dos fatores ainda não terem sido estabelecidas, a presença de fatores de risco em simultâneo com sinais clínicos compatíveis com pancreatite deve levar-nos a procurar a doença (Xenoulis, 2015). Assim, deve-se fazer uma investigação cuidada da história do paciente de forma a identificar os fatores de risco (Steiner, 2017a), pois a sua identificação também é essencial para uma adequada gestão da pancreatite (Pápa et al., 2011). Na tabela 2 encontram-se alguns dos estudos mais abrangentes que se focaram nos fatores de risco da pancreatite canina e que, em alguns casos, serviram de base para uma investigação mais detalhada de alguns desses fatores.

Tabela 2: os fatores de risco da pancreatite canina nos vários estudos.

| | Hess et al. (1999) | Lem et al. (2008) | Pápa et al. (2011) | Watson et al. (2007) P. crónica | Bostrom et al. (2013) P. crónica |
|------------------------|-----------------------|--|--|---|--|
| Número de casos | 70 | 198 | 80 | 68 | 61 |
| Diagnóstico | Histopatologia | Clínico | Clínico | Histopatologia | Histopatologia |
| Idade | ≥5 anos | | >10 anos | Meia idade a velhos | Animais mais velhos |
| Raça | Yorkshire terrier | Schnauzer miniatura, terrier e yorkshire terrier | Caniche, cocker spaniel, fox terrier, dachshund e cães de trenó (laika e malamute do alasca) | Cavalier king charles spaniel, collies, boxer | Raças puras, em especial dos grupos <i>non-sporting</i> e <i>toy</i> (segundo AKC) |

Tabela 2 (continuação).

| | Hess et al. (1999) | Lem et al. (2008) | Pápa et al. (2011) | Watson et al. (2007) P. crónica | Bostrom et al. (2013) P. crónica |
|------------------------------|--|--|-----------------------------|---|---|
| Sexo/castrados | Machos e fêmeas esterilizadas mais do que fêmeas intactas | Castrados | Castrados de ambos os sexos | Ser fêmea não aumentou o risco. | Castrados, independentemente do género e fêmeas |
| Excesso de peso | Excesso de peso | Excesso de peso | | Excesso de peso não aumentou o risco | |
| Doenças Concomitantes | Doenças endócrinas como diabetes mellitus, hipotiroidismo e hiperadrenocorticismo História de epilepsia | Diabetes mellitus | | | Mais provável ter doença concomitante. Doenças endócrinas, em especial diabetes mellitus e hipotiroidismo Doença neurológica e hepatobiliar |
| Traumatismo/cirurgia | | Cirurgia prévia em qualquer altura, em especial de urgência (sem ser esterilização ou castração) | | | |
| Outros | História de doença gastrointestinal prévia Doença tromboembólica | Hiperlipidémia Ingestão de comida não habitual | | | |

2.5.1 Gênero, raça e idade

Apesar de animais de qualquer idade, raça ou sexo poderem ser afetados, alguns grupos podem estar mais predispostos (Xenoulis, 2015) e no que diz respeito à idade, são os animais de meia idade a geriátricos os mais frequentemente afetados (Cook et al. 1993; Hess et al., 1999; Watherton & Streeter, 2009; Watson et al., 2010a; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013).

Não existe uma clara predisposição de gênero (Xenoulis e Steiner, 2013), sendo que alguns estudos demonstram uma tendência para considerar as fêmeas mais predispostas na pancreatite aguda (Cook et al., 1993; Hess et al., 1999). No entanto, outros estudos não demonstraram predisposição de gênero (Lem et al., 2008; Pápa et al., 2011) e as fêmeas não são consideradas mais predispostas (Watson et al., 2007). O que parece ocorrer é uma maior prevalência em animais castrados (Lem et al., 2008; Pápa et al., 2011; Bostrom et al. 2013) mas há que relembrar que os animais castrados têm maior tendência a aumento de peso e obesidade (McGreevy et al., 2005; Colliard, Ancel, Benet, Paragon & Blanchard, 2006; Lund, Armstrong, Kirk & Klausner, 2006; Holmes, Morris, Abdulla, Hackett & Rawlings, 2007) o que pode ter também um papel nesta associação (Lem et al., 2008, Pápa et al., 2011).

As raças mais comumente relatadas como predispostas para pancreatite aguda são o schnauzer miniatura e terriers, em particular o yorkshire terrier (Cook et al., 1993; Hess et al., 1999; Lem et al., 2008). Cavalier king charles spaniel, boxer e collies aparecem como predispostos para pancreatite crônica em estudos realizados no Reino Unido (Watson et al., 2007; Watson, 2010a). Bostrom et al. (2013), num estudo de pancreatite crônica nos Estados Unidos da América, encontrou predisposição para raças dos grupos *non-sporting* e *toy*, segundo o *American Kennel Club* (AKC). É importante mencionar que possivelmente existem algumas diferenças mediante as regiões geográficas e as linhas reprodutivas (Bostrom et al., 2013; Xenoulis, 2015) e que algumas destas raças são igualmente predispostas para hipertrigliceridemia (Whitney, Boon, Rebar, Story & Bottoms, 1993; Xenoulis, Sucholdolski, Levinski & Steiner, 2007).

2.5.2 Genética

Em medicina humana, as doenças pancreáticas têm uma forte componente genética, sendo que no caso da pancreatite variações no gene do tripsinogénio catiónico (PRSS1), gene de serina protease do tipo Kazal 1 (SPINK1) e no gene regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR) são fortes fatores de risco (LaRusch & Whitcomb, 2011). Bishop, Steiner, Moore & Williams (2004) procuraram alterações no gene PRSS1 nos schnauzers miniatura sem êxito. A alta incidência da doença na raça não parece dever-se a variantes deste gene. No entanto, no que diz respeito ao gene SPINK1, encontrou-se

variantes do gene que estavam significativamente associadas a pancreatite, o que podia levar a concluir que variantes neste gene pudessem ter um papel no desenvolvimento da doença (Bishop et al. 2010). No estudo de Bishop et al. (2010) encontrou-se estas variantes tanto nos animais saudáveis da raça como nos animais com pancreatite o que segundo os autores se pode justificar pelo facto de os animais saudáveis serem mais novos que os doentes e ainda não terem desenvolvido a doença, à possível presença de doença moderada ou subclínica que podia ter passado despercebida, o gene ser prevalente mas de fraca penetrância ou poderia ser a hipertrigliceridémia a causa da doença. De forma a melhor estudar a mutação no gene e a sua relação com pancreatite, Furrow et al. (2012) levaram a cabo um estudo com mais animais controlo, sem sinais clínicos durante toda a vida dos animais e dentro da média de idades mais frequente da doença. Neste estudo não se confirmou associação entre a variante e pancreatite clínica no schnauzer miniatura. Esta variante também estava presente no schnauzer médio mostrando ser um polimorfismo benigno comum na linhagem. Os autores relembram que a hipertrigliceridémia está fortemente associada à raça e poderá ser ela a causa da doença.

Em relação ao gene CFTR, também se estudou as mutações em cães, sendo que são frequentes no genoma canino. No entanto, é difícil prever a gravidade da mutação e não se observou diferenças substanciais entre os 3 grupos estudados (animais com bronquiectasia, animais com pancreatite e animais saudáveis), não se podendo afirmar ser mais frequente em animais com pancreatite ou bronquiectasia (Spadafora, Hawkins, Murphy, Clark & Ballard, 2010). Mutações neste gene são responsáveis em medicina humana pela fibrose cística que é caracterizada por uma grave pancreatite crónica, disfunção dos pulmões, das glândulas sudoríparas e outros órgãos (LaRusch & Whitcomb, 2011). Nos cães e gatos não há conhecimento da doença, o que não invalida que alterações no gene não possam desempenhar um papel na suscetibilidade para a pancreatite (Watson, 2015b).

2.5.3 A hiperlipidémia e o excesso de peso

Em medicina humana, a hipertrigliceridémia de valores elevados é considerada um fator de risco bem estabelecido da pancreatite (Valdivielso, Ramírez-Bueno & Ewald, 2014; Garg & Rustagi, 2018). Em medicina veterinária, apesar de desde cedo se conhecer a associação entre pancreatite e hiperlipidémia nos cães (Hess et al., 1999; Bauer, 2004) e esta ser considerada um fator de risco para pancreatite (Mansfield, 2012a; Xenoulis & Steiner, 2013; Steiner, 2017a), surgiram dúvidas se a hiperlipidémia seria prévia à pancreatite ou posterior. A hipertrigliceridémia pode ser primária, como se pensa ser o caso dos schnauzer miniatura nos Estados Unidos da América ou secundária, em consequência de medicação e doenças

endócrinas como a diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo (Xenoulis & Steiner, 2010).

Estudos realizados com os schnauzer miniatura mostram que esta raça está predisposta para valores elevados de triglicéridos (Whitney et al., 1993; Xenoulis et al., 2007). No estudo de Xenoulis, Suchodolski, Ruaux & Steiner (2010), schnauzer miniatura com hipertrigliceridemia grave (triglicéridos ≥ 862 mg/dL) apresentaram 4,5 vezes maior probabilidade de obter valores de cPLI acima da referência (≥ 200 μ g/L) que os animais com concentração de triglicéridos normal. No estudo de Xenoulis, Levinski, Suchodolski & Steiner (2011) com schnauzer miniatura e história de pancreatite, estes apresentaram uma probabilidade 5 vezes maior de ter hipertrigliceridemia. Segundo estes autores, é lógico assumir que a hipertrigliceridemia é pré-existente, uma vez que permaneceu após resolução da pancreatite.

No estudo de Verkest et al. (2012), animais com excesso de peso e obesidade com hipertrigliceridemia apresentam maior probabilidade de ter valores de cPLI ≥ 400 μ g/L, mas sem episódios clínicos importantes de pancreatite aguda. Baseado nestes estudos, a relação entre hipertrigliceridemia e pancreatite parece óbvia, mas a causa e efeito ainda não foi totalmente estabelecida (Xenoulis & Steiner, 2010).

Hess et al. (1999) também identificaram o excesso de peso como um dos fatores associado a pancreatite e Lem et al. (2008) observou que os animais com excesso de peso apresentaram maior probabilidade de ocorrência de pancreatite que cães com peso normal ou baixo.

2.5.4 Erros alimentares

A dieta também é um fator que parece ter influência no aumento das probabilidades de desenvolver pancreatite (Hess et al. 1999; Lem et al., 2008; Shukla, 2010). As dietas ricas em gordura foram propostas como um fator de risco, apesar dessa associação não estar bem documentada (Steiner, 2017a). Na verdade, James, Mansfield, Steiner, Williams & Robertson (2009) não encontraram associação entre uma dieta rica em gordura e a pancreatite canina. Lem et al. (2008) demonstraram que animais que ingeriram comida não habitual nas suas dietas tinham maior probabilidade de desenvolver pancreatite do que os que não ingeriram. Esta ingestão de comida não habitual inclui comer algo que não é habitual, desde comida caseira dada pelos tutores a algo encontrado no lixo. Este estudo sugere, sem conseguir provar, que mais do que a o nível de gordura ou proteína da comida, é a ingestão de comida inapropriada que parece ser o fator mais importante no desenvolvimento da doença (Mansfield, 2012a).

2.5.5 Intoxicações

As intoxicações parecem ser causas raras de pancreatite canina (Steiner, 2017a). São conhecidos casos de pancreatite canina devido a intoxicação por zinco com ingestão de objetos metálicos, em especial moedas (Shaw, Collins & Murphy, 1991; Miksiowski, Saunders & Hess, 2003; Gurnee & Drobatz, 2007; Blundell & Adam, 2012). O seu efeito pode ser corrosivo e irritante, em parte responsável pelos sintomas gastrointestinais (Blundell & Adam, 2012) e a anemia hemolítica é um dos sinais mais frequentes, mas a forma como ocorre é pouco clara. Em relação à pancreatite, uma das hipóteses é que o excesso de zinco é responsável pela ativação precoce do tripsinogénio na célula, ocorrendo necrose (Cummings & Kovacic, 2009). A forma como o zinco causa pancreatite ainda não é completamente compreendida (Gurnee & Drobatz, 2007).

Pancreatite como consequência de intoxicação por organofosforados é raramente relatada na medicina humana (Hsiao, Yang, Deng, Bullard & Liaw, 1996; Sahin et al., 2002; Yoshida et al., 2015) e tem uma apresentação habitualmente moderada (Yoshida et al., 2015). Este tipo de intoxicação parece ser causada por excessiva estimulação colinérgica do pâncreas e aumento de pressão no ducto pancreático (Dressel, Goodale, Hunninghake & Borner, 1979; Dalefield, Fickbohm & Oehme, 1999; Yoshida et al., 2015). Alguns dos estudos iniciais com o objetivo de explicar melhor esta associação foram desenvolvidos no século passado em cães e mostram que estes são sensíveis aos efeitos dos organofosforados sobre o pâncreas (Dressel et al., 1979; Dressel, Goodale, Zweber & Borner, 1982).

2.5.6 Fármacos

Em medicina humana, a indução de pancreatite devido a fármacos apresenta uma prevalência entre 0.1% a 2% (Nitsche, Jamieson, Lerch, & Mayerle, 2010; Jones, Hall, Kaye & Kaye, 2015) que a torna uma causa rara, comparando com outros fatores de risco (Nitsche et al., 2010). Os mecanismos de indução estão relacionados com constrição do ducto pancreático, citotoxicidade, trombose arterial, imunossupressão, acumulação de metabolitos tóxicos e envolvimento hepático (Underwood & Frye, 1993). Os efeitos adversos de alguns fármacos, como são a hipertrigliceridemia e a hipercalcemia crónica, também são considerados uma vez que são fatores de risco para a pancreatite (Kaurich, 2008).

Uma história de administração de medicação conjuntamente com sinais compatíveis com pancreatite deve levar-nos a pensar numa situação de indução de pancreatite por fármacos (Xenoulis & Steiner, 2013). A pancreatite canina está mais habitualmente associada a azatioprina, brometo de potássio/fenobarbital, L-asparaginase e antimoniato de N-metilglucamina (Xenoulis & Steiner, 2013; Watson, 2015b; Steiner, 2017a).

Devido ao relato de alguns casos de pancreatite em pessoas a tomar azatioprina, procurou-se estudar melhor estes casos, sendo alguns dos estudos em cães como é o caso relatado por Broe & Cameron (1983) em que a azatioprina afetou a função pancreática o que poderá indiciar responsabilidade ou contribuir para iniciação da pancreatite aguda. Em veterinária conhecem-se alguns relatos de casos, mas a associação está pouco esclarecida e parece ser muito pouco frequente (Moriello, Bowen & Meyer, 1987; Houston & Taylor, 1991).

Em medicina veterinária a pancreatite surgiu associada a doentes com epilepsia, pensando-se estar relacionado com a medicação (Hess et al., 1999). Apesar da maioria dos estudos com brometo de potássio não relatarem pancreatite em cães, alguns pequenos estudos exploram esta possibilidade em relação ao brometo de potássio como monoterapia ou associado a fenobarbital (Baird-Heinz, Van Schoick, Pelsor, Ranivand & Hungerford, 2012). Já Steiner, Xenoulis, Anderson, Barr & Williams (2008) e Albarracín, Teles, Meléndez-Lazo, Rodón & Pastor (2015) nos seus estudos baseados na medição de lipase pancreática específica observaram que há uma maior probabilidade desta estar aumentada acima dos valores de referência em animais tratados com brometo de potássio ou brometo de potássio em conjugação com fenobarbital. No entanto, no estudo de Steiner, Xenoulis, Anderson, & Williams (2008) não foi possível ter acesso aos sinais clínicos e no de Albarracín et al. (2015) apenas 0,6% apresentaram cPLI e proteína C-reativa (PCR) aumentados, conjuntamente com sinais clínicos compatíveis. Neste último estudo, o aumento da lipase pancreática em animais tratados com os anticonvulsivos estava relacionado com aumentos nos triglicéridos. Kluger et al. (2008) desenvolveu um estudo que demonstra a relação entre hipertrigliceridemia e os animais com medicação anticonvulsiva, como brometo de potássio ou brometo de potássio associado a fenobarbital. Como se sabe, a hipertrigliceridemia é considerada um fator de risco da pancreatite e poderá ser esta a causa de pancreatite em animais tratados com anticonvulsivos (Lem et al., 2008; Xenoulis & Steiner, 2010).

Existem alguns relatos como os de Teske, Rutteman, van Heerde & Misdorp (1990) e Schleis, Rizzo, Phillips & LeBlanc (2011) acerca da associação entre pancreatite e a administração de L-asparaginase. No entanto, a sua incidência em medicina veterinária não é conhecida, ou é muito baixa e pouco documentada (Schleis et al., 2011). Em 2009, Wright et al. desenvolveram um estudo com intenção de avaliar o cPLI em associação a sinais clínicos de pancreatite de forma a definir a incidência de pancreatite em cães com linfoma tratados com L-asparaginase. O estudo não mostrou associação entre pancreatite clínica e a administração de L-asparaginase por si só ou associada a vincristina, apesar de cPLI aumentar em alguns animais que não tinham sinais clínicos. Na verdade, num estudo mais recente acerca dos efeitos adversos da L-asparaginase em 142 cães não se encontraram casos de pancreatite (Blake, Carr & Mauldin, 2016).

Também com a administração de antimonio de N- metilglucamina surgiram alguns relatos de pancreatite após tratamento da leishmaniose (Moritz, Steuber & Greiner, 1999; Aste, Di

Tommaso, Steiner, Williams & Boari, 2005; Luciani, Sconza, Civitella & Guglielmini, 2013) mas no estudo de Xenoulis et al. (2014), que procurou avaliar a lipase pancreática específica com o teste Spec cPL em cães tratados para leishmaniose com antimoniato de N- metilglucamina e comparar os resultados com os que não receberam este medicamento, não se encontrou associação entre o medicamento e valores elevados obtidos no Spec cPL, nem sinais clínicos sugestivos da doença. Segundo Xenoulis et al. (2014), no relato de casos anteriores há que ter em consideração que num dos casos se basearam no aumento da amilase ou/e lipase, que não são os testes mais específicos, e em outro não se menciona como chegaram ao diagnóstico, considerando-se apenas o caso de Aste et al. (2005) por estar bem documentado.

A colecistocinina e a cerulina, análogo da colecistocinina, quando administrados em doses superiores às fisiológicas originam pancreatite (Lamb & Simpson, 1995; Simpson et al., 1995; Morita et al., 1998; Lim et al., 2014) e são considerados uma boa forma de estudar os acontecimentos iniciais da pancreatite (Morita et al., 1998).

Existem ainda alguns relatos com outros medicamentos que carecem de confirmações, como é o caso das sulfonamidas, responsáveis por pancreatite em 2 cães dos 40 casos avaliados no estudo de Trepanier, Danhof, Toll & Watrous (2003) acerca das reações de hipersensibilidade deste fármaco ou o relato de caso de pancreatite após a administração de clomipramina (Kook, Kranjc, Dennler & Glaus, 2009).

Muitos outros relatos existem, mas precisam de estudos que possam confirmar a relevância desses fármacos como fator de risco. Há ainda que ter em conta que a indução por fármacos pode estar dependente de suscetibilidades genéticas (Watson, 2015b).

2.5.7 Infeções

A babesiose canina tem vindo a ser relatada como um dos fatores de risco da pancreatite (Watson, 2015b; Steiner et al., 2017a). Em 2000, Möhr, Lobetti & van der Lugt apontaram a pancreatite como uma das complicações encontradas em animais com babesiose. No estudo de Máthé, Vörös, Papp & Reiczigel (2006) a pancreatite foi considerada uma das complicações mais frequentes da infeção por *Babesia canis*. A pancreatite nos animais com babesiose está associada a um pior prognóstico e aumento da mortalidade (Möhr et al., 2000; Máthé et al., 2006).

Arsenault & Messick (2005) relataram o caso de um rottweiler diagnosticado com erliquiose e possível pancreatite. O animal apresentou aumento na amilase 4 vezes superior ao normal e 8 vezes mais da lipase, sem doença renal, e com dor abdominal na região pancreática. Em 2014, Mylonakys et al. obtiveram alterações no cPLI consistentes com pancreatite em 20% dos cães avaliados e infetados naturalmente com *Ehrlichia canis*; no entanto, curiosamente,

os infetados experimentalmente não mostraram alterações. Esta elevação não estava associada a sinais clínicos compatíveis com pancreatite o que pode levar a pensar numa apresentação subclínica ou pancreatite moderada. Neste caso, uma associação definitiva entre as duas doenças é ainda muito prematura (Steiner, 2017a).

2.5.8 Traumatismo e cirurgia

Os traumatismos e cirurgias também podem ser possíveis fatores de risco da pancreatite (Steiner, 2017a). Sabe-se que após uma adrenalectomia alguns animais podem desenvolver pancreatite e que esta está associada a uma diminuição no tempo de sobrevivência (Schwartz et al., 2008). Lem et al. (2008) observaram que animais com história de cirurgia prévia estão mais predispostos a pancreatite. Apontam que se pode dever a traumatismos do pâncreas durante a cirurgia, exposição a anestésicos ou hipoperfusão do órgão durante a cirurgia.

2.5.9 Doenças concomitantes

A presença de doenças concomitantes é comum na pancreatite (Cook et al., 1993; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013), mas são essencialmente as doenças endócrinas como o hiperadrenocorticismismo, hipotiroidismo e diabetes mellitus que têm vindo a ser associadas à pancreatite de forma consistente (Xenoulis & Steiner, 2013; Watson, 2015b; Steiner, 2017a). Hess et al. (1999) observaram que a pancreatite ocorria mais frequentemente em animais com hiperadrenocorticismismo. Mawby, Whitemore & Fecteau (2014) compararam os valores de cPLI de cães saudáveis com cães com hiperadrenocorticismismo sem evidência de pancreatite clínica, encontrando-se valores mais elevados nos cães com hiperadrenocorticismismo que nos saudáveis. A hiperlipidémia, um dos fatores de risco da pancreatite, pode ter importância nesta associação, tendo em conta que em mais de 50% dos cães com hiperadrenocorticismismo se observa um aumento na concentração de colesterol e triglicéridos (Pérez-Alenza & Melián, 2017). No entanto, no estudo em questão não foi possível avaliar colesterol e triglicéridos. Nos ratos, as hormonas enzimáticas participam no desenvolvimento e proliferação das células acinares e na secreção de enzimas pancreáticas. O pâncreas parece ser sensível a estas hormonas e possui recetores para tirotrina e para as hormonas da tiróide (Lu, Chaichanwatanakul, Lin, Lebenthal & Lee, 1988; Gullo et al., 1991; Ledda-Columbano, Perra, Pibriri, Malotzu & Columbano, 2005; Columbano et al., 2006; Kowalik et al., 2010). Em ratos e coelhos o hipotiroidismo mostrou ser responsável pela indução de edema intersticial e mudanças degenerativas das células acinares, mas também na diminuição do número e tamanho dos grânulos de zimogénio (Gullo et al., 1991; Rodríguez-Castelán, Martínez-Gómez, Castelán & Cuevas, 2015). O hipotiroidismo canino surge associado a pancreatite em

alguns estudos (Hess et al., 1999; Bostrom et al., 2013), mas também nesta doença a hipertrigliceridémia pode ter um papel nesta associação (Pancieri, 2001).

A diabetes mellitus foi registada em simultâneo com a pancreatite (Hess, Saunders, Van Winkle & Ward, 2000) e considera-se ser mais provável ocorrer pancreatite em cães com diabetes mellitus do que em animais sem a doença (Hess et al., 1999; Lem et al., 2008; Bostrom et al., 2013). Esta associação é motivo de debate, no sentido de se perceber qual das situações precede a outra (Bostrom et al, 2013; Davison, 2015). Pode ser o caso de que cada uma delas seja responsável por um impacto negativo sobre a outra, mas a diabetes surge mais como uma complicação da pancreatite do que como fator de risco (Davison, 2015; Niaz et al., 2018). E está mais relacionada com a pancreatite crónica (Watson, 2004; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013), tendo em conta que é mais provável o tecido endócrino ser afetado por inflamação e/ou sinais clínicos persistentes que ocorrem na pancreatite crónica (Davison, 2015). Por outro lado, assim como nas outras endocrinopatias mencionadas, a hipertrigliceridémia na diabetes pode também ser responsável por pancreatite surgindo como fator de risco (Davison, 2015; Niaz et al., 2018). Davison (2015) coloca ainda a possibilidade, embora apenas teórica, da formação de complexos autoimunes no pâncreas devido a autoanticorpos para as proteínas pancreáticas e anticorpos anti-insulina induzidos pelo tratamento terem alguma responsabilidade.

Em animais com cetoacidose diabética, a doença concomitante mais relatada é a pancreatite aguda e estes animais requerem tempo de hospitalização mais prolongado do que os que não apresentam pancreatite (Hume, Drobotz & Hess, 2006; De Causmaecker, Daminet & Paepe, 2009). Bolton, Cook, Steiner & Fosgate (2016) também relataram a pancreatite aguda como uma doença comumente associada a cetoacidose diabética, ainda que o tempo de hospitalização não tenha aumentado significativamente nesse estudo. Consideram que a hipertrigliceridémia e a isquémia devido a hipovolémia na cetoacidose podem ser os pontos chave desta ocorrência.

Parece provável que a associação entre estas endocrinopatias e a hipertrigliceridémia possa estar na origem da pancreatite, talvez mais que as endocrinopatias em si (Xenoulis & Steiner, 2013).

2.6 Manifestações clínicas da pancreatite canina

A apresentação clínica da pancreatite é muito variável, podendo surgir como subclínica, em especial na pancreatite crónica, ou ter uma apresentação com graves complicações sistémicas (Steiner, 2017a) como choque cardiovascular, CID e insuficiência multiorgânica (Xenoulis, 2015).

Tabela 3: manifestações clínicas da pancreatite nos vários estudos.

| Sinais clínicos | Hess et al. (1999) | Steiner et al. (2008) | Weatherton & Streeter (2009) | Pápa et al. (2011) | Marchetti et al. (2017) | Bostrom et al. (2013) P. crónica |
|---------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------|-------------------------|--|
| Número de casos | 70 | 22 | 77 | 80 | 48 | 61 |
| Vómito/náusea | 63,90% | 81,8% | * | 91% | 89,60% | 63% (35/56) vómito crónico: 35% (18/52) |
| Anorexia/perda de apetite | 64,91% | 59,1% | * | 60% | 89,60% | 70% (39/56) |
| Fraqueza/letargia | 55,79% | | | | 89,6% (depressão) | 80% (45/56) |
| Diarreia | 23,33% | 36,4% | * | 27% | 89,60% | 36% (20/55) |
| Hematemese ou melena | | | | 23% | | |
| Dor abdominal | 41,59% | 45,5% | * | 53% | | 27% (40/52) |
| Desidratação | 97% | | * | 42% | | |
| Polidipsia/poliúria | | | | 34% | | |
| Hipotermia | | | | 6% | | |
| Hipertermia ou febre | 22,31% | | * | 22% | | 23% (12/53) |
| Anemia | | | | 1% | | |
| Icterícia | | | | 6% | 2% | |
| Alterações neurológicas | | | | 26% | | |
| Ascite | | | | | 2% | |
| Anúria | | | | 9% | | |
| Choque hipovolémico | | | | | 2% | |
| Alterações respiratórias | | | | 23% | 6,20% | |

*Os autores referem as manifestações clínicas mas não quantificam.

As manifestações mais registadas pelos autores são a anorexia e vômito, sendo que fraqueza, dor abdominal, diarreia e desidratação também são frequentes (Hess et al., 1999; Steiner et al., 2008; Weatheron & Streeter, 2009; Pápa et al., 2011; Marchetti et al., 2017). Os animais podem adotar a típica posição de “oração muçulmana”, mas não é exclusivo para pancreatite, podendo esta estar presente em qualquer situação de dor no abdómen cranial como dor hepática, gástrica ou duodenal (Watson, 2014). Na verdade, não há sinais patognomónicos da doença (Xenoulis, 2015).

Na pancreatite crónica observam-se sinais clínicos como letargia, diminuição do apetite, vômito e diarreia (Bostrom et al., 2013), sendo que a dor abdominal também pode estar presente (Watson et al., 2010a; Watson, 2012; Bostrom et al., 2013). Os sinais gastrointestinais podem ser moderados e intermitentes (Watson, 2010a). No estudo de Bostrom et al. (2013), 35% dos animais apresentava vômito de forma crónica, definido como episódios de vômito ocorridos por mais que 3 semanas anteriores ao episódio.

2.7 O diagnóstico

Apesar de considerada frequente, a pancreatite reserva ao médico veterinário dificuldade no diagnóstico tendo em conta que a histopatologia é o meio de diagnóstico definitivo e a realização de uma biópsia é um procedimento invasivo, cujos riscos por vezes não compensam (Xenoulis, 2015). Por outro lado, a histopatologia também apresenta algumas limitações, o que faz com que nenhum meio de diagnóstico por si mesmo possa ser considerado confiável a 100% (Watson, 2004; Xenoulis & Steiner, 2013; Xenoulis, 2015).

Na maioria dos casos o diagnóstico presuntivo é a opção, baseando-se nas alterações funcionais e nos sinais clínicos, clinicopatológicos e de imagem (Watson, 2015b). Na prática clínica, uma combinação do enquadramento clínico do paciente, cPLI e ultrassonografia abdominal são considerados os meios mais práticos e confiáveis para diagnóstico ou exclusão de pancreatite, quando comparados com outros (Xenoulis, 2015). A aspiração por agulha fina também pode ser uma opção a considerar em alguns casos (Xenoulis & Steiner, 2013).

Muitos dos meios de diagnóstico tornam-se também mais complicados quando falamos de pancreatite crónica, em que os testes enzimáticos com cPLI podem não ser tão efetivos devido à perda de tecido e os sinais ecográficos são diminuídos (Watson, 2012)

2.7.1 Hemograma e Bioquímicas

Hemograma, bioquímicas e urianálise são exames não específicos que não nos podem levar a um diagnóstico definitivo de pancreatite e por vezes, em especial em casos moderados, apresentam valores normais (Xenoulis & Steiner, 2013). No entanto, podem conduzir ao diagnóstico ou exclusão de outras doenças e dão-nos informação acerca do estado geral do

animal, sendo também uma ferramenta para estimar a gravidade da pancreatite e desta forma otimizar o protocolo terapêutico para cada paciente (Xenoulis, 2015). As alterações encontradas podem ser muito variáveis e devem ser vistas como a manifestação das alterações sistêmicas do paciente e um indicador de possíveis complicações (Steiner, 2017a). A leucocitose é uma anomalia encontrada frequentemente, devido à resposta inflamatória (Hess et al., 1999) e alterações como a trombocitopenia e anemia podem ser indicadores precoces de CID (Hess et al., 1998; Steiner, 2003).

Alterações como hemoconcentração, aumento da albumina, aumento da creatinina e ureia podem ser causadas pela desidratação (Hess et al, 1999; Watson, 2014), que é uma das manifestações clínicas mais frequentes na pancreatite (Hess et al., 1999; Weatherston & Streeter, 2009; Pápa et al., 2010), devido ao vômito, diarreia e/ou diminuição da ingestão de água (Xenoulis & Steiner, 2013; Xenoulis, 2015). Contudo pode estar presente insuficiência renal aguda secundária (Watson, 2014; Xenoulis, 2015).

A albumina pode encontrar-se diminuída devido a perdas intestinais, má nutrição, perda renal ou por doença hepática concomitante. Já os aumentos nas enzimas hepáticas podem estar associados a necrose hepática e vacuolização causados por sépsis e efeitos localizados das enzimas pancreáticas (Watson, 2014) e o seu aumento é uma ocorrência comum, assim como a hiperbilirrubinemia (Xenoulis & Steiner, 2013). Bostrom et al. (2013) relata que cães com pancreatite crônica têm maior probabilidade de ter doença hepatobiliar. Também Watson, Roulois, Scase, Irvine & Herrtage (2010b) mencionam que os animais com pancreatite crônica têm um maior risco de sofrerem de hepatite reativa. As alterações eletrólicas são frequentes e variáveis, sendo mais comuns a hipoclorémia, hiponatremia e hipocaliemia (Xenoulis, 2015). No que diz respeito à pancreatite crônica, Bostrom et al. (2013) descreveu como alterações mais frequentes os aumentos nas enzimas hepáticas assim como da bilirrubina e colesterol e também leucocitose, neutrofilia e linfopenia.

2.7.2 Imagem radiográfica

Sinais radiográficos como a perda de contraste, a falta de detalhe e a presença de efeito de massa no abdômen cranial, assim como deslocamento do estômago e/ou duodeno e derrame abdominal podem ocorrer na pancreatite (Watson, 2004; Mansfield, 2012a; Xenoulis & Steiner, 2013). As alterações visualizadas na imagem radiográfica situam-se principalmente no abdômen cranial direito, sendo a anomalia mais associada à pancreatite um aumento da opacidade dos tecidos moles. Na posição ventrodorsal pode-se observar o abdômen direito mais opaco que o esquerdo (Stieger-Vanegas & Frank, 2018). No entanto, as alterações encontradas na radiografia abdominal são inespecíficas, não sendo sensíveis na detecção de pancreatite. A sua importância está relacionada com o descarte de outras doenças

responsáveis por vômito e dor abdominal como a obstrução intestinal (Watson,2004; Mansfield, 2012a; Steiner, 2017a).

2.7.3 Imagem ecográfica

Apesar dos avanços na técnica e imagem ecográfica, existem poucos estudos que avaliem a sensibilidade da ultrassonografia abdominal como meio de diagnóstico da pancreatite canina, sendo que os autores recorrem a Hess, Saunders, Van Winkle, Shofer & Washabau (1998) para relatarem um valor de sensibilidade de 68% para pancreatite aguda grave (Hecht & Henry, 2007; Van den Bossche, Paepe, Saunders, Hesta & Daminet, 2010; Seiler, 2013; Nyland & Mattoon, 2015; Rademacher, Schur, Gaschen, Kearney, & Gaschen, 2015; Xenoulis, 2015). No entanto, é expectável que a sensibilidade seja ainda mais baixa em casos de pancreatite menos grave, pelo que uma imagem pancreática normal não exclui pancreatite no cão (Heilmann & Steiner, 2013). A não visualização do pâncreas exclui a presença de uma massa óbvia, mas não exclui pancreatite. Por outro lado, a visualização do pâncreas não é sinal de patologia (Nyland & Mattoon, 2015).

Mas quando se fala em meios de diagnóstico de imagem, é considerado o método mais usado e confiável para cães e gatos (Van den Bossche et al., 2010; Xenoulis, 2015). É considerado seguro, não invasivo, não muito dispendioso e a informação obtêm-se rapidamente (Van den Bossche et al., 2010). No entanto, grande parte do êxito no diagnóstico depende da qualidade do equipamento e experiência do técnico (Trevail, 2015; Xenoulis, 2015).

O estudo do pâncreas é desafiante devido ao tamanho pequeno e margens indistintas (Seiler, 2013), à presença de gás que interfere na sua visualização (Nyland & Mattoon, 2015) e o seu parênquima é semelhante a nível de ecogenicidade e ecotextura ao mesentério que o rodeia (Trevail, 2015). Tanto pode ser bem visualizado, apresentando-se como um pequeno órgão hipoecoico, como pode estar envolto na gordura mesentérica e não se visualizar (Nyland & Mattoon, 2015). Assim, é muito importante para a identificação e avaliação da área pancreática o técnico conhecer a localização e aparência de marcadores anatómicos (Hecht & Henry, 2007; Trevail, 2015; Larson, 2016).

No caso do cão, o lobo direito é mais facilmente visualizado que o corpo e lobo esquerdo, apresentando-se com forma triangular (Hecht & Henry, 2007; Seiler, 2013) e isoecoico ou ligeiramente hipoecoico em relação à gordura mesentérica circundante (Hecht & Henry, 2007). O lobo direito localiza-se usando o rim direito, a veia porta e o duodeno descendente como marcadores anatómicos, visualizando-se melhor no plano transversal no lado direito do abdómen cranial (Nyland & Mattoon, 2015). O corpo do pâncreas encontra-se dorsocaudal ao piloro, muito próximo da veia porta (Hecht & Henry, 2007), correndo imediatamente ventral a esta (Nyland & Mattoon, 2015). É no plano sagital que se visualiza melhor o lobo esquerdo, apresentando-se imediatamente caudal à flexura duodenal cranial e à grande curvatura do

estômago (Nyland & Mattoon, 2015). Os ductos pancreáticos raramente são observados no cão (Hecht & Henry, 2007) e quando o são, normalmente indica patologia (Nyland & Mattoon, 2015).

A aparência clássica da pancreatite aguda é uma estrutura em forma de massa hipoecogénica com margens irregulares e a existência de um marcado contraste entre o parênquima pancreático hipoecogénico e o mesentério circundante hiperecogénico (Trevail, 2015), com ou sem acumulação de fluido (Larson, 2016). Alterações como aumento e/ou irregularidade pancreática, zona pancreática mal definida ou com aparência de massa, dilatação do ducto pancreático e derrame peritoneal também podem ser observadas (Hecht & Henry, 2007; Nyland & Mattoon, 2015; Larson, 2016; Stieger-Vanegas & Frank, 2018). O edema pancreático pode ocorrer na pancreatite, não sendo, no entanto, exclusivo da mesma (Larson, 2016). A pressão local com a sonda no quadrante cranial direito pode causar dor (Nyland & Mattoon, 2015).

Os sinais ecográficos da pancreatite crónica não estão ainda bem definidos (Seiler, 2013) não se conhecendo o papel da ultrassonografia no seu diagnóstico (Hecht & Henry, 2007; Larson, 2016). Um espessamento e aumento de ecogenicidade do pâncreas é considerada a aparência clássica nos cães (Nyland & Mattoon, 2015).

É importante mencionar que existem lesões que podem conduzir a alterações ecográficas semelhantes às que ocorrem na pancreatite, não sendo consequência desta (Steiner, 2017a). Como já vimos, o edema pancreático é uma delas, podendo ocorrer em paralelo com derrame peritoneal nos cães com hipoalbuminémia e hipertensão portal (Lamb, 1999), e a hiperplasia nodular pancreática que pode assemelhar-se a pancreatite (Newman, Steiner, Woosley, Barton & Williams, 2005).

Assim, uma ecografia cuidada pode ser útil no diagnóstico de outras doenças com sinais clínicos semelhantes (Xenoulis, 2015). Deve-se procurar identificar os sinais de pancreatite e inflamação peripancreática, mas também procurar discriminar pancreatite de massas pancreáticas e avaliar cuidadosamente o trato gastrointestinal, pois alterações a este nível podem levar a inflamação pancreática, como é o caso de corpos estranhos duodenais e neoplasias (Trevail, 2015). Caso se suspeite da doença, mas não se obtenha sinais compatíveis com pancreatite, recomenda-se a repetição do exame (Nyland & Mattoon, 2015; Trevail, 2015).

Tabela 4: alterações radiográficas e ecográficas compatíveis com pancreatite (adaptado de Stieger-Vanegas & Frank, 2018).

| Sinais radiográficos | Sinais ecográficos |
|--|--|
| Aumento da opacidade dos tecidos moles, no abdómen cranial direito | Aumento do volume do pâncreas |
| Diminuição focal do detalhe da serosa, no abdómen cranial direito | Pâncreas hipoecóico |
| Efeito de massa caudal ao estômago | Hiperecogenicidade do mesentério envolvente |
| Deslocamento de estruturas intestinais adjacentes | Possíveis lesões cavitárias |
| Duodeno descendente distendido devido ao gás (<i>sentinel loop sign</i>) | Possível dilatação dos ductos biliares ou pancreáticos |
| | Possível derrame peritoneal |

2.7.4 A tomografia computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM)

A TAC e RM têm sido utilizadas há anos em medicina humana e são consideradas os métodos preferenciais para diagnosticar algumas afeções, nas quais se incluem a pancreatite e neoplasia pancreática (Marolf, 2016). No entanto, em cães, considerou-se haver pouca sensibilidade destes exames (Shanaman, Schwarz, Gal & O'Brian, 2013) e têm a desvantagem de serem exames dispendiosos e que precisam de anestesia o que dificulta o seu uso rotineiro no diagnóstico da pancreatite (Xenoulis, 2015).

Em estudos como de Adrian, Twedt, Kraft & Marolf (2014), considera-se que a TAC pode ser uma boa opção para casos graves e recorrentes de suspeita de pancreatite em que a ultrassonografia se mostra negativa, tendo em conta que a ultrassonografia pode ser um exame de primeira linha, por ser mais comum e barata. As vantagens da TAC e RM em relação à ultrassonografia prendem-se com a capacidade de obter acesso total ao órgão a estudar; sem sobreposição de outros órgãos e gás e o facto de serem exames que começam a estar mais disponíveis nos hospitais veterinários (Marolf, 2016).

É possível que no futuro, com uma avaliação meticulosa, estes meios de diagnóstico possam ser usados em casos em que as outras abordagens diagnósticas deixem dúvidas (Xenoulis, 2015).

2.7.5 Serologia

2.7.5.1 Atividade sérica da amilase e atividade sérica da lipase total

Tanto a amilase como a lipase têm vindo há muito a serem consideradas marcadores de pancreatite em cães, uma vez que aumentam na pancreatite experimental (Xenoulis, 2015). No entanto, existe um variado número de lipases com diferentes origens, não sendo apenas específica do pâncreas e o mesmo acontece com a amilase, que é sintetizada e secretada em diferentes células (Steiner et al., 2008). Assim, tanto a amilase como a lipase são pouco sensíveis e carecem de especificidade (Xenoulis, 2015). O valor de sensibilidade da amilase varia entre 7% (no caso da pancreatite leve) a 54% e o da lipase varia entre 14% a 71% (Steiner et al., 2008; Trivedi et al., 2011; McCord et al., 2012). Watson et al. (2010a), para a pancreatite crónica, obtiveram valor de sensibilidade de 67% para valores acima do valor de referência da amilase e 14% para valores 3 vezes maiores que valor limite de referência. Relativamente à lipase, obtiveram 44% de sensibilidade se acima do valor de referência e 28% se 3 vezes maior que o valor limite de referência.

2.7.5.2 Imunorreatividade à tripsina canina

A imunorreatividade à tripsina canina (cTLI) é considerado o teste de eleição para diagnosticar a insuficiência pancreática exócrina (Steiner, Gabi & Williams, 2006; Steiner, 2017a) tendo em conta que nesta doença a quantidade de tripsinogénio sintetizado nas células acinares é reduzido drasticamente e sendo o tripsinogénio específico do pâncreas (Dossin, 2011). No caso da pancreatite, sabe-se que o seu valor aumenta em cães com pancreatite, no entanto reduz rapidamente passados alguns dias para valores no intervalo de referência (Mansfield & Jones, 2000; Xenoulis, 2015). Há ainda a ter em conta que é um valor que aumenta na insuficiência renal (Mansfield & Jones, 2000). A sua sensibilidade para pancreatite é baixa, podendo variar entre 29% a 36% (Steiner et al., 2008; Trivedi et al., 2011). Watson et al. (2010a) obtiveram um valor de 17% para a pancreatite crónica.

Um aumento claro do cTLI num cão sem azotémia indica pancreatite, no entanto um valor dentro dos valores de referência não exclui pancreatite (Xenoulis, 2015).

2.7.5.3 Imunorreatividade da lipase pancreática

A imunorreatividade da lipase pancreática canina (cPLI) baseia-se na deteção da lipase pancreática através de um anticorpo específico, sendo o único ensaio a medir exclusivamente a lipase pancreática (Steiner, 2017a). A lipase pancreática só é produzida no pâncreas

exócrino e está ausente ou muito diminuída na insuficiência pancreática canina, o que confirma a sua origem pancreática (Steiner et al., 2006).

Uma vez que existem diferenças estruturais ao nível dos genes e das sequências estruturais entre as lipases com origem em diferentes tecidos, é possível medir apenas a lipase pancreática sem interferência das outras lipases. Também deverão ser específicos para espécie, uma vez que a sequência de aminoácidos da lipase pancreática varia entre espécie (Xenoulis & Steiner, 2016).

O cPLI é considerado o teste serológico mais sensível e específico para pancreatite canina e traduz dano nas células acinares e concomitante libertação de lipase pancreática no soro (Trivedi et al., 2011; McCord et al., 2012, Xenoulis & Steiner, 2012, Steiner, 2017a) mas a sua sensibilidade está dependente da gravidade da doença (Steiner, 2017a). O valor de referência para o teste SPEC cPL é menor que 200µg/L para animais sem quadro de pancreatite e maior que 400µg/L para valor consistente com pancreatite. Entre 200µg/L e 400µg/L situa-se a zona cinzenta (Xenoulis & Steiner, 2012).

Os estudos que avaliam o cPLI variam em alguns parâmetros, nomeadamente nos critérios de diagnóstico e nos valores limite. Assim, no estudo de Steiner et al. (2008), baseado em histopatologia como forma de diagnóstico, obteve-se valores de sensibilidade de 72,7% e 63,6% conforme o limite seja acima de 200µg/L ou 400µg/L, respetivamente. Outros valores de sensibilidade, com diagnóstico histológico, são de 71% para a pancreatite moderada a grave, independentemente do limite, e 21% para pancreatite leve com valores acima dos 400µg/L e 43% se acima de 200µg/L (Trivedi et al., 2011). Mansfield, Anderson & O'Hara (2012) obtiveram valores de sensibilidade baixos, de 58% para valores acima de 200µg/L e apenas 33% se maior que 400µg/L, o que se poderá ter devido a poucos animais de facto com a doença, segundo os autores. No estudo de McCord et al. (2012), com diagnóstico clínico, a sensibilidade variou entre 86,5% a 93,6% para valor limite de 200µg/L e entre 71,7% a 77,8% para o valor limite de 400µg/L. Ainda baseados no diagnóstico clínico, Haworth, Hosgood, Swindells & Mansfield (2014) e Cridge et al. (2018) encontraram valores de sensibilidade de 70% no primeiro caso e entre 81% e 90,9% no segundo caso.

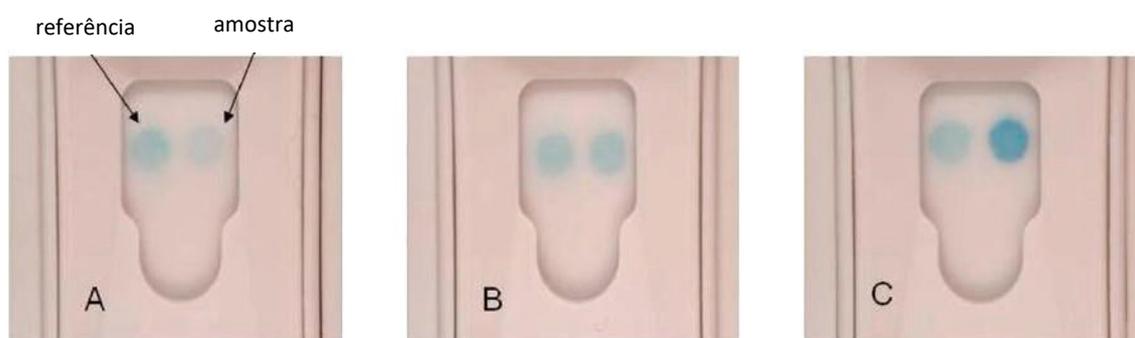
Relativamente à especificidade, Mansfield et al. (2012) obtiveram 90% com o valor limite de 400 µg/L e 80% para valor limite de 200 µg/L. A especificidade foi avaliada por Neilson-Carley et al. (2011) em 97,5% para o valor limite de 400 µg/L e 95% para valor limite de 200 µg/L. Trivedi et al. (2011) calculou a especificidade em 100% tanto na pancreatite moderada a grave como na leve se no valor limite de 400 µg/L e com o valor limite de 200 µg/L a especificidade foi de 86%. McCord et al. (2012) obtiveram uma especificidade entre 66,3% a 77% e de 80,5% a 88% para valor limite de 200 µg/L e 400 µg/L, respetivamente. Haworth et al. obtiveram o valor de 77% e em Cridge et al. (2018) o valor da especificidade variou entre 74,1% e 81,1%.

Para a pancreatite crónica, Watson et al. (2010a) obtiveram valores de sensibilidade de 26% e 58% dependendo do valor limite considerado e Bostrom et al. (2013) o valor de 67%, mas num número de casos ainda mais pequeno.

2.7.5.3.1 SNAP cPL

O teste SNAP cPL baseia-se na mesma tecnologia ELISA e anticorpos monoclonais do teste SPEC cPL, sendo, no entanto, muito mais rápido e podendo ser realizado na clínica, com uma leitura visual baseada na intensidade da cor, variando em nível normal e alterado (teste colorimétrico). O normal corresponde aos valores entre 0-200µg/L do SPEC cPL e o valor alterado vai de 200µg/L a mais que 400µg/L (Beall, Cahill, Pigeon, Hanscon & Huth, 2011). É por isso um teste limitado, no sentido em que um SNAP cPL alterado pode corresponder a valores entre 200µg/L e 400µg/L, que se encontram na zona cinzenta. Assim, é um bom teste para excluir pancreatite, mas não pode ser usado para diagnóstico de pancreatite por si só (Xenoulis & Steiner, 2016).

Figura 19: exemplos de resultados obtidos no teste rápido SNAP cPL (segundo Beall et al, 2011)



- A- Teste normal – a intensidade da cor da referência é maior que da amostra.
- B- Teste alterado – a intensidade da cor da referência é igual à da amostra.
- C- Teste alterado – a intensidade da cor da referência é menor que a da amostra.

Figura 22: exemplo de um teste rápido com resultado alterado.



A sua sensibilidade varia entre os 91,5% e 94,1% e a especificidade entre 71,1% e 77,5% no estudo de McCord et al. (2012). No estudo de Haworth et al. (2014) obteve-se 82% de sensibilidade e 59% de especificidade e Cridge et al. (2018) obtiveram valores entre 73,9% e 100% de sensibilidade e 71,1 a 77,8% de especificidade. Segundo Beall et al. (2011), a correspondência entre SNAP cPL e SPEC cPL varia entre 90 a 100%.

2.7.6 Citologia

A citologia pancreática por aspiração de agulha fina é um ótimo meio de diagnóstico para pancreatite (Steiner, 2017a). Cordner et al. (2010) mostraram que, a curto prazo, não parece ter efeitos adversos, nem causar alterações nos valores do cPLI.

A pancreatite aguda é caracterizada por uma moderada a marcada hiper celularidade com muitos neutrófilos intactos ou degenerados e número variável de células epiteliais acinares. Na pancreatite crônica é poucas vezes realizado, com células epiteliais acinares raras em consequência da substituição de tecido por fibrose e alguns focos de linfócitos e neutrófilos e por vezes calcificações (Bjorneby & Kari, 2002). No entanto, a inexistência de células inflamatórias na aspiração não exclui a pancreatite porque as lesões podem ser localizadas (Newman et al., 2004).

2.7.7 Histopatologia

O exame histopatológico tem vindo a ser considerado o *gold standard* do diagnóstico de pancreatite e também o que permite a diferenciação entre pancreatite aguda e crónica (Xenoulis & Steiner, 2013; Watson, 2015b; Xenoulis, 2015; Steiner, 2017a).

A existência de um infiltrado de células inflamatórias predominantemente de neutrófilos é considerada uma inflamação supurada, característica da pancreatite aguda (Xenoulis, 2015). A pancreatite crónica é caracterizada por um infiltrado linfoplasmocitário e é habitualmente acompanhada de fibrose e atrofia do parênquima (Cullen, 2007).

Existem algumas limitações que fazem com que esta forma de diagnóstico também não seja o *gold standard* ideal (Xenoulis & Steiner, 2013; Xenoulis, 2015).

Estas limitações prendem-se com:

- a biópsia pancreática é um meio invasivo pouco usado na prática clínica e pode não alterar o tratamento e resultados (Watson, 2015b);
- não se determinou a relevância clínica de alguns sinais histopatológicos (Newman, Steiner, Woosley, Williams & Barton, 2006; Xenoulis, 2015) e não existem critérios universais que nos indiquem ou deem correspondência entre os sinais histopatológicos microscópicos e a sua relevância clínica (Xenoulis, 2015);
- as lesões podem estar muito localizadas e serem facilmente não identificadas, o que exige que muitas zonas do pâncreas sejam analisadas para aumentar a probabilidade de encontrar a lesão (Newman et al., 2004) e que, mesmo assim, podem não ser identificadas (Steiner, 2003);
- não encontrar lesões histológicas não exclui pancreatite (Steiner, 2003; Newman et al., 2004; Xenoulis, 2015).

2.8 Tratamento

Existem poucos estudos acerca do tratamento da pancreatite espontânea em cães. Por isso, as recomendações são extrapoladas dos estudos experimentais em roedores e de princípios gerais (Mansfield & Beths, 2015), sendo o tratamento na maioria dos casos sintomático e de suporte (Xenoulis & Steiner, 2013; Watson, 2014). A causa primária da doença, quando conhecida, deve ser tratada ou removida (Watson, 2014) e, caso o animal tome medicação, deve-se avaliar se a medicação que está a tomar é essencial ou se pode ser reduzida, interrompida ou substituída (Steiner, 2017a). Os princípios gerais do tratamento da pancreatite são a substituição dos fluidos perdidos, manter a pressão hidrostática, controlar a náusea e a dor (Mansfield & Beths, 2015).

2.8.1 Fluidoterapia e eletrólitos

A fluidoterapia agressiva é um dos aspectos mais importantes no tratamento de suporte da pancreatite aguda grave (Steiner, 2017a). É importante para reverter a desidratação, corrigir eletrólitos, manter a circulação pancreática e a circulação periférica na presença de resposta inflamatória sistêmica, sendo essencial para prevenir a isquemia pancreática devido a baixa perfusão, evitando assim a necrose (Watson, 2014). Desta forma, fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-base devem ser avaliados e corrigidos logo que possível (Steiner, 2017a). A taxa e volume depende do grau de desidratação e choque (Watson, 2014).

A diminuição do pH extracelular pode sensibilizar as células acinares e agravar a pancreatite pelo que um aumento do pH poderá ser uma boa terapêutica (Bhoomagoud et al., 2009). Em medicina humana o lactato de Ringer (LR) tem capacidade para reduzir SRIS em 24H quando comparado com solução salina normal (Wu et al., 2011). No entanto, em medicina veterinária não existe recomendação entre lactato de Ringer ou solução salina e são precisos mais estudos para esclarecer se há vantagem de um sobre o outro (Mansfield, 2012a; Mansfield & Beths, 2015). Na utilização de cristalóides com infusão rápida é muito importante a monitorização para evitar hipertensão pulmonar e edema pulmonar (Watson, 2014).

Nos roedores há estudos a demonstrar o benefício de colóides como o dextrano (Huch et al., 1995) e o seu uso pode ser benéfico em animais com pancreatite grave (Mansfield, 2015). No entanto, não foi avaliado em cães com pancreatite (Mansfield, 2012a).

É também importante monitorizar os eletrólitos (Watson, 2014; Steiner, 2017a), sendo mais comum a hipoclorémia, hiponatrémia e hipocaliémia (Xenoulis, 2015). O vômito e a redução de ingestão de comida podem ser responsáveis por hipocaliémia que para além de fraqueza muscular é responsável por atonia gastrointestinal que contribui para os sinais clínicos e atrasa a ingestão de comida (Watson, 2014).

2.8.2 Plasma

O propósito do uso do plasma é a correção da hipoalbuminémia, a substituição das α -macroglobulinas circulantes e fatores de coagulação e ajuda no combate à inflamação sistêmica (Mansfield, 2012a). No entanto, Weatherston & Streeter (2009) não encontraram evidência do benefício da administração de plasma em cães com pancreatite e até encontraram uma maior taxa de mortalidade nos animais com administração de plasma. Sendo um estudo retrospectivo, é difícil prever se a gravidade afetou os resultados encontrados, uma vez que os casos mais graves possivelmente foram os que receberam o plasma. O plasma poderá ser uma opção a considerar em animais com anomalias de coagulação (Mansfield & Beths, 2015).

2.8.3 Analgesia

A dor na pancreatite deve-se ao processo inflamatório e ação das enzimas digestivas tanto no pâncreas como no estômago e intestino. Pode ser observada pela posição agachada, recusa à palpação abdominal, adoção de posição de “oração muçulmana” e na procura de uma superfície fria (Catanzaro, della Rocca, Di Salvo & Goldberg, 2015). A dor abdominal é relativamente comum nos cães com pancreatite (Hess et al., 1999; Steiner et al., 2008; Weatherton & Streeter, 2009; Pápa et al., 2011), mas pode passar despercebida (Steiner, 2017a).

Os critérios mais objetivos para classificação de dor aguda são a frequência cardíaca e respiratória, a pressão arterial, o cortisol plasmático e os níveis de catecolaminas, mas estes podem estar condicionados pela ação do stress, medo, afeições pré-existentes e efeitos dos anestésicos (Mathews et al., 2014; Polligand & Mora, 2016), pelo que a avaliação da dor nos cães baseia-se principalmente em critérios subjetivos e sinais comportamentais (Mathews et al., 2014).

Têm vindo a ser desenvolvidas escalas de dor, mas a maioria foi desenvolvida para avaliar dor somática pós-operatória e podem ser imprecisas na avaliação de outros tipos de dor como a visceral e crónica (Polligand & Mora, 2016). As escalas também não têm em conta estoicismo, disforia e ansiedade (Moses, 2017) e estão dependentes de algumas variáveis, desde diferentes observadores a diferentes escalas, sendo propensas a erros e o grau de dor pode ser subestimado ou sobrestimado (Polligand & Mora, 2016). No entanto, a escala composta de dor de Glasgow pode ser útil para monitorizar a progressão da dor visceral (Self, 2016). Na tabela 5 pode-se observar critérios para classificação da dor inspirada nesta escala com aplicação à pancreatite aguda.

A dor pode causar stress biológico que pode ser responsável por efeitos negativos nas funções biológicas primárias, pelo que o tratamento da dor, para além de prevenir e mitigar o sofrimento do animal, é também um objetivo médico de tratamento muito importante (Moses, 2017). Assim, devemos assumir que existe algum grau de dor em todos os cães com pancreatite aguda (Mansfield & Beths, 2015, Steiner, 2017a) e os analgésicos devem ser usados (Steiner, 2017a).

Tabela 5: níveis de dor na pancreatite aguda, suas manifestações e analgesia recomendada (segundo Mansfield & Beths, 2015).

| Níveis esperados de dor | Manifestações | Combinações analgésicas | Nível de evidência |
|--------------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Ligeira | Sossegado mas responsivo ao que o rodeia. Desconfortável. Olha quando se palpa o abdómen. | BUPRENORFINA ou METADONA (ou outro agonista puro) na maior dose e frequência possível, ir reduzindo quando a dor estiver controlada. | D (cães) |
| Moderada | Diminuição da resposta ao que o rodeia ou estímulos. Movimentos lentos ou relutância em movimentar-se. Ansiedade, nervosismo. Posição de “oração muçulmana”. Olha para o abdómen. Recusa a palpação abdominal. | BUPRENORFINA ou METADONA (ou outro agonista puro) na maior dose e frequência possível, MAIS infusão de LIDOCAÍNA e QUETAMINA . Quando a dor estiver controlada reduzir infusão de quetamina para 5µg/kg/min e parar, depois reduzir lidocaína até 25 µg/kg/min e parar, depois reduzir dosagem e frequência do opióide. | D (cães) |
| Intensa a muito intensa | Não responde a estímulos. Recusa movimentar-se ou levantar-se. Chora, gane ou rosna quando se levanta ou à palpação abdominal. | Infusão epidural de MORFINA ou FENTANIL , MAIS infusão de LIDOCAÍNA/QUETAMINA . Quando a dor estiver controlada mudar epidural para opióide como em cima e depois reduzir infusão de quetamina até 5 µg/kg/min, parar e depois reduzir lidocaína até 25 µg /kg/min, parar e depois reduzir dosagem e frequência do opióide. | D (cães) |
| Exacerbação inesperada da dor | | Avaliar a colheita de fluido pancreático e aspirado através de ecografia guiada | D (cães) |
| Tratamento suplementar | Adicionar em qualquer nível de dor. Adicionar se opióides estiverem associados a diminuição da motilidade gastrointestinal. | Gabapentina Metilnaltrexona | D (cães) D (cães) C (Homem) |

Legenda: C- baseado em séries de casos ou extrapolado de estudos de nível B; D- baseado na opinião de especialistas, mas sem uma avaliação crítica, ou extrapolado de pesquisa laboratorial e princípios fisiológicos (ver Elwood et al., 2010 para uma melhor explicação dos níveis).

Os grupos de analgésicos utilizados são os opióides, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), antagonistas do recetor de N-Metil-D-aspartato (quetamina), anestésicos locais, agonistas α_2 - adrenérgicos e drogas adjuvantes (tramadol e gabapentina) (Mansfield & Beths, 2015; Polligand & Mora, 2016). Os AINEs e recetores α_2 - adrenérgicos não estão recomendados devido a hipovolémia e desidratação (Mansfield & Beths, 2015). Os AINEs aumentam o risco de úlcera gastroduodenal em pacientes com pancreatite e podem contribuir para a insuficiência renal em animais com hipotensão e/ou choque (Watson, 2014).

Os opióides são a classe de analgésicos considerada mais efetiva no controlo da dor aguda (Epstein et al., 2015) e na pancreatite (Mansfield, 2012a). Podemos considerar a metadona, buprenorfina, butorfanol, hidromorfina e meperidina. A administração de morfina intramuscular ou subcutânea também tem um bom efeito analgésico, mas pode causar obstrução do ducto pancreático (Catanzaro et al., 2015), pelo que não é recomendada (Mansfield, 2012a). O controlo da dor na pancreatite aguda beneficia de um protocolo multimodal (Self, 2016). Na tabela 5 podemos observar algumas sugestões de aplicações analgésicas.

2.8.4 Corticosteróides

Atualmente os corticosteróides não são considerados responsáveis por pancreatite (Mansfield, 2012a). O seu benefício como forma de tratamento foi demonstrado em ratos com a inibição dos mediadores inflamatórios (Wang et al., 2003; Xiping et al., 2010) mas o uso rotineiro de corticosteróides ainda não é recomendado (Mansfield & Beths, 2015). Para além da pancreatite autoimune, o seu uso deve ser limitado a pacientes caninos com choque cardiovascular (Steiner, 2017a), ou a casos de pancreatite aguda grave que não respondam ao tratamento convencional (Mansfield, 2012a).

2.8.5 Suporte nutricional

As recomendações atuais apontam para que a alimentação dos animais com pancreatite ocorra o mais rápido possível (Jensen & Chan, 2014). Nos casos de pancreatite aguda moderada, a alimentação deve ser voluntária ou, caso estejam há mais que 5 dias com anorexia, incluindo os dias antes da hospitalização, com alimentação enteral. Nos cães com pancreatite aguda grave, a alimentação também deve ocorrer o mais rápido possível, tanto com tubo esofágico como naso-esofágico (Mansfield & Beths, 2015). Atualmente, a alimentação entérica é considerada segura, mais barata que a parenteral e ajuda a manter a função da mucosa gastrointestinal. No entanto, em doentes com pancreatite aguda grave com vômito intratável e que não toleram nutrição entérica, a opção parentérica é valiosa para prevenir má nutrição (Jensen & Chan, 2014).

Relativamente à dieta, recomenda-se que seja pobre em gordura (Mansfield, 2012a; Jensen & Chan, 2014; Mansfield & Beths, 2015) e de alta digestibilidade. A ligação entre as dietas ricas em gordura e pancreatite aguda ainda não é clara (Jensen & Chan, 2014) e não foram demonstradas alterações significativas no cTLI e cPLI em animais com dietas ricas em gordura. No entanto, este estudo foi feito com cães saudáveis, não se sabendo o impacto em cães doentes (James et al., 2009). De qualquer forma, a hiperlipidémia e o excesso de peso são considerados fatores de risco para a doença (Hess et al., 1999; Bauer, 2004; Lem et al., 2008; Xenoulis et al., 2011) e a dieta pobre em gordura é benéfica nestes casos (Jensen & Chan, 2014).

2.8.6 Antieméticos

O vômito e náusea são dos sinais clínicos mais frequentes na pancreatite (Hess et al., 1999; Weatherston & Streeter, 2009; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013; Marchetti et al., 2017). A sua apresentação persistente e grave pode levar a perdas gastrointestinais de fluidos e eletrólitos com a consequente desidratação, alterações de eletrólitos e ácido-básicas ou choque hipovolémico. O seu tratamento reduz o desconforto assim como a prevenção das complicações associadas ao vômito (Elwood et al., 2010), sendo também importante porque o vômito e a náusea podem impedir o suporte nutricional apropriado aos animais com pancreatite (Steiner, 2017a).

O maropitant tem mostrado ter ação, tanto nos casos de emese com origem central, como periférica (Sedlacek et al., 2008) e é a escolha de primeira linha (Mansfield & Beths, 2015). O ondasetron pode ser adicionado conforme necessário para controlar a náusea ou o vômito (Mansfield & Beths, 2015; Steiner, 2017a). Um estudo recente mostrou que o ondasetron também tem uma boa ação na inibição do vômito (Kenward, Elliott, Lee & Pelligand, 2017). A metoclopramida não é o antiemético mais eficaz e é normalmente insuficiente em cães com pancreatite grave (Steiner, 2017a).

2.8.7. Antiácidos

A administração de antiácidos a animais com pancreatite justifica-se com o facto do aumento do pH gástrico conduzir à diminuição da estimulação pancreática e porque a pancreatite aguda predispõe a úlceras na mucosa gástrica devido a hipovolémia e peritonite local (Mansfield, 2012a). No entanto, não há evidência da eficácia da alcalinização gástrica em cães com pancreatite aguda (Mansfield, 2012a; Mansfield & Beths, 2015). Os animais devem ser monitorizados para a presença de hematemesa ou melena e tratados quando necessário com inibidores da secreção ácida e sucralfato (Watson, 2014). Na presença de esofagite, a

supressão gástrica também é indicada. O potencial dos efeitos diretos dos inibidores das bombas de prótons na inflamação pancreática, assim como a sua alta eficácia, sugere que é a escolha de primeira linha (Mansfield & Beths, 2015).

2.8.8 Antibióticos

Ao contrário do que ocorre na medicina humana, os cães com pancreatite raramente têm complicações devido a infecções bacterianas (Watson 2014; Steiner, 2017a) e por isso o seu uso de forma profilática parece não ter benefício (Xenoulis & Steiner, 2013). Watson (2014), num livro de referência na prática clínica, menciona que os especialistas veterinários recomendam o seu uso em casos de pancreatite aguda grave de forma profilática e Steiner (2017a) reserva a sua administração apenas a animais em que se preveja ou que demonstrem complicações infecciosas.

Sinais de quebra da barreira intestinal (hematemese, hematoquémia e melena), combinados com jejum prolongado e/ou hipotensão, podem aumentar a suspeição de translocação bacteriana e antibióticos como amoxicilina + ácido clavulânico, efetivo para agentes patogénicos da mucosa intestinal, devem ser administrados (Mansfield & Beths, 2015). Fluroquinolonas e sulfamidas potenciadas têm uma boa penetração no pâncreas, mas as sulfamidas potenciadas têm efeito hepatotóxico e as fluroquinolonas possuem ação apenas sobre aeróbios, pelo que nestes casos é necessário combinar com antibióticos como o metronidazol ou a amoxicilina (Watson, 2014).

2.8.9 Outras opções terapêuticas

A cirurgia pode ser benéfica quando ocorre necrose infetada ou acumulação de líquidos/fluidos infetados (Steiner, 2017a). Em casos de obstrução biliar extra-hepática em resultado da pancreatite, que se manifesta por icterícia 3 a 7 dias após o início da doença (Mansfield, 2011), pode ser necessária cirurgia. Se a icterícia se resolver numa semana a 10 dias, a cirurgia não é indicada e opta-se pelo tratamento conservador (Watson, 2014). Na verdade, a cirurgia, tanto na resolução da obstrução, como na resolução de fluidos, pode ter sérias complicações pós-operatórias (Johnson & Mann, 2006; Thompson, Seshadri & Raffe, 2009) e as taxas de mortalidade na cirurgia de abscessos e massas necróticas são elevadas (Coleman & Robson, 2005). Thompson et al. (2009), num estudo retrospectivo em 37 cães sujeitos a cirurgia devido a complicações da pancreatite aguda grave, mencionam a hemorragia intraoperatória e pós-operatória, a peritonite bacteriana, diabetes mellitus pós-operatório e IPE como complicações observadas. Neste estudo, os animais que realizaram cirurgia em resultado de obstrução biliar extra-hepática tiveram a melhor taxa de

sobrevivência. Mansfield & Beths (2015) recomendam determinar se o animal apresenta dor persistente ou inesperada e, em caso afirmativo, proceder à drenagem percutânea se a dor for associada ao fluido.

A suplementação com enzimas pancreáticas e cobalamina pode ser necessário em animais que apresentem IPE (Watson, 2012). A cobalamina deve ser medida regularmente e suplementada se necessário (Watson, 2014).

Inicialmente pensou-se que a administração de inibidores de proteases em animais com pancreatite pudesse reduzir as complicações e mortalidade (Mikami et al., 2005), mas não mostraram reduzir a mortalidade ou morbidade na pancreatite espontânea, talvez porque a sua atuação ocorra na ativação prematura, mas não parece ter um papel importante na progressão e desenvolvimento das complicações sistêmicas (Steiner, 2017a).

2.8.10 O tratamento da pancreatite crónica

Assim como na pancreatite aguda, a etiologia é muitas vezes desconhecida e o tratamento é essencialmente de suporte (Watson, 2012, 2014). A exceção é a pancreatite autoimune que parece responder a corticosteróides (Watson, 2012). É igualmente importante procurar uma possível causa, quando esta existe (Steiner, 2017a).

Também estes animais podem ter episódios agudos e, nesse caso, deverão ser tratados de forma semelhante à descrita anteriormente, mas em muitos casos a apresentação é moderada, com episódios intermitentes de sinais gastrointestinais (Watson et al., 2010a) e alguns animais poderão ser tratados em casa (Watson, 2014). Devemos avaliar bem o paciente para selecionar o tratamento a administrar e se antieméticos e analgésicos são realmente necessários (Steiner, 2017a), embora a dor abdominal também seja um sinal reconhecido na pancreatite crónica (Watson et al., 2010a; Bostrom et al., 2013). É também importante não esquecer que alguns destes animais poderão sofrer de outras doenças como a diabetes mellitus e IPE (Watson, 2012).

A mudança para uma dieta pobre em gordura é importante (Watson, 2012; Steiner, 2017a) e neste caso será necessário discutir as questões de dieta com os cuidadores, em especial para lembrar que a ingestão de comida não habitual não é aconselhada (Steiner, 2017a). Watson (2012) sublinha a abordagem à perda funcional do pâncreas, a analgesia e a nutrição como os 3 pilares no tratamento da pancreatite crónica.

2.9 Prognóstico

A pancreatite canina está associada a valores de mortalidade entre 23% e 40% (Ruaux & Atwell, 1998, Mansfield, James & Robertson, 2008; Pápa et al., 2011; Tvarijonaviciute et al.,

2014). Estes valores podem estar sobrevalorizados, uma vez que resultam de estudos em clínicas de referência, onde muitas vezes estão presentes os casos mais graves e é necessário ter em conta que a opção pela eutanásia pode não se dever apenas a questões médicas (Mansfield, 2012a; Mansfield & Beths, 2015).

O prognóstico está diretamente relacionado com a gravidade e duração do episódio, com a extensão da necrose pancreática, a ocorrência de complicações sistémicas e pancreáticas e a presença de doenças concomitantes (Steiner, 2017a). Conseguir prever a gravidade da pancreatite é importante para determinar a probabilidade de complicações e morbidade, assim como selecionar o plano terapêutico adequado (Xenoulis, 2015).

Ruax e Atwell (1998) desenvolveram um índice para avaliação da gravidade na pancreatite canina baseando-se no número de órgãos extrapancreáticos afetados. Na tabela 13 do Anexo I observam-se os órgãos envolvidos e critérios utilizados e na tabela 6 os graus de gravidade, prognóstico e apresentação clínica. Os animais foram avaliados numa escala de 0 a 4 conforme o número de órgãos afetados para além do pâncreas. O estudo mostrou que o número de órgãos afetados está relacionado com a taxa de mortalidade. Um animal classificado no grau 3 ou 4 tem pancreatite grave que corresponde a uma taxa de mortalidade de 50% ou maior (Ruax, 2000). No entanto, há que mencionar que no estudo em causa não se confirmou o diagnóstico com imagem ou histopatologia, o que potencia a existência de falsos positivos (Mansfield et al., 2008; Pápa et al., 2011).

Mansfield et al. (2008) desenvolveram um índice de gravidade clínica baseando-se na avaliação ultrassonográfica ou na histopatologia. Na tabela 14 do Anexo I observam-se os órgãos incluídos e critérios para avaliação dos mesmos. O índice formou-se com base na avaliação da função cardíaca, respiratória, forças vasculares e integridade gastrointestinal. Os outros sistemas foram excluídos por não ter sido encontrada associação significativa entre eles e os resultados. Animais com classificação igual ou superior a 4 apresentaram 53% de mortalidade comparando com a mortalidade geral de 23%. Assim, a mortalidade foi mais elevada em cães com índice de gravidade clínica elevado.

No entanto, nenhum destes sistemas provou ser útil clinicamente na identificação antecipada dos pacientes com maior risco (Steiner, 2017a), pelo que em medicina veterinária não existe ainda uma escala universal e bem estabelecida que nos permita avaliar a gravidade. Muitas vezes, a determinação da gravidade resulta do julgamento do clínico e é determinada quando o animal já está em estado crítico (Xenoulis, 2015).

Em 2014, Tvavijonavicivte et al. avaliaram a paraoxonase 1, lipoproteína de alta densidade, mostrando que os sobreviventes apresentavam valores mais altos que os não sobreviventes, sendo que a gravidade foi avaliada em poucos animais (n=13). A paraoxonase 1 é negativamente correlacionada com a pancreatite. A proteína C-reativa (PCR) e triglicéridos apresentaram valores mais elevados nos casos mais graves.

Tabela 6: índice prático dos graus de gravidade da pancreatite canina
(segundo Ruaux, 2000)

| Gravidade | Grau* | Prognóstico | Apresentação |
|------------------|--------------|----------------------|--|
| <i>Moderada</i> | 0 | Excelente | A doença resolve-se espontaneamente na maioria dos casos e a recuperação após tratamento espera-se sem complicações. |
| | 1 | Bom a razoável | Normalmente o animal apresenta-se com desidratação significativa e o rim é comumente afetado com azotemia pré-renal. Normalmente a recuperação ocorre sem complicações, mas é essencial a reidratação. |
| | 2 | Razoável a Reservado | Animal com desidratação e hipovolémia, habitualmente com azotemia pré-renal ou insuficiência renal aguda e leucocitose com desvio à esquerda. |
| <i>Grave</i> | 3 | Mau | Requer tratamento intensivo com suporte de vida e constante monitorização. A maioria dos animais morre. |
| | 4 | Grave a fatal | |

Legenda: *grau de gravidade que se calcula contando os sistemas de órgãos afetados para além do pâncreas. Ver tabela 13 do ANEXO I para critérios de inclusão.

Mais recentemente, Marchetti et al. (2017) monitorizaram 12 fatores em 48 cães com o objetivo de avaliar os fatores de prognóstico na pancreatite aguda canina. A azotemia e hiponatremia mostraram estar associadas a um maior risco de mortalidade. A hipotermia não encontrou associação, ao contrário do estudo de Pápa et al. (2011) em que a hipotermia e a acidose metabólica apareceram associadas a mau prognóstico. A hiponatremia pode estar associada a perdas gastrointestinais, uma vez que a maioria dos animais (89,6%) apresentava diarreia ou vômito.

Sato et al. (2017) apresentam a elevação da ureia e/ou creatinina, a diminuição da contagem plaquetária e os valores muito elevados obtidos através do SPEC cPL como fatores de prognóstico negativo para a pancreatite canina. A PCR mostrou diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes ao terceiro e quarto dia de hospitalização. Também Mansfield et al. (2008) encontraram diferenças na PCR entre sobreviventes e não sobreviventes, mas ao segundo dia.

Capítulo III

3.1 Objetivos

Este estudo descreve manifestações clínicas, meios de diagnóstico, opções de tratamento e desfecho de 7 casos de pancreatite com diagnóstico clínico, analisados retrospectivamente. Tivemos como principal objetivo a identificação de possíveis fatores de risco da pancreatite canina, assim como relacioná-los com a bibliografia científica já existente.

3.2 Materiais e métodos

Todos os animais diagnosticados clinicamente com pancreatite no Hospital Veterinário Vetset entre janeiro de 2011 e junho de 2018 foram considerados. Desta primeira seleção obtiveram-se 38 casos.

Após análise dos casos, selecionámos os animais que haviam apresentado na história ou durante o exame físico pelo menos dois dos sinais clínicos mais frequentes, compatíveis com pancreatite nos estudos analisados. Foram considerados mais frequentes a anorexia/perda de apetite, vômito, fraqueza/letargia, dor abdominal e diarreia (tabela 3). Para além da apresentação dos sinais clínicos, os animais selecionados deviam apresentar valores de imunorreatividade da lipase pancreática canina (cPLI) elevados ou teste rápido alterado. O teste rápido utilizado foi canine SNAP cPL Indexx.

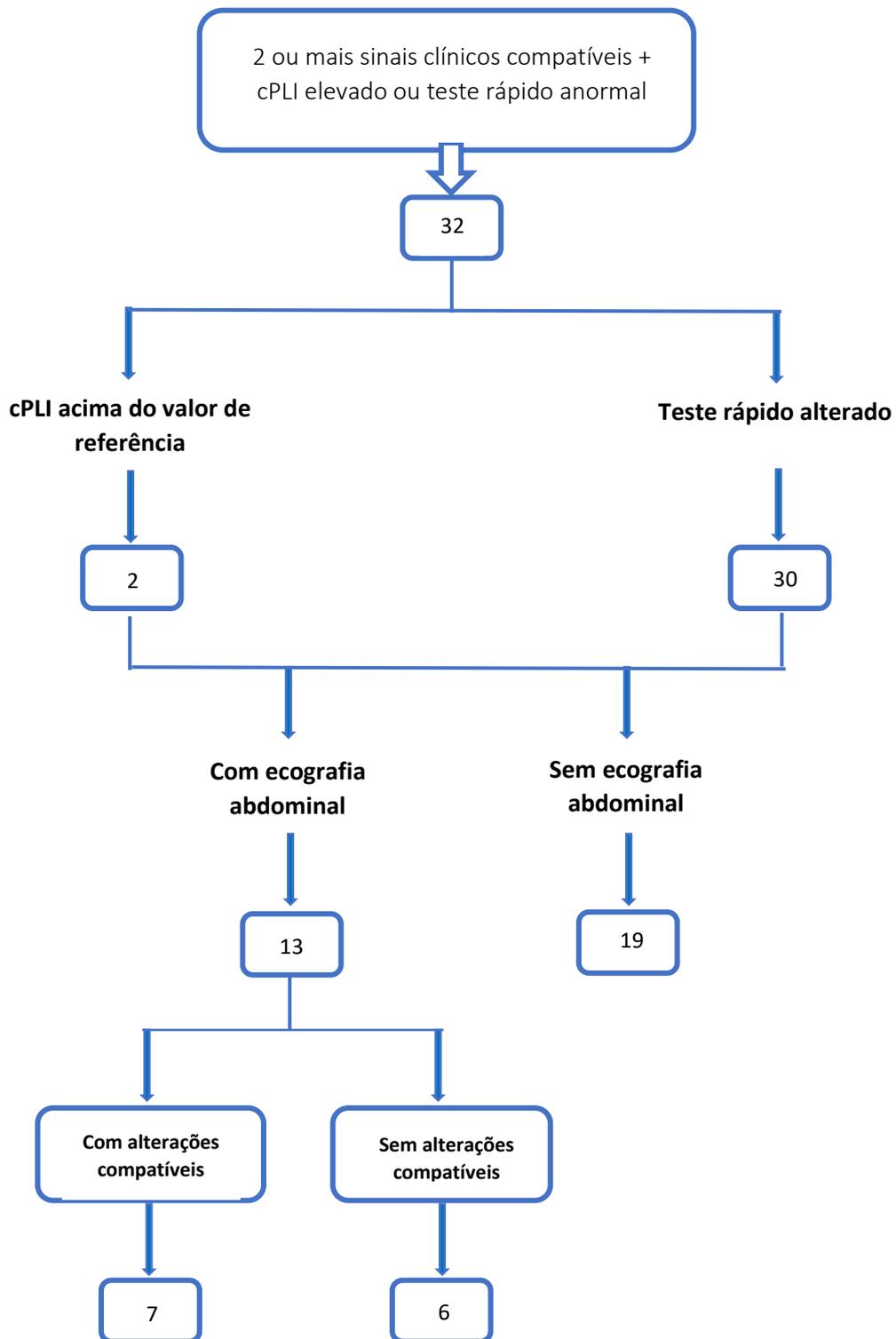
De forma a incrementar a acuidade do diagnóstico, considerámos os animais que para além dos sinais clínicos e valores alterados nos testes tivessem realizado ecografia abdominal pela mesma altura do episódio clínico. Desta seleção obtivemos 13 casos, dos quais 7 mostraram ter alterações ecográficas consideradas compatíveis com pancreatite. Consideramos serem sinais ecográficos sugestivos de pancreatite a alteração de ecogenicidade pancreática, a dilatação/alteração do ducto pancreático, edema pancreático e derrame peritoneal (Nyland & Mattoon, 2015; Trevail, 2015; Larson, 2016; Stieger-Vanegas & Frank, 2018).

Assim, de forma a serem considerados, os casos deviam respeitar todos os seguintes critérios de seleção:

- 2 ou mais sinais clínicos compatíveis com pancreatite,
- valores de cPLI acima do valor de referência ou teste rápido sugestivo,
- ecografia abdominal com alterações sugestivas de pancreatite.

Foi a consideração destes três itens relatados que resultou nos 7 casos que constituíram os dados do nosso estudo.

Figura 25: esquema demonstrativo da seleção dos 7 casos de pancreatite canina.



3.3 Resultados

3.3.1 Caracterização dos casos

Foram analisados 7 casos de cães com diagnóstico presuntivo de pancreatite. Não nos foi possível em nenhum dos casos confirmar o diagnóstico com histopatologia. Os casos correspondiam a 6 machos (86%) e uma fêmea (14%) com idades entre os 3 anos e os 15 anos (média de 7 anos).

Tabela 7: caracterização dos 7 casos.

| Caso | Sexo | Idade | Raça | Peso | Condição corporal |
|----------|------|-------|-----------------------|---------|-------------------|
| A | M | 6 | indeterminada | 23,4 kg | |
| B | M | 8 | indeterminada | 10,2 kg | |
| C | F | 3 | retriever do labrador | 23,5 kg | |
| D | M | 5 | retriever do labrador | 22,8 kg | 2 em 9 |
| E | M | 5 | crúzado de caniche | 6,2 kg | |
| F | M | 15 | pinscher miniatura | 3,1 kg | 2 em 9 |
| G | M | 7 | pinscher miniatura | 4,2 kg | |

À semelhança de Hess et al. (1999) e Pápa et al. (2011) agrupámos os animais em 4 grupos: menores que 1 ano, entre 1 a 4 anos, de 5 a 9 anos e mais ou igual a 10 anos.

O grupo dos 5 aos 9 anos obteve a maior percentagem de animais, com 71%.

Tabela 8: frequência de idades dos 7 casos.

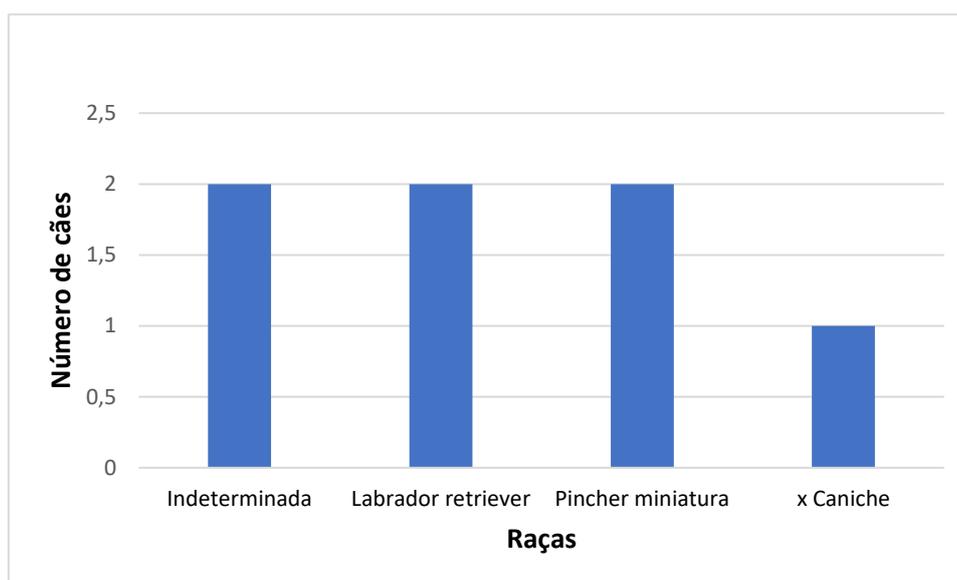
| Grupos | Número de animais | % |
|-------------------|-------------------|-------|
| < 1 ano | 0 | 0% |
| 1-4 anos | 1 | 14,3% |
| 5-9 anos | 5 | 71,4% |
| ≥10 anos | 1 | 14,3% |

Relativamente à raça, 2 animais (29%) eram de raça indeterminada, 4 animais (57%) de raça pura e um animal era cruzado (14%). As raças mais frequentes foram retriever do labrador e pinscher miniatura com 2 indivíduos de cada (gráfico 1).

Os pesos variaram entre os 3,1 kg e 23,5 kg, com uma média de 13 kg. Não nos foi possível ter perceção da condição corporal na maioria dos casos, sendo que apenas em 2 animais pudemos obter dados sobre a mesma na altura do episódio (tabela 7). Para consulta da escala de condição corporal ver Anexo II.

Também não nos foi possível quantificar os animais castrados e inteiros, por falta de dados.

Gráfico 2: número de raças dos cães em estudo.



3.3.2 Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sinais clínicos mais frequentes foram a dor abdominal e anorexia/perda de apetite, em 71% dos animais, seguidos do vômito, em 57%. A desidratação, diarreia e prostração estiveram presentes em 43% dos casos. No gráfico 2 estão representadas as manifestações clínicas dos 7 animais incluídos nos casos.

Quatro dos animais (57%) realizaram exame radiográfico, sendo que 3 apresentaram diminuição do detalhe abdominal e em um dos animais observou-se aumento de opacidade no abdómen cranial.

Na ecografia abdominal, a alteração ecográfica compatível com pancreatite mais observada foi a alteração de ecogenicidade em 67% (4/6), seguida de dilatação/alteração do ducto pancreático e derrame peritoneal com 33% (2/6) cada. O edema pancreático e o aumento/irregularidade pancreática foram os sinais menos observados, ambos em 17% (1/6) dos animais (gráfico 3). Em 2 dos animais foram observadas alterações ecográficas a nível

renal desconhecidas anteriormente, no caso C e F (tabela 9). No animal do caso G, por vir referenciado de outra clínica, não nos foi possível ter acesso às alterações ecográficas encontradas, apenas sabemos que a ecografia era compatível com pancreatite.

Apenas um animal (14%) realizou teste serológico quantitativo com o valor de 216 U/l (valor de referência <170 U/l – laboratório DNAtch). Os restantes animais (86%) realizaram teste rápido com resultado sugestivo.

Gráfico 5: frequência relativa das manifestações clínicas nos 7 casos.

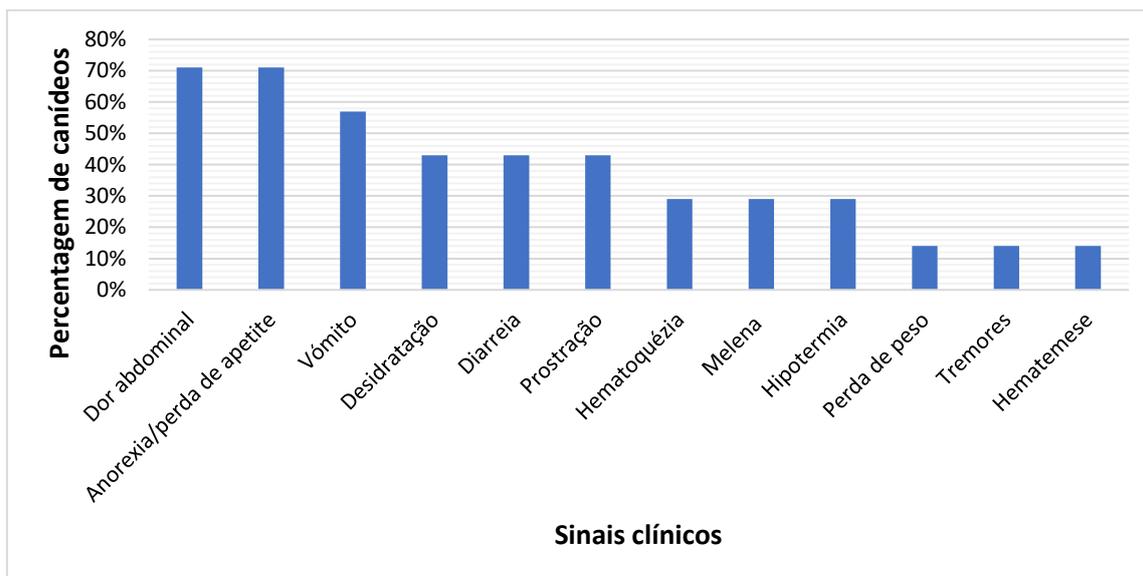


Gráfico 8: frequência relativa das alterações ecográficas compatíveis com pancreatite observadas em 6 cães.

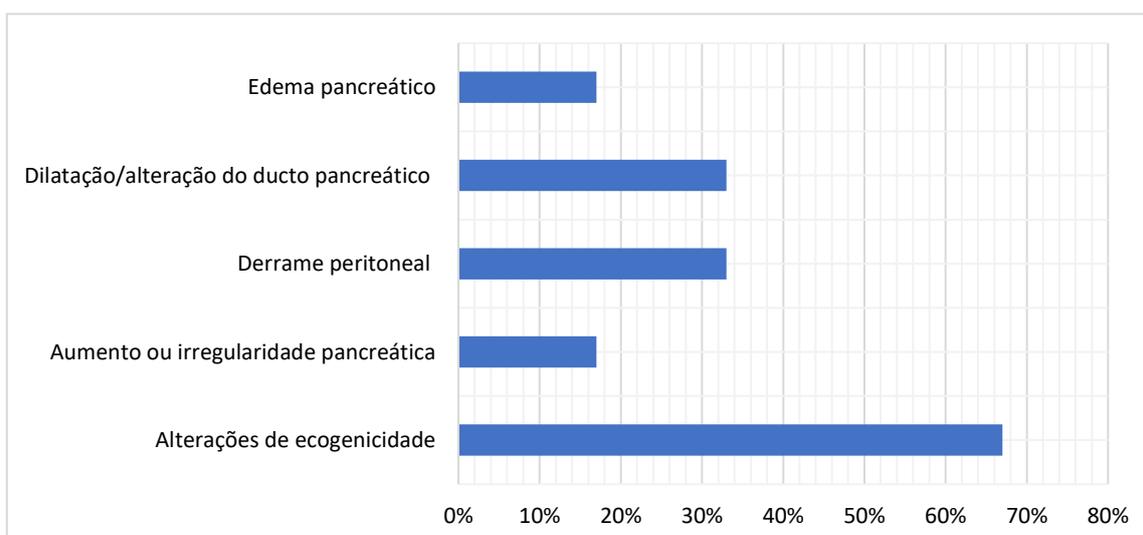


Tabela 9: manifestações clínicas e diagnóstico nos 7 casos.

| | Manifestações clínicas | cPLI (U/I) | Teste rápido | Imagem radiográfica | Imagem ecográfica pancreática | Outras alterações ecográficas |
|---|---|------------|--------------|--|--|---|
| A | desidratação, diarreia, hematoquêzia, dor abdominal, hipotermia | | A | aumento de opacidade no abdômen cranial | derrame peritoneal; edema pancreático | |
| B | melena, falta de apetite, dor abdominal | 216 | | diminuição do detalhe abdominal | alteração/dilatação do ducto pancreático | |
| C | vômito, perda de peso, perda de apetite, tremores | | A | | zona pancreática aumentada; alteração de ecogenicidade; alteração/dilatação do ducto pancreático | rins com aumento de ecogenicidade C e M; pouca diferenciação C-M; dilatação da zona pélvica; RD: contornos definidos, mas irregulares |
| D | desidratação, anorexia, prostração, dor abdominal, hipotermia | | A | diminuição do detalhe abdominal | alteração de ecogenicidade; derrame peritoneal | |
| E | desidratação, melena, prostração, vômito, hematemese, dor abdominal | | A | diminuição do detalhe no abdômen cranial direito | alteração de ecogenicidade | |
| F | hematoquêzia, anorexia, vômito, diarreia, | | A | | alteração de ecogenicidade | fraca diferenciação C-M; ecogenicidade cortical aumentada. RE: zona medular com focos de hiperecogenicidade com sombra acústica ligeira. RD: Zona cortical diminuída; zona pélvica com aumento de ecogenicidade; distorção da arquitetura renal |
| G | diarreia, anorexia, prostração, vômito, dor abdominal | | A | | compatível | |

Legenda: A- alterado; C-córtico/cortical; M-medular; RE-rim esquerdo; RD-rim direito

3.3.3 Análises hematológicas e análises bioquímicas séricas

Relativamente ao hemograma, 4 animais (57%) apresentaram alterações no hematócrito, 3 (43%) com aumento e um (14%) com diminuição dos valores. Um animal, caso C, para além de hematócrito reduzido tinha também hemoglobina e eritrócitos abaixo do valor de referência. Eritrócitos e hemoglobina apresentaram-se aumentados apenas no caso F.

Ocorreram alterações no número de leucócitos em 67% (4/6) dos animais. Observamos leucocitose em 2 dos animais (33%), também com neutrofilia. Apenas um dos animais apresentou neutrofilia, sem leucocitose. O animal do caso F apresentava leucopénia com diminuição de linfócitos e eosinófilos. Observou-se trombocitopénia num caso, o caso F, e um animal apresentou trombocitose.

Nas bioquímicas apenas um animal, caso C, apresentou diminuição nas proteínas totais, também com hipoalbuminémia. O caso D também apresentou hipoalbuminémia, mas sem alterações nas proteínas totais. A glucose apresentou-se aumentada em 2/6 (33%) dos casos. Dos 7 casos estudados, à exceção do caso G em que não obtivemos dados, todos apresentaram elevação da alanina aminotransferase (ALT). A creatinina sérica estava elevada em 5 dos casos (71%) estudados.

Para visualização dos valores obtidos no hemograma e bioquímicas dos 7 casos ver a tabela 10 e para consultar a distribuição dos resultados recolhidos do hemograma, bioquímicas e ionograma ver ANEXO IV – tabelas 17 e 18.

Tabela 10: resultados do hemograma e bioquímicas dos 7 cães.

| | Ht | Erit | Hb | Plaq | WCC | N | ALT | Gluc | PT | Alb | Creat |
|--|-----------|--------------------------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------|----------------|--------------|--------------|-----------------|
| Valores de referência (IDEXX LASER CYTE) | % (37-55) | X10 ¹² /L (5.5-8.5) | g/dl (12-18) | X10 ⁹ /L (175-500) | X10 ⁹ /L (5,5- 16,9) | X10 ⁹ /L (2-12) | 17-78 | mg/dl (75-128) | g/dl (5-7,2) | g/dl (2,6-4) | mg/dl (0,4-1,4) |
| A | 63 ↑ | S/D | S/D | S/D | S/D | S/D | >1000 ↑ | 105 | 5.3 | 2.9 | 2.8 ↑ |
| B | 48.7 | 6.4 | 14.7 | 633 ↑ | 20.23 ↑ | 17.67 ↑ | 151 ↑ | 114 | 7.2 | 3.9 | 0.4 |
| C | 15.6 ↓ | 2.3 ↓ | 6.1 ↓ | 353 | 7.5 | 4.3 | 85 ↑ | 106 | 4.9 ↓ | 2.4 ↓ | 7.7 ↑ |
| D | 44.8 | 6.42 | 15 | 95 ↓ | 14.92 | 14.72 ↑ | 87 ↑ | 157 ↑ | 6.5 | 2 ↓ | 9.4 ↑ |
| E | 51 | 7.1 | 17.9 | 199 | 10.49 | 8.94 | 83 ↑ | 99 | 5 | 3 | 0.5 |
| F | 65.7 ↑ | 9.06 ↑ | 20 ↑ | 421 | 4.53 ↓ | 3.47 | 115 ↑ | S/D | S/D | S/D | 1.7 ↑ |
| G | > ↑ | S/D | S/D | S/D | > ↑ | > ↑ | S/D | > ↑ | S/D | S/D | > ↑ |

Legenda: Ht-hematócrito; Erit-eritrócitos; Hb- hemoglobina; Plaq-plaquetas; WCC-leucócitos; N-neutrófilos; ALT-alanina aminotransferase; PT-proteínas totais; Alb-albumina; Creat-creatinina; S/D-sem dados; > - aumentado mas sem valores

3.3.4 Doenças concomitantes e medicação prolongada

Dos 7 casos estudados, 3 (43%) apresentavam doença concomitante, 2 (67%) dos quais com doença renal descoberta pela altura do episódio de pancreatite, um (33%) com doença cardíaca e outro (33%) com doença de Addison. O animal do caso F tinha doença crónica da válvula mitral diagnosticada há 2 anos e também doença renal, com suspeita de doença renal crónica ou neoplasia renal.

Dois dos animais (29%) tomavam medicação de forma prolongada na altura do episódio de pancreatite, o caso F e G. O animal do caso F apresentava história de doença cardíaca e tomava pimobendan, enalapril e furosemida. O animal do caso G sofria de doença de Addison diagnosticada há 4 anos e tomava prednisolona e fludrocortisona.

3.3.5 Tratamento

Relativamente ao tratamento, 6 dos animais (86%) fizeram fluidoterapia com cristalóides, sendo que apenas um animal não foi tratado com fluidoterapia. Este animal foi eutanasiado no dia de apresentação no hospital. Destes animais, relativamente a um deles não foi possível identificar pela informação recolhida qual o cristalóide usado e um dos animais fez lactato de Ringer e também soro fisiológico NaCl 0,9% durante o internamento.

A 5 dos animais (71%) foi administrado pelo menos um antibiótico sendo que a escolha mais consensual foi a ceftriaxona em 4 dos casos (80%) e o metronidazol em 3 dos casos (60%), seguidos de amoxiciclina + ácido clavulânico em 2 dos 5 casos (40%). Em 3 dos casos houve associação de pelo menos 2 antibióticos e nos restantes 2 administrou-se ceftriaxona sozinha. Tanto o metronidazol como a amoxiciclina + ácido clavulânico foram sempre administrados em associação a outro antibiótico.

A ranitidina foi o antiácido de eleição, administrado em 3 dos casos (43%) e o antiemético administrado em 2 animais (29%) foi o maropitant. O sucralfato foi administrado em 2 dos casos (29%). Três animais (43%) foram tratados com analgésicos e prescreveu-se suplementos alimentares em 2 casos (29%). No caso B, os suplementos alimentares estavam relacionados com as articulações e no caso C como forma de suporte da função renal e formação de células sanguíneas. Para mais informação acerca do tratamento consultar tabela 11 e anexo VI – tabela 20.

Foi necessária hospitalização para 5 animais (71%). Para além do animal do caso C que não precisou de internamento, houve outro animal, caso A, que não foi internado por decisão dos tutores que optaram pela eutanásia. A média de dias de internamento foi 4 dias (3,6), com intervalo entre 2 a 6 dias.

Tabela 11: doenças concomitantes, medicação prolongada, tratamento, dias de internamento e desfecho dos 7 casos.

| | Doenças concomitantes | Medicação Prolongada prévia ao episódio | Dias de Internamento | Tratamento | Sobrevivente | Não Sobrevivente | |
|----------|---|---|----------------------|--|--------------|------------------|-------|
| | | | | | | Eutanásia | Morte |
| A | | | 0 | ceftriaxona vitamina K | | X | |
| B | | | 4 | Nacl 0,9% IV tramadol ceftriaxona metronidazol amoxiciclina + ac. clavulânico sucralfato ranitidina suplementos alimentares | X | | |
| C | doença renal | | 0 | Nacl 0,9% SC suplementos alimentares | X | | |
| D | | | 6 | fluidoterapia S/D | | X | |
| E | | | 4 | LR e Nacl 0,9% IV amoxiciclina + ac. clavulânico metronidazol ranitidina maropitant | X | | |
| F | doença crónica da válvula mitral doença renal | pimobendan enalapril furosemida | 2 | LR IV bupremorfina ceftriaxona metronidazol sucralfato pimobendan enalapril | | X | |
| G | doença de Addison | prednisolona fludrocortisona | 2 | Nacl 0,9% IV metadona ceftriaxona ranitidina maropitant prednisolona fludrocortisona | X | | |

Legenda: S/D-sem dados quanto à restante medicação e cristalóide usado; LR-lactato de Ringer; IV-intravascular; SC-subcutâneo

3.3.6 Prognóstico e mortalidade

Estudos apontam para a existência de alguns parâmetros que nos podem dar indicações do prognóstico de pancreatite (Mansfield et al., 2008; Pápa et al., 2011; Tvavijonavicivte et al., 2014, Marchetti et al., 2017; Sato et al., 2017), entre os quais, dos que nos foi possível observar, a trombocitopénia, hiponatremia, azotémia e hipotermia (tabela 12). Todos os animais não sobreviventes tinham pelo menos um parâmetro negativo a registar, estando a azotémia sempre presente nestes animais. O animal do caso D registou todos os parâmetros negativos que nos foram possíveis avaliar.

Dos 7 animais estudados 4 (57%) recuperaram do episódio, sendo que um destes não precisou de internamento. Dos 5 animais internados (71%), 3 (60%) recuperaram. No total, 3 animais (43%) não recuperaram, sendo que todos eles foram eutanasiados. Assim, a taxa de mortalidade foi de 43%.

Tabela 12: parâmetros de prognóstico negativo e desfecho dos 7 casos.

| | Não Sobrevivente | Trombocitopénia | Hiponatremia | Azotémia (creatinina sérica acima dos valores de referência) | Hipotermia ($\leq 37,7^{\circ}\text{C}$) * |
|---|-----------------------------|------------------------|---------------------|--|--|
| A | X | S/D | | X | X |
| B | | | | | |
| C | | | X | X | |
| D | X | X | X | X | X |
| E | | | | | |
| F | X | | S/D | X | |
| G | | S/D | S/D | X | |

Legenda: S/D-sem dados; *segundo Oncken, Kirby & Rudloff (2001).

3.4 Discussão

3.4.1 Limitações

A maior limitação a este estudo foi o baixo número de casos possíveis de analisar, devido aos critérios de inclusão dos mesmos, tendo em conta que se queria ter a maior segurança possível no presumível diagnóstico de pancreatite. Este baixo número de casos não permitiu realizar o tipo de estudo que tinha sido desenhado inicialmente.

Não ter acesso à histopatologia para confirmação definitiva do diagnóstico pôde ter propiciado a inclusão nos casos de falsos positivos e ainda que casos que não foram considerados fossem realmente situações de pancreatite.

O facto de ser um estudo retrospectivo não permitiu considerar todos os parâmetros que poderiam ser analisados, se correspondessem a casos a serem seguidos presencialmente. Foi possível avaliar apenas os dados que haviam sido registados, o que torna alguma da informação obtida dependente da condução da avaliação de médicos veterinários diferentes. A apresentação de alguns destes animais pela primeira vez no hospital não nos permitiu ter acesso ao seu historial clínico completo, que teria sido enriquecedor.

3.4.2 Discussão dos resultados

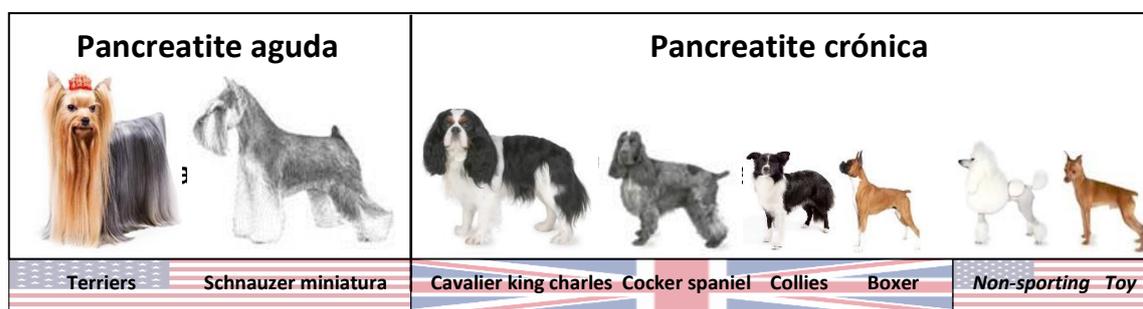
A idade é um dos fatores de risco da pancreatite, sendo os animais de meia idade a geriátricos os que apresentam maior frequência de casos (Cook et al. 1993; Hess et al., 1999; Weatheron & Streeter, 2009; Watson et al., 2010a; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013). A média de idades dos casos apresentados foi de 7 anos e encontra-se dentro do intervalo de médias dos estudos em que esta variou entre os 7 e os 10 anos (Cook et al., 1993; Hess et al., 1999; Weatheron & Streeter, 2009; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013; Marchetti et al., 2017). Nos casos que analisámos, agrupámos os animais em 4 grupos de idades, sendo que o grupo dos 5 aos 9 anos obteve maior número de casos, 71%, à semelhança do ocorrido em Hess et al. (1999) e Pápa et al. (2011). Não obtivemos nenhum caso em animais menores que 1 ano e apenas um dos animais se encontrava entre 1 e os 4 anos, o caso C. Não sendo o mais comum, a pancreatite pode ocorrer em animais mais jovens, tal como documentado (Watson, 2014).

Dos animais estudados, 86% eram machos e 14% fêmeas mostrando uma clara prevalência de machos o que não vai ao encontro do relatado em alguns estudos, em que as fêmeas foram mais representadas (Cook et al., 1993; Hess et al., 1999). No entanto, outros estudos não demonstraram prevalência de género e sim uma associação com animais castrados (Lem et al., 2008; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013).

Nos 7 casos avaliados, não pudemos quantificar animais castrados e inteiros por falta de dados e a condição corporal só nos foi possível verificar em dois dos casos, o D e F. O excesso de peso é considerado um fator de risco (Lund et al., 2006; Lem et al., 2008), mas em nenhum dos casos a que tivemos acesso à apreciação sobre a condição corporal tínhamos animais com excesso de peso ou obesos. No caso D e F os animais apresentavam-se em baixa condição corporal. O animal do caso F era um macho pinscher miniatura com 15 anos que sofria de doença crónica, sendo conhecida a ocorrência de caquexia e sarcopénia em algumas doenças crónicas e em idosos (Freeman, 2012).

As raças mais prevalentes foram retriever do labrador e pinscher miniatura, sendo que 57% dos animais eram de raça pura. O retriever de labrador não está descrito como predisposto para a pancreatite canina, no entanto, o número reduzido de casos não nos permite tirar ilações, podendo ser apenas uma representação das raças mais frequentes no país ou região ou uma questão aleatória. Na bibliografia são consideradas mais predispostas raças como schnauzer miniatura, boxer, collies, cavalier king charles spaniel, e terriers, em particular o yorkshire terrier (Cook et al., 1993; Hess et al., 1999; Watson, 2007; Lem et al., 2008; Watson, 2010a). Apesar de o pinscher miniatura não se incluir nesta lista mais específica, está incluído na classificação do AKC como *toy*, que segundo Bostrom et al. (2013) é um dos grupos predispostos para pancreatite crónica. O cocker spaniel inglês também aparece como predisposto para pancreatite crónica em estudos realizados no Reino Unido, mas associado a uma apresentação histopatológica semelhante à pancreatite crónica autoimune humana (Watson et al., 2010a; Watson et al., 2011). No entanto, também temos que ter em consideração que poderá haver diferenças entre áreas geográficas e linhagens, tendo em conta que os estudos citados são representativos da realidade americana e inglesa (Bostrom et al., 2013, Xenoulis, 2015).

Figura 28: as raças predispostas para a pancreatite aguda e crónica.



1

¹ *Imagens retiradas de <https://www.akc.org/> e <https://dogtime.com/> em 6 de junho de 2019 para efeitos de educação.

Os sinais clínicos da pancreatite são inespecíficos, sendo que os estudos mostram uma prevalência de manifestações clínicas como o vômito, anorexia/perda de apetite, fraqueza/letargia e a desidratação (Hess et al., 1999; Steiner et al., 2008; Weatheron & Streeter, 2009; Pápa et al., 2011; Bostrom et al., 2013; Marchetti et al., 2017). Nos 7 casos analisados, o vômito apresentou 57% de prevalência e a desidratação, diarreia e prostração 43%. No entanto, os sinais mais frequentes foram a anorexia/perda de apetite e a dor abdominal em 71% dos casos. A dor abdominal, não sendo a mais prevalente nos estudos, é relativamente frequente. Na verdade, considera-se que na pancreatite ocorre sempre algum nível de dor, mesmo que por vezes não seja detetada (Mansfield & Beths, 2015; Steiner, 2017a). Na tabela 3 está descrita a frequência dos sinais clínicos nos estudos.

Na prática clínica, a pancreatite, apesar de ser considerada uma doença comum, continua a ser de difícil diagnóstico definitivo, devido ao facto de a histopatologia ser o meio de diagnóstico considerado mais efetivo, mas ser pouco utilizado na prática clínica (Watson, 2004, Xenoulis, 2015, Watson, 2015b). Assim, os médicos apoiam-se em outro tipo de exames de forma a chegarem ao diagnóstico provável. Na maioria dos casos inicialmente selecionados, e também nos 7 casos finais, a escolha dos clínicos recaiu no teste rápido, que é uma ferramenta célere de apoio ao clínico na decisão a tomar, apesar de abranger uma zona cinzenta. Apenas em 14% dos 7 casos se optou pelo cPLI de forma a quantificar a lipase pancreática.

É importante termos em consideração que algumas doenças podem levar a aumentos da lipase pancreática, como pode ocorrer na doença renal observada em 2 dos casos. Steiner, Finco & Williams (2010) demonstraram que os valores do cPLI estão aumentados em animais com doença renal crónica induzida experimentalmente. No entanto, não foi considerado clinicamente relevante, uma vez que a maioria dos animais se encontrava dentro dos valores de referência e nenhum acima do valor limite para pancreatite. Nos animais que considerámos, para além dos sinais clínicos e cPLI aumentado ou teste rápido alterado, tinham também ecografia abdominal compatível, de forma a apoiar o diagnóstico de pancreatite.

Ao nível dos sinais ecográficos, a maioria dizia respeito a alterações de ecogenicidade do órgão ou peripancreáticas, seguidas de dilatação/alteração do ducto pancreático e derrame peritoneal, o que vai ao encontro do descrito na bibliografia (Nyland & Matton, 2015; Trevail, 2015; Larson, 2016; Stieger-Vanegas & Frank, 2018). Quatro animais realizaram ainda radiografia abdominal e, apesar da inespecificidade deste meio de diagnóstico, os sinais encontrados nos 4 casos foram compatíveis com uma possível pancreatite.

As alterações no hemograma foram muito variáveis o que vai ao encontro da bibliografia (Steiner, 2017a). A leucocitose é um sinal relativamente comum (Hess et al., 1999) e foi observada em 2 dos casos e em um dos casos observou-se neutrofilia sem leucocitose. No caso D observou-se trombocitopenia o que pode ser um indicador precoce de CID, assim

como a presença de anemia (Hess et al., 1999; Steiner, 2003) que se observou no caso C. No entanto, há que lembrar que este último animal sofria de doença renal, que pode ser principal causa da anemia (Syme & Jepson, 2017).

Nas análises bioquímicas, o dado mais notório é o aumento da ALT em todos os casos em que foi medida, e valores de creatinina acima da referência em 71% dos casos. O aumento das enzimas hepáticas é frequente na pancreatite e vai ao encontro do observado nos estudos (Hess et al., 1999; Mix & Jones, 2006; Pápa et al., 2011; Mansfield, 2012a; Xenoulis & Steiner, 2013). Este aumento pode estar associado a necrose hepática e vacuolização causada por sépsis e pelos efeitos localizados das enzimas pancreáticas (Watson, 2014). A insuficiência multiorgânica também pode levar a lesão hepática (Mix & Jones, 2006). Watson e colaboradores (2010b) encontraram associação entre a pancreatite e a hepatite reativa, o que poderá ocorrer secundariamente a drenagem de toxinas e mediadores inflamatórios para o sangue portal.

Outro dado a ter em conta é a azotémia, com aumento de creatinina em 5 dos animais (71%) observados. Neste caso temos que considerar que dois dos animais, caso C e F, sofriam de doença renal e a azotémia poderia dever-se a esta. A azotémia parece ser um dado consistente com pancreatite (Hess et al., 1999; Xenoulis, 2015). Em causa pode estar uma azotémia pré-renal devido a desidratação, mas a pancreatite pode levar a insuficiência renal aguda secundária (Steiner et al., 2008; Mansfield, 2012a; Watson, 2014), devido a hipovolémia, isquémia, inflamação e substâncias vasoativas (Levy, Geller & Hymovitch, 1986; Satake et al., 1991, Mansfield, 2012a; Watson, 2014). Para agravar, o aumento da creatinina parece ser um claro indicador de prognóstico negativo, pelo que é um dos parâmetros a ser vigiado (Marchetti et al., 2017; Sato et al., 2017). Em medicina humana, a insuficiência renal aguda é uma das causas de morte mais comum em pacientes com pancreatite aguda (Li et al., 2010).

A presença de doenças concomitantes é relativamente comum nos estudos de pancreatite (Cook et al., 1993; Hess et al., 1999; Lem et al., 2008; Bostrom et al., 2013). Nos casos analisados, 43% apresentavam doença concomitante, sendo a doença renal a mais observada. Cook et al. (1993) mencionam a doença renal crónica como associada a pancreatite, assim como a insuficiência cardíaca, mas estudos posteriores não encontraram associação significativa entre estas doenças e a pancreatite, sendo as doenças endócrinas como o hiperadrenocorticism, a diabetes mellitus e o hipotireoidismo as mais frequentemente associadas (Hess et al., 1999; Lem et al., 2008; Bostrom et al., 2013). Não encontramos referência a estas doenças nos 7 casos analisados.

O animal do caso C, um fêmea retriever do labrador apenas com 3 anos de idade, foi diagnosticada com doença renal pela altura do episódio de pancreatite. Este animal, embora tenha recuperado do episódio de pancreatite, acabou por ser eutanasiado 2 meses depois pois nunca recuperou da azotémia e o seu estado clínico foi-se agravando. Em medicina

humana é conhecida a ocorrência de pancreatite aguda em pacientes em estadios finais da doença renal, em especial os que realizam diálise (Rutsky, Robards, Van Dyke & Rostand, 1986; Hou, Lee, Hsu, Lee & Su, 2013; Chen et al., 2017). Não se conhece o mecanismo exato como ocorre e se estará mais relacionado com a diálise em si do que com a doença renal, mas provavelmente será multifactorial. No entanto, a urêmia e hiperparatiroidismo secundário com hipercalcémia podem ser responsáveis (Bruno et al., 2000). Num estudo recente em cães, observou-se que há uma alta prevalência de valores elevados no SPEC cPL em cães com insuficiência renal aguda a fazerem hemodiálise intermitente (Takada, Palm, Epstein & Cowgill, 2018). A isquémia e hipovolémia na insuficiência renal aguda como causa de pancreatite canina é por vezes mencionada (Hulsebosh et al., 2016; Takada et al., 2018), mas é muito mais recorrente a menção à mesma como consequência da pancreatite do que como causa (Satake et al., 1991; Watson, 2004; Mansfield, 2011; Mansfield, 2012b). No entanto, no estudo de Vaden, Levine & Breitschwerdt (1997) a pancreatite canina surge como uma das doenças concomitantes mais frequentes na insuficiência renal aguda e alguns autores não afastam a hipótese de ter um papel na pancreatite nos gatos (Watson, 2014).

O animal do caso F tinha doença renal e também doença crónica da válvula mitral. Uma perfusão tecidual pobre e/ou congestão passiva devido a um débito cardíaco reduzido podem causar lesões nos órgãos (Han, Choi & Hyun, 2015), sendo conhecida a sensibilidade do pâncreas à isquémia (Watson, 2014). Han et al. (2015) procuraram avaliar se poderiam ocorrer lesões pancreáticas em consequência de uma insuficiência cardíaca e observaram que havia um claro aumento dos valores de cPLI em cães com insuficiência cardíaca mais avançada. No entanto, não se encontraram sinais gastrointestinais nestes animais, pelo que fica a dúvida acerca da relevância clínica. Tendo em conta a medicação administrada no animal do caso F, a furosemida é por vezes mencionada como uma possível causa de pancreatite (Watson, 2014). No caso da medicina humana, o enalapril e a furosemida são considerados fármacos muito prováveis causadores de pancreatite (Nitsche et al., 2012; Bellochi, Campagnola & Frulloni, 2015). No caso dos IECAs, existe alguma controvérsia, tendo em conta que podem causar pancreatite ligeira no Homem, mas reduzir a gravidade nos animais com pancreatite aguda (Bellochi et al. 2015).

No caso G, o animal sofria de doença de Addison e era-lhe administrada prednisolona e fludrocortisona de forma prolongada. Pensou-se que os corticosteróides pudessem ter um papel na génese da pancreatite (Hess et al., 1999), mas estudos mais recentes apontam para que não tenham influência nos valores de cPLI (Steiner et al., 2009), sendo que atualmente os corticosteróides já não são mais considerados fatores de risco (Mansfield, 2012a), apesar de no estudo de Mawby et al. (2014) animais com hiperadrenocorticismos apresentarem um aumento nos valores de cPLI.

Relativamente ao caso E, é importante mencionar que este animal, antes do episódio em questão, havia tido 2 episódios identificados de sintomas gastrointestinais com vómito e

diarreia. Quase um ano depois do episódio selecionado para o nosso estudo, teve outro episódio com diarreia, hematoquémia e vômito, apresentando também nessa altura o teste rápido alterado. Esta recorrência de episódios faz apontar para um diagnóstico de pancreatite crónica. No episódio selecionado para estudo, o animal apresentou alterações de ecogenicidade à ecografia e o valor do teste rápido alterado. Bostrom et al. (2013), apesar do baixo número de animais considerados, observou que em 67% (6/9) dos animais em que se mediu valores de lipase pancreática e com pancreatite clínica, os valores estavam aumentados. Nesse estudo, 51% (19/37) dos animais que realizaram ecografia apresentavam alterações a nível pancreático, sendo que nos animais com pancreatite crónica clínica 83% (19/23) tinham alterações ecográficas, pelo que mesmo na pancreatite crónica os valores da lipase pancreática podem estar aumentados e a observação de alterações ecográficas pode ocorrer. No entanto, como sabemos, um diagnóstico definitivo apenas seria possível com histopatologia, diagnóstico que não foi considerado. Temos também que considerar que no estudo de Bostrom et al., (2013), os animais com pancreatite clínica tinham um grau histológico maior de necrose pancreática e necrose da gordura peripancreática do que os animais sem sinais clínicos, o que pode levar a pensar que animais no grupo da pancreatite crónica clínica também poderiam ter pancreatite aguda, por reagudização.

No que diz respeito ao tratamento, pode-se observar que a fluidoterapia com cristalóides e a administração de antibióticos foram as opções terapêuticas mais registadas, em 86% e 71% respetivamente. A fluidoterapia, principalmente nos casos graves, é muito importante para corrigir os desequilíbrios hídricos e eletrolíticos e manter a circulação pancreática e periférica (Watson, 2014; Steiner, 2017a). Existe em medicina humana uma discussão acerca de qual o melhor cristalóide, pensando-se que o lactato de Ringer será mais indicado. No entanto, em medicina veterinária não existem dados que o apoiem (Mansfield, 2012; Mansfield & Beths, 2015). Nos casos em estudo, 4 dos animais fizeram apenas soro fisiológico NaCl 0,9% e 2 fizeram lactato de Ringer, sendo que em um dos casos fizeram os dois cristalóides.

Um ou mais antibióticos foram administrados em 71% dos casos sendo a ceftriaxona o mais comum (80%). Apenas no caso C não foi administrado antibiótico e no caso D não tivemos acesso à medicação. Atualmente, a maioria dos autores recomenda o seu uso apenas em caso ou suspeita de infeção, mas existe alguma controvérsia nesta área e alguns sugerem o seu uso como forma profilática (Xenoulis & Steiner, 2013; Watson, 2014; Mansfield & Beths, 2015; Steiner, 2017a). Em 50% dos casos recorreu-se ao uso de analgésicos, apesar da dor abdominal ter sido descrita em 71% dos casos. No caso A e E os registos mostram dor abdominal, mas não há indicação da administração de analgésicos e no caso D não temos dados completos acerca do tratamento. Antiácidos, antieméticos e protetores gástricos foram usados tendo em conta a situação de cada paciente individualmente.

A taxa de mortalidade foi de 43%, o que se encontra ligeiramente acima dos valores dos estudos consultados (Ruaux & Atwell, 1998, Mansfield et al., 2008; Pápa et al., 2011;

Tvarijonavičiute et al., 2014). Estes dados devem ser lidos com alguma reserva, pois nem sempre se apresentou claro nos dados obtidos as razões pela opção pela eutanásia e não podemos descartar opção do tutor. Num destes casos, o A, não nos foi possível acompanhar a progressão clínica devido a decisão pela eutanásia no dia do episódio. No entanto, no caso D e F o prognóstico era grave e o estado clínico foi-se agravando no internamento.

O prognóstico é um campo ainda a ser trabalhado, sendo que um aumento da proteína c-reativa, valores de cPLI muito elevados, trombocitopenia, acidose metabólica, hiponatremia e azotemia parecem estar relacionados com um prognóstico negativo (Mansfield et al., 2008; Pápa et al., 2011; Tvarijonavičiute et al., 2014, Marchetti et al., 2017; Sato et al., 2017). Dos critérios que nos foi possível observar, os não sobreviventes apresentaram pelo menos um critério de prognóstico negativo estando a azotemia presente em todos os casos de não sobrevivência. O animal do caso D apresentou um maior número de critérios de prognóstico negativos e a sua situação clínica agravou-se durante o internamento, com ascite, palidez das mucosas, hipotermia grave e respiração rápida e superficial. Foi também o animal com mais tempo de internamento (6 dias).

3.5 Conclusão

A pancreatite é considerada uma doença essencialmente de etiologia idiopática com alguns fatores de risco conhecidos, mas ainda com muitos outros a precisarem de uma melhor fundamentação. Analisando os estudos existentes, pensamos que alguns desses fatores estão relativamente bem documentados, apesar do mecanismo pelo qual originam a doença não estar ainda explicado em muitos dos casos. Consideramos a idade, raça, hipertrigliceridemia, babesiose, erros alimentares, excesso de peso e doenças concomitantes como o hiperadrenocorticism, diabetes melitus e hipotireoidismo, os fatores de risco mais relevantes, tendo em conta o que se conhece. No entanto, alguns destes fatores não deixam de estar relacionados e poderão estar na origem de outros, como é o caso da hipertrigliceridemia que está presente nas doenças concomitantes de maior risco e também numa das raças mais predisposta, o schnauzer miniatura. Não deixa de ser curioso que esta raça seja frequentemente relatada como predisposta em estudos no Estados Unidos da América, mas não tão frequente no Reino Unido, fazendo-nos pensar que talvez algum aspeto relacionado com a linhagem, ambiente ou uma associação entre ambos, tenha um papel na génese da doença. Uma influência genética também foi estudada como causa para a prevalência da doença na raça, mas ainda não foi confirmada. Estas associações levam-nos a pensar que não será descabido podermos considerar que esta será uma doença que em muitas situações, poderá ter uma etiologia multifatorial, em que a conjugação de mais que um fator poderá levar ao desenvolvimento da pancreatite.

A idade elevada é um fator de risco reconhecido e dos 7 casos que analisamos, 6 dos animais encontravam-se na faixa etária considerada mais predisposta à doença. Sabemos que uma idade elevada potencia outras doenças e alterações que poderão estar na origem da pancreatite, sem que ainda as conheçamos exatamente.

Nos casos analisados, registamos a presença de doença cardíaca num dos casos e doença renal crónica em 2 dos casos, um dos quais ocorreu num animal ainda jovem. No entanto, não há estudos que comprovem estas doenças como fatores de risco. Também a medicação prolongada não apresenta muita relevância na génese da doença ou carece de mais estudos na população canina.

Existe uma necessidade de realização de mais estudos nesta área, ou mais aprofundados, de forma a que possamos descartar finalmente algumas associações ou considerá-las viáveis. O conhecimento dos fatores de risco é importante para um bom acompanhamento dos animais como forma de prevenção da doença, mas também na resolução da mesma, tendo a nosso ver um papel importante na redução da mortalidade.

A nível pessoal, ter oportunidade de trabalhar os dados recolhidos para a realização da dissertação, assim como alguma da informação obtida em algumas unidades curriculares, contribuíram para o meu conhecimento sobre a pancreatite. Contudo, esta não constituiu

razão isolada, pois foram muitos os temas que se cruzaram e em relação aos quais sentimos necessidade de aprofundar conhecimentos. Esta oportunidade, conjuntamente com o estágio, acredito terem-me tornado mais apta, caso enverede pela atividade clínica, a realizar diagnósticos com mais segurança. Penso ser também, para além da contribuição científica, um dos grandes objetivos do estágio, proporcionar ao estudante a oportunidade de procurar conhecimento, mobilizá-lo e selecioná-lo para o desenvolvimento de competências profissionais, tendo como base um conhecimento fundamentado.

Bibliografia

Adrian, A. M., Twedt, D.C., Kraft, S. L. & Marolf, A. J. (2014). Computed tomographic angiography under sedation in the diagnosis of suspected canine pancreatitis: a pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 (1), 97-103.

Ahmed, A., Azim, A., Gurjar, M. & Baronia, A. K. (2016). Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 20, 173-177.

Albarracín, V., Teles, M., Meléndez-Lazo, A., Rodón, J. & Pastor, J. (2015). Canine pancreas-specific lipase and c-reactive protein in dogs treated with anticonvulsants (fenobarbital and potassium bromide). *Topics in Companion Animal Medicine*, 30, 57-61.

Anderson, J. R., Cornell, K.K., Parnell, N.K. & Salisbury, S.K. (2008). Pancreatic abscess in 36 dogs: a retrospective analysis of prognostic indicators. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 44, 171-179.

Arsenault, W. G. & Messick, J. B. (2005). Acute granulocytic ehrlichiosis in a rottweiler. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41 (5), pp. 323-326.

Aste, G., Di Tommaso, M., Steiner, J. M., Williams, D. A. & Boari, A. (2005). Pancreatitis associated with N-methyl-glucamine therapy in a dog with leishmaniasis. *Veterinary Research Communications*, 29 (2), 269-272.

Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V. & Stepien, R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1142–1150.

Baird-Heinz, H. E., Van Schoick, A. L., Pelsor, F. R., Ranivand, D.L. & Hungerford, L.L. (2012). A systemic review of the safety of potassium bromide in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240, 705-715.

Bauer, J. E. (2004). Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(5), 668–675.

Beall, M. J., Cahill, R., Pigeon, K., Hanscon, J. & Huth, S. P. (2011). Performance validation and method comparison of na in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine pancreatic lipase. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23, 115-119.

Bellochi, M. C., Campagnola, P. & Frulloni, L. (2015). Drug-induced acute pancreatitis. *Pancreapedia: exocrine pancreas knowledge base*. Acedido em Jan.10, 2019, disponível em: https://www.pancreapedia.org/sites/default/files/DOI%20V2.%20Frulloni%20drug%20induced%20pancreatitis%207-14-15_0.pdf

Bhoomagoud, M., Jung, T., Atladottir, J., Kolodecik, T. R., Shugrue, C., Chaudhuri, A., Thrower, E. C. & Gorelick, F. S. (2009). Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cells to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats. *Gastroenterology*, 137, 1083-1092.

Bishop, M.A., Steiner, J. M., Moore, L. E. & Williams, D.A. (2004). Evaluation of the cationic trypsinogen gene for potential mutations in miniature schnauzers with pancreatitis. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 68, 315-318.

Bishop, M.A., Xenoulis, P. G., Levinski, M. D., Suchodolski, J. S. & Steiner, J. M. (2010). Identification of variants of the SPINK1 gene and their association with pancreatitis in miniature schnauzers. *American Journal of Veterinary Research*, 71, 527-533.

Bjorneby, J. M. & Kari, S. (2002). Cytology of the pancreas. *Veterinary Clinics Small Animals*, 32, 1293-1312.

Blake, M. K., Carr, B. J. & Mauldin, G. E. (2016). Hypersensitivity reactions associated with L-asparaginase administration in 142 dogs and 68 cats with lymphoid malignancies:2007-2012. *The Canadian Veterinary Journal*, 57 (2), 176-182.

Blundell, R., & Adam, F. (2012). Haemolytic anaemia and acute pancreatitis associated with zinc toxicosis in a dog. *Veterinary Record*, 172(1), 17.1–17.

Bolton, T. A., Cook, A., Steiner, J.M. & Fosgate, G. T. (2016). Pancreatic lipase immunoreactivity in serum of dogs with diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30, 958-963.

Bostrom, B. M., Xenoulis, P. G., Newman, S. J., Pool, R. R., Fosgate, G. T. & Steiner, J. M. (2013). Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *The Veterinary Journal*, 195, 73-79.

Broe, P. J., & Cameron, J. L. (1983). Azathioprine and acute pancreatitis: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Journal of Surgical Research*, 34(2), 159–163.

Bruno, M. J., van Westerloo, D. J., van Dorp, W.T., Dekker, W., Ferwerda, J. & Tytgat, G. N. J. (2000). Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. *Gut*, 46, 385-389.

Catanzaro, A., della Rocca, G., Di Salvo, A. & Goldberg, M. E. (2015). Medical abdominal visceral pain in dogs. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 10(2), 67-76.

Chen, H-J., Wang, J-J., Tsay, W-I., Her, S-H., Lin, C-H., & Chien, C-C. (2017). Epidemiology and outcome of acute pancreatitis in end-stage renal disease dialysis patients: a 10-year national cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(10), 1731-1736.

Coleman, M. & Robson, M. (2005). Pancreatic masses following pancreatitis: pancreatic pseudocysts, necrosis, and abscesses. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 147-153.

Colliard, L., Ancel, J.; Benet, J-J; Paragon, B-M & Blanchard, G. (2006). Risk factors for obesity in dogs in France. *The Journal of Nutrition*, 136, 1951S-1954S.

Columbano, A., Pibiri, M., Deidda, M., Cossu, C., Scanlan, T. S., Chiellini, G., Muntoni, S. & Ledda-Columbano, G. M. (2006). The thyroid hormone receptor- β agonist GC-1 induces cell proliferation in rat liver and pancreas. *Endocrinology*, 147(7), 3211-3218.

Cook, A. K., Breitschwerdt, E. B., Levine, J., Bunch, S. E. & Linn, L. (1993). Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs [abstract] [versão eletrônica]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203, 673-679. Acedido em Out.15, 2018, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8407536>

Cordner, A. P., Armstrong, P. J., Newman, S. J., Novo, R., Sharkey, L. C. & Jessen, C. (2010). Effect of pancreatic tissue sampling on serum pancreatic enzyme levels in clinically healthy dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 22, 702-707.

Cornell K. & Fischer, J. (2003). Surgery of the exocrine pancreas. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery*. (3rd ed., Vol. 1). (pp.752-762). Philadelphia: Saunders.

Cridge, H., MacLeod, A. G., Pachtinger, G. E., Mackin, A. J., Sullivant, A. M., Thomason, J. M., Archer, T. M., Lunsford, K. V., Rosenthal, K. & Wills, R. W. (2018). Evaluation of SNAP cPL, Spec cPL, VetScan cPL rapid test, and precision PSL assays for the diagnosis of clinical pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 658–664.

Cullen, J. (2007). Liver, biliary system, and exocrine pancreas. In M. Donald McGavin & James F. Zachary (Eds.), *Pathologic basis of veterinary disease*. (4th ed.). (pp. 393-461). St.Louis: Elsevier.

Cummings, J. E. & Kovacic, J. P. (2009). The ubiquitous role of zinc in health and disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(3), 215–240.

Dalefield, R., Fickbohm, B. & Oehme, F. W. (1999). Possible therapeutic effect of chlorpromazine on canine pancreatitis resulting from organophosphate toxicosis. *New Zealand Veterinary Journal*, 47(2), 75–76.

Davison, L. J. (2015). Diabetes mellitus and pancreatitis - cause or effect? *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 50–59.

De Causmaecker, V., Daminet, S. & Paepe, D., (2009). Diabetes ketoacidosis and diabetes ketosis in 54 dogs: a retrospective study. *Vlaams Diergenneskundis Tijdschrift*, 78, 327-337.

DeClue, A. E. (2017). Sepsis and systemic inflammatory response syndrome. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Coté (Eds), *Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and the cat*. (8th ed.). (pp.1492-1504). St. Louis: Saunders Elsevier.

Dossin, O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26 (2), 86-92.

Dressel T. D., Goodale, R. L., Hunninghake, D. B. & Borner, J. W. (1979). Sensitivity of the canine pancreatic intraductal pressure to subclinical reduction in cholinesterase activity. *Annals of Surgery*, 190(1), 6-12.

Dressel, T. D., Goodale, R.L., Zweber, B. & Borner, J.W. (1982). The effect of atropine and duct decompression on the evolution of Diazinon[®]-induced acute canine pancreatitis. *Annals of Surgery*, 195(4), 424-434.

Egerbacher, M. & Böck, P. (1997). Morphology of the pancreatic duct system in mammals. *Microscopy Research & Technique*, 37, 407-417.

Elwood, C. Devauchelle, P., Elliott, J., Freiche, V., German, A. J., Gualtieri, M., Hall, E., den Hertog, E., Neiger, R., Peeters, D., Roura, X. & Savary-Bataille, K. (2010). Emesis in dogs: a reviews. *Journal of Small Animal Practice*, 51,4-21

Epstein, M., Rodan, I., Griffenhagen, G., Kadriik, J., Petty, M. & Robertson, S. (2015). Pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of American Animal Hospital Association*, 51, 64-84.

Evans, H. & de Lahunta, A. (2013). Pancreas. In H. Evans & A. de Lahunta, *Miller's anatomy of the dog*. (4th ed). (pp.333-337). St. Louis: Saunders Elsevier.

Evans, H & de Lahunta, A. (2017). The abdomen, pelvis, and pelvic limb. In H. Evans & A. de Lahunta. *Guide to the Dissection of the Dog*. (8th ed.). (pp. 148-217). St. Louis: Saunders Elsevier.

Feng, S., Qiongqiong, W., Hu, Q., Huang, X., Zhou, X., Luo, G., Deng, M. & Lü, M. (2018). Research progress on the relationship between acute pancreatitis and calcium overload in acinar cells. *Digestive Diseases and Sciences*, 64, 25-38.

Frick, T.W., Hailemariam, S., Heitz, P.U., Largiadèr, F. & Goodale, R.L (1990). Acute hypercalcemia induces acinar cell necrosis and intraductal protein precipitates in the pancreas of cats and guinea pigs. *Gastroenterology*, 98, 1675-1681.

Furrow, E., Armstrong, P.J. & Patterson, E.E. (2012). High prevalence of the c. 74A>C SPINK1 variant in miniature and standard schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1295-1299.

Garg, R., & Rustagi, T. (2018). Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *BioMed Research International*, 2018, 1–12.

German, A. J. (2012). Exocrine pancreatic insufficiency in the dogs: breed associations, nutritional considerations, and long-term outcome. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27, 104-108.

Gullo, L., Prezzilli, R., Bellanova, B., D' Ambrosi, Alvisi, V. & Barbara, L. (1991). Influence of the thyroid on exocrine pancreatic function. *Gastroenterology*, 100, 1392-1396.

Gurnee, C.M. & Drobatz, K. J. (2007). Zinc intoxication in dogs: 19 cases (1991-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(8), 1174-1179.

Halangk, W., Lerch, M.M., Brandt-Nedelev, B., Roth, W., Ruthenbueger, M., Reinhckel, T., Domschke, W., Lippert, H., Peters, C. & Deussing, J. (2002). Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *The Journal of Clinical Investigation*, 106 (6), 773-781.

Hall, E.J. (2013). Small intestine: structure and function. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & Feline Gastroenterology*. (pp.651-633). St. Louis: Elsevier Saunders.

Han, D., Choi, R. & Hyun, C. (2015). Canine pancreatic-specific lipase concentrations in dogs with heart failure and chronic mitral valvular insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29, 180-183.

Haworth, M. D., Hosgood, G., Swindells, K. L. & Mansfield, C. S. (2014). Diagnostic accuracy of the SNAP and Spec canine pancreatic lipase tests for pancreatitis in dogs presenting with clinical signs of acute abdominal disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24 (2), 135-143.

Heardt, T.H. & Sayegh, A.I. (2013). Physiology of the gastrointestinal tract. In B.G. Klein (ed.), *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. (5th ed.). (pp.263-358). St Louis: Elsevier Saunders.

Hecht S. & Henry, G. (2007). Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(3), 115-121.

Heilmann, R. M. & Steiner, J.M. (2013). Pancreas. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & feline gastroenterology*. (pp.188-195). St. Louis: Elsevier Saunders.

Herman, B. A., Brawer, R. S., Murtaugh, R. J. & Hackner, S. G. (2005). Therapeutic percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis in three dogs with extrahepatic biliary obstruction and pancreatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(11), 1782–1786.

Hess, R.S., Kass, P.H., Shofer, F. S., Van Winkle, T.J. & Washabau, R. J. (1999). Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 214 (1), 46-51

Hess, R.S., Saunders, H.M., Van Winkle, T.J., Shofer, F.S. & Washabau, R. J. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995) [abstract] [versão eletrônica]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213 (5), 665-670. Acedido em Nov.22, 2018, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731261>

Hess, R.S., Saunders, H.M., Van Winkle, T.J. & Ward, C. R. (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217 (8), 1166-1173.

Holmes, K. L., Morris, P. J., Abdulla, Z., Hackett, R., & Rawlings, J. M. (2007). Risk factors associated with excess body weight in dogs in the UK. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 91(3-4), 166–167.

Hou, S-W, Lee, Y-K, Hsu, C-Y, Lee, C-C & Su, Y-C. (2013). Increased risk of acute pancreatitis in patients with chronic hemodialys: a 4-year follow-up study. *PLoS ONE*, 8 (8), e71801.

Houston, D.M. & Taylor, J. A. (1991). Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Canadian Veterinary Journal*, 32, 496-497.

Hsiao, C-T., Yang, C-C., Deng, J-F., Bullard, M. J. & Liaw, S-J (1996). Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 34(3), 343–347.

Huch, K., Schmidt, J., Schratt, W., Sinn, P., Buhr, H., Herfarth, C. & Klar, E. (1995). Hyperoncotic dextran and systemic aprotinin in necrotizing rodent pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 8, 812-816

Hulsebosh, S. E., Palm, C. A., Segev, G., Cowgill, L. D., Kass, P. H. & Marks, S. L. (2016). Evaluation of canine pancreas-specific lipase activity, lipase activity, and trypsin-like immunoreactivity in an experimental model of acute kidney injury in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(2), 58-64.

Hume, D.Z., Drobatz, K. J. & Hess, R. S. (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 547-555.

James, F. E., Mansfield, C. S., Steiner, J. M., Williams, D. A., & Robertson, I. D. (2009). Pancreatic response in healthy dogs fed diets of various fat compositions. *American Journal of Veterinary Research*, 70(5), 614–618.

Jensen, K. B. & Chan, D. L. (2014). Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24 (3), 1-11.

Johnson, M. D. & Mann, F. A. (2006). Treatment for pancreatic abscesses via omentalization with abdominal closure versus open peritoneal drainage in dogs: 15 cases (1994-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228 (3), 397-402.

Jones, M.R., Hall, O.M., Kaye, A.M. & Kaye, A.D. (2015). Drug-induced acute pancreatitis: a review. *The Ochsner Journal*, 15, 45-51.

Jubb, K.V.F. & Stent, A.W. (2015). Pancreas. In M.G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy and Palmer's pathology of domestic animals*. (6th ed, Vol.2). (pp.353-375). St. Louis: Saunders Elsevier.

Junqueira, L. & Carneiro, J. (2013). *Histologia Básica*. (12th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Kaurich, T. (2008). Drug-induced pancreatitis. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 21, 77-81.

Kenward, H., Elliott, J., Lee, T. & Pelligand, L. (2017). Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondasetron, maropitant and metaclopramide in a low-dose cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a beinded crossover study. *BMC Veterinary Research*, 13(244), 1-12

Kluger, E.K., Malik, R., Ilkin, W.J., Snow, D., Sullivan, D.R. & Govendir, M. (2008). Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with fenobarbital or with fenobarbital and bromide. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233, 1270-1277.

Kook, P. H., Kranjc, A., Dennler, M., & Glaus, T. M. (2009). Pancreatitis associated with clomipramine administration in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 50(2), 95–98.

Kowalik, M. A., Perra, M. A., Pibiri, M., Cocco, M. T., Samarut, J., Plateroti, M., Ledda-Columbano, G.M. & Columbano, A. (2010). TR β is the critical thyroid hormone receptor isoform in T3-induced proliferation of hepatocytes and pancreatic acinar cells. *Journal of Hepatology*, 53, 686-692.

Lamb, C. R. (1999). Recent developments in diagnostic imaging of the gastrointestinal tract of the dog and cat. *Small Animal Practice*, 29 (2), 307-342.

Lamb, C. R. & Simpson, K. W. (1995). Ultrasonographic findings in cholecystokinin-induced pancreatitis in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 36 (2), 139-145.

Larson, M. M. (2016). Ultrasound imaging of the hepatobiliary system and pancreas. *Small Animal Practice*, 46, 453-480.

LaRusch, J. & Whitcomb, D. C. (2011). Genetics of pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 27, 467-474.

Ledda-Columbano, G.M., Perra, A., Pibiri, M., Malotzu, F. & Columbano, A. (2005). Induction of pancreatic acinar cell proliferation by thyroid. *Journal of Endocrinology*, 185, 393-399.

Lem, K. Y., Fosgate, G.T., Norby, B. & Steiner, J. M. (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(9), 1425-1431.

Levy, M., Geller, R. & Hymovitch, S. (1986). Renal failure in dogs with experimental acute pancreatitis: role of hypovolemia, *American Journal of Physiology*, 251, 969-977.

Lim, S. Y., Nakamura, K., Morishita, K., Sasaki, N., Murakami, M., Osuga, T., Ohta, H., Yamasaki, M. & Takiguchi, N. (2014). Qualitative and quantitative contrast-enhanced ultrasonographic assessment of cerulein-induced acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 496-503.

Lu, R-B, Chaichanwatanakul, K., Lin, C-H, Lebenthal, E., & Lee, P-C. (1988). Thyroxine effect on exocrine pancreatic development in rats. *The American Journal of Physiology*, 254 (3), G315-G321.

Luciani, A., Sconza, S., Civitella, C. & Guglielmini, C. (2013). Evaluation of the cardiac toxicity of N-methyl-glucamine antimoniate in dogs with naturally occurring leishmaniasis. *The Veterinary Journal*, 196 (1), 119-121.

Lund, E.M., Armstrong, P.J., Kirk, C. & Klausner, J.S. (2006). Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 4(2), 177-186.

MacPhail C. (2018). Surgery of the endocrine system. In T.W. Fossum, *Small Animal Surgery*. (5th ed.). (pp.586-631). Philadelphia: Elsevier.

Mansfield, C. S. (2011). *New directions in diagnosis and treatment of canine acute pancreatitis*. Ph. D. Thesis. Perth, Western Australia: School of veterinary and biomedical sciences, Murdoch University.

Mansfield, C. (2012a). Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding, diagnosis, and treatment. *Companion Animal Medicine*, 27, 123-132.

Mansfield, C. (2012b). Pathophysiology of acute pancreatitis: potential application from experimental models and human medicine to dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 875-887.

Mansfield, C.S., Anderson, G. A. & O'Hara, A.J. (2012). Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: assessing specificity. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 24(2), 312-318.

Mansfield, C. & Beths, T. (2015). Management of acute pancreatitis in dogs: a critical appraisal with focus on feeding and analgesia. *Journal of Small Animal Practice*, 56, 27-39.

Mansfield, C. S.; James, F. E. & Robertson, I. D. (2008). Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233 (6), 936-944.

Mansfield, C.S & Jones, B. R. (2000). Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Australian Veterinary Journal*, 78(6), 416-422.

Marchetti, V., Gori, E., Lippi, I, Luchetti, E., Manca, ML., Pierini, A. (2017). Elevated serum creatinine and hyponatraemia as prognostic factors in canine acute pancreatitis. *Australian Veterinary Journal*, 95 (11), 444-447.

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

Máthé, A., Vörös, K., Papp, L. & Reiczigel, J. (2006). Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Veterinaria Hungarica*, 54(3), 367-385.

Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P.V.M., Wright, B. & Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 55. Acedido em Dez.12, 2018, disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jsap.12200>

Mawby, D. I., Whittemore, J. C. & Fecteau, K. A. (2014). Canine pancreatic-specific lipase concentrations in clinically healthy dogs and dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 1244-1250.

McCord K., Morley P.S., Armstrong J., Simpson K., Rishniw M., Forman M.A., Biller D., Parnell N., Arnell K., Hill S., Avgeris S., Gittelman H., Moore M., Hitt M., Oswald G., Marks S., Burney D. & Twedt D. (2012) A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the Spec cPL™ and SNAP® cPL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 26, 888-896.

McGreevy, P.D., Thomson, P.C., Pride, C., Fawcett, A., Grassi, T. & Jones, B. (2005). Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and risk factors involved. *Veterinary Record*, 156, 695-702.

Mikami, Y., Takeda, K., Matsuda, K., Qiu-Feng, H., Fukuyama, S., Egawa, S., Sanamura, M. & Matsuno, S. (2005). Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis. *Pancreas*, 30(3), 248-253.

Mikszewski, J. S., Saunders, H. M., & Hess, R. S. (2003). Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 44(4), 177-180.

Mix, K. & Jones, C. (2006). Diagnosing acute pancreatitis in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 28, 226-234.

Möhr, A. J., Lobetti, R. G., & van der Lugt, J. J. (2000). Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 71(4), 232-239.

Moriello, K. A., Browen, D. & Meyer, D. J. (1987). Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone [abstract] [versão eletrônica]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191 (6), 695-696. Acedido em Dez.3, 2018, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3679957>

Morita, Y., Takiguchi, M., Yasuda, Y., Kitamura, T., Syakalima, M. & Hashimoto, A. (1998). Endoscopic and transcutaneous ultrasonographic findings and grey-scale histogram analysis in dogs with caerulein-induced pancreatitis. *Veterinary Quarterly*, 20, 89-92.

Moritz, A., Steuber, S. & Greiner, M. (1999). Clinical follow-up after treatment of canine leishmaniasis. *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 23 (6), 279-283.

Moses, L. (2017). Pain physiology, identification, and management in the acute care setting. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Coté, *Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and the cat*. (8th ed.). (pp.1415-1431). St. Louis: Saunders Elsevier.

Mushtaq, S., Farooq, I., Farooq, I., Rashid, S., M., Rehman, M., Ali, R., Shabir, M., Rahman Mir, M., Ahmad, S. B. (2017). Acute pancreatitis in dogs: a review. *The Pharma Innovation Journal*, 6 (12), 509-516.

Mylonakis, M. E., Xenoulis, P. G., Theodorou, K., Siarkou, V. I., Steiner, J. M., Harrus, S., Leontides, L., Rallis, T., Suchodolski, J. S., Koutinas, C. K. & Koutinas, A. F. (2014). Serum

canine pancreatic lipase immunoreactivity in experimentally induced and naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary Microbiology*, 169(3-4), 198–202.

Neilson-Carley, S. C., Robertson, J. E., Newman, S. J., Kutchmarick, D., Relford, R., Woosley, K. & Steiner, J. M. (2011). Specificity of a canine pancreas-specific lipase assay for diagnosis pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. *American Journal of Veterinary Research*, 72 (3), 302-307.

Newman, S., Steiner, J., Woosley, K., Barton, L., Ruaux, C. & Williams, D. (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 488-493.

Newman, S. J., Steiner, S. J., Woosley, K., Barton, L. & Williams, D. A. (2005). Correlation of age and incidence of pancreatic exocrine nodular hyperplasia in the dog. *Veterinary Pathology*, 42, 510-513.

Newman, S., Steiner J.M., Woosley, K., Williams, D.A & Barton, L. (2006). Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18, 115-118.

Niaz, K., Maqbool, F., Khan, F., Hassan, F. I., Momtaz, S. & Abdollahi, M. (2018). Comparative occurrence of diabetes in canine, feline, and few wild animals and their association with pancreatic diseases and ketoacidosis with therapeutic approach. *Veterinary World*, 11(4), 410-422.

Nitsche, C.J., Jamieson, N., Lerch, M.M. & Mayerle, J.V. (2010). Drug induced pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24, 143-155.

Nitsche, C., Maertin, S., Scheiber, J., Ritter, C.A., Lerch, M.M. & Mayerle, J. (2012). Drug-induced pancreatitis. *Current Gastroenterology Reports*, 14, 131-138.

Nyland, T. G. & Mattoon, J. S. (2015) Pancreas. In T. G. Nyland & J.S. Mattoon (ed.), *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. (3rd). (438-467). St. Louis: Elsevier Saunders.

Oncken, A., Kirby, R. & Rudloff, E. (2001). Hypothermia in critically ill dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 23 (6), 506-520.

Pallagi, P., Venglovecz, V., Rakonczay, Z., Borka, K., Korompay, A., Ózsvári, B., Judák, L., Sahin-Tóth, M., Geisz, A., Schnúr, A., Maléth, J., Takács, T., Gray, M., Argent, B., Mayerle, J., Lerch, M., Wittmann, T. & Hegyi, P. (2011). Trypsin reduces pancreatic ductal bicarbonate secretion by Inhibiting CFTR Cl⁻ channels and luminal anion exchangers. *Gastroenterology*, 141, 2228-2239.

Panciera, D. L. (2001). Conditions associated with canine hypothyroidism. *Endocrinology*, 31(5), 935-946.

Pandol, S. J. (2011). The exocrine pancreas. In Granger, N. & Granger, J. P. (Eds), *Colloquium series on integrated systems physiology: from molecule to function*. Morgan & Claypool Publishers.

Pápa, K., Máthé, A., Abonyi-Tóth, Z., Sterczer, A., Psáder, R., Hetey C., Vajdovich, P. & Vörös, K. (2011). Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Veterinaria Hungarica*, 59 (1), 37-52.

Pérez-Alenza, D. & Melián, C. (2017). Hyperadrenocorticism in dogs. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Coté, *Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and the cat*. (8th ed.). (pp.4345-4389). St. Louis: Saunders Elsevier.

Polligand, L. & Mora, S. S. (2016). Pain assessment methods. In T. Duke-Novakovski, M. Vries, C. Seymour, *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. (3rd ed.). (pp. 113-123). Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association.

Rademacher, N., Schur, D., Gaschen, F., Kearney, M., & Gaschen, L. (2015). Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas in healthy dogs and in dogs with acute pancreatitis. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57(1), 58–64.

Raraty, M. G. T., Connor, S., Criddle, D. M., Sutton, R. & Neoptolemos, J.P. (2004). Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history and management strategies. *Current Gastroenterology Reports*, 6, 99-103.

Rodríguez-Castelán, J., Martínez-Gómez, M., Castelán, F. & Cuevas, E. (2015). Hypothyroidism effects vascularization and promotes immune cells infiltration into pancreatic islets of female rabbits. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 1-8.

Ruau, C.G. (2000). Pathophysiology of organ failure in severe acute pancreatitis in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 22(6), 531-542.

Ruau, C.G. & Atwell, R. B. (1998). A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Australian Veterinary Journal*, 76(12), 804–808.

Rutsky, E. A., Robards, M. R., Van Dyke, J. A. & Rostand, S. G. (1986). Acute pancreatitis in patients with end-stage renal disease without transplantation. *Archives Internal Medicine*, 146 (9), 1741-1745.

Sahin, I., Onbasi, K., Sahin, H., Karakaya, C., Ustun, Y., & Noyan, T. (2002). The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. *Human & Experimental Toxicology*, 21(4), 175-177.

Satake, K., Kanazawa, G., Hiura, A., Nishiwaki, H., Ha, S., Chung, Y., Umeyama, K. & Yukimura, T. (1991). Renal function in experimentally induced acute pancreatitis in dogs: how it is affected by the nephrotoxic substance in pancreatic exudate from ascitic fluid. *The Japanese Journal of Surgery*, 21(1), 88–95.

Sato, T., Ohno, K., Tamamoto, T., Oishi M., Kanemoto, H., Fukushima, K., Goto-Koshino Y., Takahashi, M. & Tsujimota, H. (2017). Assessment of severity and changes in C-reactive protein concentration and various biomarkers in dogs with pancreatitis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 79 (1), 35-40.

Schleis, S.E., Rizzo, S. A., Phillips, J.C. & LeBlanc, A.K. (2011). Asparaginase-associated pancreatitis in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 52, 1009-1012.

Schwartz, P., Kovak, J. R., Koprowski, A., Ludwig, L., L., Monette, S. & Bergman, P. J. (2008). Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232 (1), 77-84.

Sedlacek, H. S., Ramsey, D.S., Boucher, J. F., Eagleson, J. S., Conder, G. A. & Clemence, R.G. (2008). Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 533-537.

Seiler, G. (2013). Ultrasonographic imaging of the pancreas and liver. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & feline gastroenterology*. (pp.241-249). St. Louis: Elsevier Saunders.

Self, I. (2016). Gastrointestinal, laparoscopic and liver procedures. In T. Duke-Novakovski, M. Vries, C. Seymour, *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. (3rd ed.). (pp. 343-355). Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association.

Shanamann, M., Schwarz, T., Gal, A. & O'Brian, R. T. (2013). Comparison between survey radiography, B-mode ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography and contrast-enhanced multi-detector computed tomography findings in dogs with acute abdominal signs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 54 (6), 591-604.

Shaw, D.P., Collins, J.E. & Murphy, M. J. (1991). Pancreatic fibrosis associated with zinc toxicosis in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 3, 80-81.

Shukla, A. (2010). Acute pancreatitis attributed to dietary indiscretion in a female mixed breed canine. *The Canadian Veterinary Journal*, 51 (2), 201-203.

Simpson, K. W., Beechey-Newman, N., Lamb, C. R., Smyth, J. B. A., Hughes, G., Coombe, K., Sumar, N. & Hermon-Taylor, J. (1995). Cholecystokinin-8 induces edematous pancreatitis in dogs associated with short burst of trypsinogen activation. *Digestive Diseases and Sciences*, 40(10), 2152–2161.

Smith, S.A. & Biller, D. S. (1998). Resolution of a pancreatic pseudocyst in a dog following percutaneous ultrasonographic-guided drainage. *Journal of the American Hospital Association*, 34, 515-523.

Spadafora D., Hawkins E.C., Murphy, K.E., Clark, L.A. & Ballard S.T. (2010) Naturally occurring mutations in the canine CFTR gene. *Physiological Genomics*, 42, 480-485.

Steiner, J.M. (2003) Diagnosis of pancreatitis. *The Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33, 1181-1195

Steiner, J. M. (2017a). Canine pancreatitis. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Coté, *Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and the cat*. (8th ed). (pp.4097-4109). St. Louis: Saunders Elsevier.

Steiner, J. M. (2017b). Exocrine pancreatic insufficiency. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Coté, *Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and the cat*. (8th ed.). (pp.4120-4127). St. Louis: Saunders Elsevier.

Steiner, J.M., Gabi, M.R. & Williams, D.A. (2006) Serum lipase activities and pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 67, 86-97.

Steiner, J. M., Newman, S. J., Xenoulis, P. G., Woosley, K., Suchodolski, J. S., Williams, D. A. & Barton, L. (2008). Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Veterinary Therapeutics*, 9 (4), 263-273.

Steiner, J. M., Teague, S. R., Lees, G. E., Willard, M. D., Williams, D. A., & Ruaux, C. G. (2009). Stability of canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in serum samples and effects of long-term administration of prednisone to dogs on serum canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations. *American Journal of Veterinary Research*, 70(8), 1001–1005.

Steiner, J. M., Xenoulis, P.G., Anderson, J. A., Barr, A. C. & Williams, D. A. (2008). Serum pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs treated with potassium bromide and/or phenobarbital. *Veterinary Therapeutics*, 9 (1), 37-44.

Stieger-Vanegas, S. M. & Frank, P. M. (2018). Peritoneal Space. In D. E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (7th ed.). (pp. 764-791). St. Louis: Elsevier.

Syme, H. M. & Jepson, R. (2017). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Coté, *Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and the cat*. (8th ed.). (pp.4603-4649). St. Louis: Saunders Elsevier.

Szabó, A., & Sahin-Tóth, M. (2012). Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C. *Journal of Biological Chemistry*, 287(24), 20701–20710.

Takada, K., Palm, C. A., Epstein, S.E. & Cowgill, L.D. (2018). Assessment of canine pancreas-specific lipase and outcomes in dogs with hemodialysis-dependent acute kidney injury. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1-5.

Teske, E., Rutteman, G. R., van Heerde, P. & Misdorp, W. (1990). Polyethylene glycol-L-asparaginase versus native L-asparaginase in canine non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 26(8), 891–895.

Thompson, L. J., Seshadri, R. & Raffe, M.R. (2009). Characteristics and outcomes in surgical management of severe acute pancreatitis: 37 dogs (2001-2007). *Journal of Veterinary emergency and critical care*, 19(2), 165-173.

Timperman, S.M. (2015). Digestive system. In T. Colville & J. Bassert, *Clinical anatomy and physiology for veterinary technicians*. (3rd ed.). (pp.378-415). St. Louis: Elsevier Saunders.

Trepanier, L.A., Danhof, R., Toll & J. Watrous, D. (2003). Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *Journal of Veterinary Medicine*, 17, 647-652.

Trevail, T. (2015). Imaging the pancreas. *Veterinary Ireland Journal*, 5 (5), 236-240.

Trivedi, S., Marks, S. L., Kass, P.H., Luff, J. A., Keller, S. M., Johnson, E. G. & Murphy, B. (2011). Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1241-1247.

Tsuchitani, M., Sato J. & Kokoshima, H. (2016). A comparison of the anatomical structure of the pancreas in experimental animals. *Journal of Toxicologic Pathology*, 29, 147-154.

Tvarijonaviciute, A.; García-Martínez, J. D.; Caldin, M.; Martínez-Subiela, S., Tecles, F., Pastor, J., & Ceron, J. J. (2014). Serum paraoxonase 1 (PON1) activity in acute pancreatitis of dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 67–71.

Underwood, T. W. & Frye, C. B. (1993). Drug-induced pancreatitis. [abstract] [versão eletrônica]. *Clinical Pharmacy*, 12 (6), 440-448. Acedido em Jan 19, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8403815>

- Upchurch, E. (2014). Local complications of acute pancreatitis. *British Journal of Hospital Medicine*, 75 (12), 698-702.
- Vaden, S. L., Levine, J. & Breitschwerdt, E. B. (1997). A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11 (2), 58-64.
- Valdivielso, P., Ramírez-Bueno, A. & Ewald, N. (2014). Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *European Journal of Internal Medicine*, 25(8), 689–694.
- Van den Bossche, I., Paepe, D., Saunders, J., Hesta, M. & Daminet, S. (2010). Acute pancreatitis in dogs and cats: medical imaging, biopsy, treatment and prognosis. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 79(2), 99-108
- VanEnkvort, B. A., O'Brien, R. T. & Young, K. M. (1999). Pancreatic pseudocysts in 4 dogs and 2 cats: ultrasonographic and clinicopathologic findings. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 13, 309-313
- Verkest, K. R., Fleeman, L. M., Morton, J. M., Groen, S. J., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M & Rand, J. S. (2012). Association of postprandial serum triglyceride concentration and serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in overweight and obese dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 46-53.
- Vrolyk, V., Webeser, B. K., Al-Dissi, A.N., Carr, A. & Singh, B. (2017). Lung inflammation associated with clinical acute necrotizing pancreatitis in dogs. *Veterinary Pathology*, 54, 129-140.
- Wang, Z.F., Pan, C.E., Lu, Y., Liu, S.G., Zhang, G.J. & Zhang, X.B. (2003). The role of inflammatory mediators in severe acute pancreatitis and regulation of glucocorticoids, [abstract] [versão eletrônica]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2, 458–62. Acedido em Jan.3, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14599960>
- Washabau, R. J. (2013). Pancreas: structure and function. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & feline gastroenterology*. (pp.799-803). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Watson, P. J. (2003). Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 44(7), 306–312.
- Watson, P. (2004). Pancreatitis in the dog: dealing with a spectrum of disease. *Companion Animal Practice*, 26, 64-77
- Watson, P. (2012). Chronic pancreatitis in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27, 133-139.
- Watson, P.J. (2014). Hepatobiliary and exocrine pancreatic disorders. In R.W. Nelson & C.G. Couto (Eds). *Small animal internal medicine*. (5th ed.). (pp.501-628). St. Louis: Elsevier.
- Watson, P. (2015a). Canine and feline pancreatitis: a challenging and enigmatic disease. *Journal of Small Animal Practice*, 56, 1-2.
- Watson, P. (2015b). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 3–12.
- Watson, P.J., Archer, J., Roulois, A. J., Scase, T. J., Herrtage, M. E. (2010a). Observational study of 14 dogs of chronic pancreatitis in dogs. *Veterinary Record*, 167, 968-976.

Watson, P. J., Roulois, A., Scase, T., Holloway, A., & Herrtage, M. E. (2011). Characterization of chronic pancreatitis in english cocker spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 797–804.

Watson, P. J., Roulois, A. J. A., Scase, T. J., Irvine, R. & Herrtage, M. E. (2010b). Prevalence of hepatic lesions at post-mortem examination in dogs and association with pancreatitis. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 566-572.

Watson, P. J., Roulois, A. J. A., Scase, T., Johnston, P. E. J., Thompson, H. & Herrtage, M.E. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 609-618.

Weatherton, L. K. & Streeter, E. M. (2009). Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995-2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(6), 617–622.

Whitney, M.S., Boon, G., Rebar, A.H., Story, J.A. & Bottoms, G. D. (1993). Ultracentrifugal and electrophoretic characteristics of the plasma lipoproteins of miniature schnauzer dogs with idiopathic hyperlipoproteinemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(4), 253-260.

Winkle, T. V. (2013) Pancreas, In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & feline gastroenterology*. (pp.356-362). St. Louis: Elsevier Saunders.

Wright, Z., Steiner, J., Suchodolski, J., Rogers, K., Barton, C. & Brown, M. (2009). A pilot study evaluating changes in pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in canines treated with L-asparaginase (ASNase), vincristine, or both for lymphoma. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 73, 103-110.

WSAVA Global Veterinary Community (n.d.). *Body Condition Score – dog*. Acedido em Fev15, 2019, disponível em [https://www.wsava.org/WSAVA/media/Documents/Guidelines/Body-Condition-Score-Dogs-\(Portuguese\).pdf](https://www.wsava.org/WSAVA/media/Documents/Guidelines/Body-Condition-Score-Dogs-(Portuguese).pdf)

Wu, B. U., Hwang, J. Q., Gardner, T. H., Repas, K., Delee, R., Yu, S., Smith, B., Banks, P. A. & Conwell, D. L. (2011). Lactated ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9, 710-711.

Xenoulis, P. G. (2015). Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 13-26.

Xenoulis, P.G., Levinski, M.D., Suchodolski, J.S & Steiner, J. M. (2011). Serum triglyceride concentrations in miniaure schnauzers with and whithout a history of probable pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 20-25.

Xenoulis, P. G., Saridomichelakis, M.N., Chatzis, M. K., Kasabalis, D., Petanides, T., Suchodolski, J.S. & Steiner, J. M. (2014). Prospective evaluation of serum pancreatic lipase immunoreactivity and troponin I concentrations in *Leishmania infatum* - infected dogs treated with meglumine antimonate. *Veterinary Parasitology*, 214, 1-5.

Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *The Veterinary Journal*, 183(1), 12–21.

Xenoulis, P. G. & Steiner, J. M. (2012). Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Veterinary Clinical Pathology*, 41, 312-324.

Xenoulis, P. G. & Steiner, J. M. (2013). Diagnostic evaluation of the pancreas. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine & feline gastroenterology*. (pp.803-812). St. Louis: Elsevier Saunders.

Xenoulis, P. G. & Steiner, J. M. (2016). SNAP tests for pancreatitis in dogs and cats: SNAP canine pancreatic lipase and SNAP feline pancreatic lipase. *Topics In Companion Animal Medicine*, 31 (4), 134-139.

Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S., Levinski, M.D & Steiner, J. M. (2007). Investigation of hypertriglyceridemia in healthy miniature schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1224-1230.

Xenoulis, P.G., Suchodolski, J. S., Ruaux, C. G & Steiner (2010). Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46, 229-234.

Xiping Z., Yan P., Xinmei H., Guanghua F., Meili M., Jie N. & Fangjie Z. (2010). Effects of dexamethasone and salvia miltiorrhizae on the small intestine and immune organs of rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation*. 33 (4), 259–266

Yoshida, S., Okada, H., Nakano, S., Shirai, K., Yuhara, T., Kojima, H., Doi, T., Kato, H., Suzuki, K., Morishita, K., Murakami, E., Ushikoshi, H., Toyoda, I. & Ogura, S. (2015). Much caution does no harm! Organophosphate poisoning often causes pancreatitis. *Journal of Intensive Care*, 3(21), 1-5.

ANEXOS

ANEXO I

Tabela 13: alterações sistêmicas e critérios de avaliação aplicados à pancreatite aguda espontânea em pacientes caninos (segundo Ruaux & Atwell, 1998).

| | Critérios | Limites laboratoriais de referência |
|------------------------------|--|---|
| Sangue | >10% de neutrófilos em banda ou leucócitos >24x10 ⁹ /L | 0.0-0.2 x 10 ⁹ /L 4,5 - 17,0 x 10 ⁹ /L |
| Rim | BUN>14 nmol/L ou Creatinina > 0.3 nmol/L | 2,5 - 9,5 nmol/L 0,06 – 0,18 nmol/L |
| Fígado | ALP, AST ou ALT > 3 x limite de referência | ALP- 0-140 UI/L AST- 15-80 UI/L ALT- 15-80 UI/L |
| Equilíbrio Ácido/base | Bicarbonato <13 ou > 26 nmol/L e/ou <i>anion gap</i> < 15 ou > 38 nmol/L | 15 – 24 nmol/L 17 – 35 nmol/L |
| Pâncreas endócrino | Glicemia > 13 nmol/L e/ou β-OH Butirato > 1 nmol | 3,3 – 6,8 nmol/L 0,0-0,6 nmol/L |

Legenda:

AST- fosfatase alcalina; ALP- aspartato aminotransferase; ALT – alanina transferase; BUN- ureia sanguínea

Tabela 14: parâmetros sistêmicos avaliados inicialmente como parte do índice de gravidade clínica para pancreatite canina aguda (segundo Mansfield, James & Robertson, 2008).

| Critérios | | Pontuação |
|---------------------|---|-----------|
| Sistema Endócrino | Sem alterações | 0 |
| | Diabetes mellitus preexistente | 1 |
| | Cetoacidose diabética | 2 |
| Fígado | Sem alterações | 0 |
| | Aumento ≥ 2.5 vezes (comparando com limite máximo estabelecido) de pelo menos 2 dos seguintes parâmetros: fosfatase alcalina sérica (FA), alanina transferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST). | 1 |
| | Aumento ≥ 5 vezes (comparando com limite máximo estabelecido) de pelo menos 2 dos seguintes parâmetros: FA, ALT, AST. | 2 |
| | Obstrução extra-hepática do ducto biliar | 3 |
| Rim | Sem alterações | 0 |
| | Azotemia com aumento $\leq a 1,5$ vezes (comparando com limite máximo estabelecido) da creatinina e ureia sérica | 1 |
| | Anúria ou azotemia com aumento $\geq 1,5$ vezes (comparando com limite máximo estabelecido) da creatinina e ureia sérica | 2 |
| Sangue | Sem alterações | 0 |
| | Leucócitos $\geq 20,0 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,0 \times 10^9$ células/L com $\leq 10\%$ de neutrófilos em banda. | 1 |
| | Leucócitos $\geq 20,0 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,0 \times 10^9$ células/L, neutrófilos $\leq 1,0 \times 10^9$ células/L, ou $\geq 10\%$ neutrófilos em banda. | 2 |
| | Evidência clinicopatológica de hipercoagulabilidade ou alterações de coagulação | 3 |
| | Evidência clínica de coagulação intravascular disseminada (CID) ou diátese hemorrágica. | 4 |
| Complicações locais | Sem alterações | 0 |
| | Peritonite a afetar zona peripancreática. | 1 |
| | Pseudoquisto ou outra acumulação de fluidos. | 2 |
| | Abcesso pancreático. | 3 |
| Cardíacos | Sem alterações | 0 |
| | < 60 complexos ventriculares prematuros em 24h ou frequência cardíaca > 180 bpm | 1 |
| | Taquicardia ventricular paroxística ou sustentada | 2 |
| Respiratório | Sem alterações | 0 |
| | Evidência clínica de dispneia ou taquipneia (>40 rpm) | 1 |
| | Evidência clínica de pneumonia ou síndrome de insuficiência respiratória aguda | 2 |

Tabela 14: (continuação).

| Sistema | Critérios | Pontuação |
|------------------------|---|-----------|
| Integridade Intestinal | Sem alterações | 0 |
| | Borboríngos não detetados durante > 3 auscultações num período de 24h | 1 |
| | Hematoquécia, melena ou regurgitação | 2 |
| | Anorexia por >3 dias | 3 |
| | Anorexia por >3 dias e pelo menos 2 dos seguintes: hematoquécia, melena ou regurgitação | 4 |
| Vascular | Sem alterações | 0 |
| | Pressão arterial sistólica <60 ou >180 mm Hg ou albumina sérica < 18g/L | 1 |
| | Pressão arterial sistólica <60 ou >180 mm Hg e albumina sérica < 18g/L | 2 |

Legenda: bpm-batimentos por minuto; rpm-respirações por minuto.

Figura 31: escala de condição corporal com pontuação 1 a 9

(WSAVA)



ANEXO III

Tabela 15: distribuição dos sinais clínicos nos 7 casos.

| Sintomatologia | N (em 7) | % |
|---------------------------|----------|-----|
| Dor abdominal | 5 | 71% |
| Anorexia/perda de apetite | 5 | 71% |
| Vômito | 4 | 57% |
| Desidratação | 3 | 43% |
| Diarreia | 3 | 43% |
| Prostração | 3 | 43% |
| Hematoquécia | 2 | 29% |
| Melena | 2 | 29% |
| Hipotermia | 2 | 29% |
| Perda de peso | 1 | 14% |
| Tremores | 1 | 14% |
| Hematemese | 1 | 14% |

Tabela 16: distribuição dos sinais ecográficos e radiográficos.

| Sinais ecográficos | n (em 6) | % |
|---|-----------------|----------|
| Alterações da ecogenicidade pancreática e peripancreática | 4 | 67% |
| Aumento ou irregularidade pancreática | 1 | 17% |
| Derrame peritoneal | 2 | 33% |
| Dilatação/alteração do ducto pancreático | 2 | 33% |
| Edema pancreático | 1 | 17% |
| Ecogenicidade renal aumentada | 2 | 33% |
| Perda da diferenciação corticomedular renal | 2 | 33% |
| Dilatação da zona pélvica | 1 | 17% |
| Alteração da arquitetura renal | 1 | 17% |
| Sinais radiográficos | n (em 4) | % |
| Diminuição do detalhe abdominal | 3 | 75% |
| Aumento da opacidade dos tecidos moles | 1 | 25% |

ANEXO IV

Tabela 17: distribuição dos resultados no hemograma.

| | Total | Aumentado | | Normal | | Diminuído | |
|-------------|-------|-----------|----|--------|-----|-----------|----|
| | | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Hematócrito | 7 | 3 | 43 | 3 | 43 | 1 | 14 |
| Eritrócitos | 5 | 1 | 20 | 3 | 60 | 1 | 20 |
| Hemoglobina | 5 | 1 | 20 | 3 | 60 | 1 | 20 |
| Plaquetas | 5 | 1 | 20 | 3 | 60 | 1 | 20 |
| Leucócitos | 6 | 2 | 33 | 3 | 50 | 1 | 17 |
| Neutrófilos | 6 | 3 | 50 | 3 | 50 | 0 | 0 |
| Linfócitos | 6 | 0 | 0 | 5 | 83 | 1 | 17 |
| Monócitos | 6 | 0 | 0 | 6 | 100 | 0 | 0 |
| Eosinófilos | 6 | 0 | 0 | 4 | 67 | 2 | 33 |
| Basófilos | 6 | 1 | 17 | 5 | 83 | 0 | 0 |

Tabela 18: distribuição dos resultados das análises bioquímicas e ionograma

| | Total | Aumentado | | Normal | | Diminuído | |
|--------------------------|-------|-----------|-----|--------|----|-----------|-----|
| | | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Alanina aminotransferase | 6 | 6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fosfatase alcalina | 5 | 2 | 40 | 3 | 60 | 0 | 0 |
| Glucose | 6 | 2 | 33 | 4 | 67 | 0 | 0 |
| Proteínas totais | 5 | 0 | 0 | 4 | 80 | 1 | 20 |
| Albumina | 5 | 0 | 0 | 3 | 60 | 2 | 40 |
| Creatinina | 7 | 5 | 71 | 2 | 29 | 0 | 0 |
| Ureia | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fósforo | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Potássio | 4 | 1 | 25 | 1 | 25 | 2 | 50 |
| Cloro | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 100 |
| Sódio | 3 | 1 | 33 | 0 | 0 | 2 | 67 |

ANEXO V

Tabela 19: distribuição das doenças concomitantes e medicação prolongada.

| | Total | n | % |
|------------------------------|--------------|----------|------------|
| Doenças concomitantes | 7 | 3 | 43% |
| Doença cardíaca | 3 | 1 | 33% |
| Doença de Addison | 3 | 1 | 33% |
| Doença renal | 3 | 2 | 67% |
| Medicação prolongada | 7 | 2 | 29% |
| Pimobendan | 2 | 1 | 50% |
| Enalapril | 2 | 1 | 50% |
| Furosemida | 2 | 1 | 50% |
| Prednisolona | 2 | 1 | 50% |
| Fludrocortisona | 2 | 1 | 50% |

ANEXO VI

Tabela 20: medicação administrada durante o tratamento do episódio de pancreatite nos 7 casos analisados.

| | Total | Nº | % |
|--|--------------|-----------|-----------|
| Fluidoterapia | 7 | 6 | 86 |
| <i>Lactato de Ringer</i> | 6 | 2 | 33 |
| <i>Soro fisiológico NaCl 0,9%</i> | 6 | 4 | 67 |
| Antibiótico | 7 | 5 | 71 |
| <i>Ceftriaxona</i> | 5 | 4 | 80 |
| <i>Metronidazol</i> | 5 | 3 | 60 |
| <i>Amoxicilina + ac. clavulânico</i> | 5 | 2 | 40 |
| Analgésico | 7 | 3 | 43 |
| <i>Tramadol</i> | 3 | 1 | 33 |
| <i>Bupremorfina</i> | 3 | 1 | 33 |
| <i>Metadona</i> | 3 | 1 | 33 |
| Antiemético <i>(Maropitant)</i> | 7 | 2 | 29 |
| Protetor gástrico <i>(Sucralfato)</i> | 7 | 2 | 29 |
| Antagonistas dos recetores de H2 <i>(Ranitidina)</i> | 7 | 3 | 43 |
| Suplemento alimentar | 7 | 2 | 29 |
| Vitamina K | 7 | 1 | 14 |
| IECA <i>(Enalapril)</i> | 7 | 1 | 14 |
| Pimobendan | 7 | 1 | 14 |
| Corticosteróides | 7 | 1 | 14 |
| <i>Prednisolona</i> | 1 | 1 | 100 |
| <i>Fludrocortisona</i> | 1 | 1 | 100 |

Legenda: IECA- inibidor da enzima de conversão da angiotensina