



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

DOENÇA PANCREÁTICA CANINA – ESTUDO RETROSPECTIVO

ANA RITA SOUSA PEREIRA AFONSO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito

Dra. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

CO-ORIENTADOR

Dra. Joana Vidal Pontes

2012

LISBOA

---





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

DOENÇA PANCREÁTICA CANINA – ESTUDO RETROSPECTIVO

ANA RITA SOUSA PEREIRA AFONSO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito

Dra. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

CO-ORIENTADOR

Dra. Joana Vidal Pontes

2012

LISBOA

---

*Para os meus pais, que  
tornaram tudo isto possível.*



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu Orientador, Professor Doutor José Henrique, por ter aceitado orientar a minha tese, pela disponibilidade e por todas as horas cedidas a este trabalho; por ter despertado em mim, durante o curso, o gosto pela clínica de pequenos animais.

À minha Co-orientadora e Mestra Dra Joana Pontes, pelos ensinamentos, paciência, ralhetes, brincadeiras e, acima de tudo, pela palavra amiga nos momentos mais difíceis. Obrigada por ter tomado sempre conta de mim e por ter feito de mim a sua “Piquena”.

À minha Des-orientadora e Maninha Dra Ana Murta, pela capacidade infindável de me suportar, mesmo quando eu sou incapaz de o fazer. Sempre. Pela honra de poder ser uma versão miniatura.

À Professora Doutora Isabel Neto por toda a disponibilidade e ajuda prestada no Mundo fantástico e aterrador que é a estatística.

A todas as pessoas com quem tive o prazer de trabalhar no HE-FMV, desde Médicos Veterinários, Enfermeiros Veterinários, Auxiliares, Recepcionistas... Obrigada por me terem recebido, ensinado, e ajudado a crescer.

Ao laboratório de análises Inno, pela colaboração e disponibilidade no envio de resultados, sem os quais esta tese não teria sido possível.

Aos meus amigos Tó-Zé e Jorge, pela honra de ter crescido convosco.

À minha Gorda preferida, Patrícia Ramos pela partilha constante de vivências, amizade e apoio incondicional.

À Turma B, pelo orgulho que tenho em vocês e por fazerem de mim aquilo que sou hoje, grande parte da culpa é vossa!

Ao meu Amigão, pelo abraço incomparável e por me lembrar constantemente do melhor que tenho em mim.

À VETuna, como família que são, por me terem acolhido, ensinado, e por me ajudarem a crescer mesmo com os acordes errados e a voz desafinada. “Porque no peito dos desafinados também bate um coração”.

Aos meus pais, a quem dedico este projecto e aos quais estarei eternamente grata, por todos os sacrifícios que tornaram possível seguir o meu caminho sem impedimentos. Espero conseguir retribuir-vos sempre com orgulho.

Ao meu Mano, porque as pequenas batalhas ajudam-nos a crescer e a ganhar guerras maiores, juntos. Porque serás sempre o Mano.

Ao Tóquinhas. Por ter sido o meu melhor amigo, protector e protegido. Por me mostrar constantemente a simplicidade da amizade e do amor incondicional, e por me ter ensinado a amar da mesma forma.



## DOENÇA PANCREÁTICA CANINA – ESTUDO RETROSPECTIVO

### Resumo

A doença pancreática tem sido alvo de investigação, principalmente durante a última década, e de avanços significativos na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Relativamente à doença inflamatória, o diagnóstico baseia-se maioritariamente na medição da concentração de lipase pancreática canina (cPL) e imagem ecográfica compatível. No presente estudo a ecografia, pela sua disponibilidade de resultados, assume uma maior importância no diagnóstico de pancreatite canina. O diagnóstico definitivo só pode ser efectuado por meio de histopatologia, raramente utilizado na prática clínica. O tratamento é essencialmente sintomático e o prognóstico é muito variável, dependendo sobretudo da resposta individual. Não foi possível encontrar nenhum parâmetro rotineiramente avaliado que pudesse ser usado como indicador de prognóstico, no presente estudo.

No que respeita à doença neoplásica, a forma exócrina da mesma mimetiza, em muitos aspectos, a inflamação pancreática e o seu diagnóstico e tratamento seguem os mesmos moldes da doença inflamatória. A doença neoplásica endócrina, este estudo abordando apenas insulinomas, apresenta um quadro clínico e diagnóstico completamente diferente do já referido, em que a disponibilidade de resultados necessários à sua confirmação permite um diagnóstico precoce e com elevado grau de confiança, podendo assim melhorar o prognóstico destes pacientes. A ecografia mostrou ser, mais uma vez, o exame de eleição na confirmação, quantificação e localização de lesões.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com aqueles relatados em estudos anteriores, em que não foi possível encontrar parâmetros indicativos de diagnóstico ou prognóstico. O recurso à ecografia permite não só a exclusão de diagnósticos diferenciais em quadros abdominais agudos, mas também a confirmação precoce de doença pancreática.

Palavras-chave: pâncreas, pancreatite, neoplasia, ecografia, diagnóstico, prognóstico, canina.



## **CANINE PANCREATIC DISEASE – RETROSPECTIVE STUDY**

### **Abstract**

Pancreatic disease has been investigated, essentially during the last decade, and some major improvements have been made regarding the understanding of the pathophysiologic mechanisms, diagnosis, treatment and prognosis.

In the inflammatory disease, the diagnosis is largely based in the measurement of the canine pancreatic lipase (cPL) and compatible ultrasound image. The current study shows the ultrasound as the most important diagnostic method because of the availability and quick results. The definitive diagnosis can only be made by histopathology, which is rarely performed in the general practice. The treatment for pancreatitis is essentially symptomatic and the prognosis is highly variable, depending mostly on the individual response. It was not possible, in this study, to identify any clinical finding as a prognostic or diagnostic indicator.

Regarding neoplastic disease, in many ways the exocrine form mimics pancreatic inflammation and its diagnosis and treatment follows the same described above. Pancreatic endocrine neoplasia, addressed only by insulinomas in this study, presents clinical features and diagnosis that are completely different from exocrine disease. The availability of the tests needed to confirm it allows an early diagnosis with a high degree of confidence, improving the animals' prognosis. The ultrasound proved to be, once again, the best method in the confirmation, quantification and localization of the pancreatic lesions.

The results of this study are in agreement with those made previously, and it was not possible to find any parameter that can be used as a diagnostic or prognostic indicator. The use of ultrasound enables not only the exclusion of differential diagnoses in an animal with acute abdomen, but also an early confirmation of pancreatic disease.

Key words: pancreas, pancreatitis, neoplasia, ultrasound, diagnosis, prognosis, dog



## ÍNDICE

Relatório de estágio.....	1
Revisão bibliográfica.....	3
I. Introdução.....	3
II. Desenvolvimento embrionário e anatomia.....	3
III. Fisiologia.....	4
IV. Doença Inflamatória.....	7
1. Introdução.....	7
2. Fisiopatologia.....	7
3. Epidemiologia.....	11
4. Etiologia.....	12
5. Diagnóstico.....	15
5.1. Apresentação clínica.....	16
5.2. Exame físico.....	17
5.3. Patologia clínica.....	17
5.3.1. Hemograma.....	17
5.3.2. Bioquímica sanguínea.....	18
5.3.3. Actividade sérica da amilase e lipase.....	19
5.3.4. Imunoreactividade à tripsina canina (cTLI).....	20
5.3.5. Imunorreactividade à lipase pancreática canina (cPLI).....	21
5.3.6. Outros testes alternativos.....	23
5.4. Imagiologia.....	25
5.4.1. Radiografia.....	26
5.4.2. Ecografia abdominal.....	26
5.4.3. Tomografia Computorizada (TC).....	30
5.5. Histopatologia.....	31
6. Prognóstico.....	33
7. Tratamento.....	35
7.1. Fluidoterapia.....	36
7.2. Nutrição.....	36
7.3. Analgesia.....	37
7.4. Anti-eméticos e protectores gástricos.....	38
7.5. Inibidores de proteases.....	38
7.6. Plasma.....	38
7.7. Antibióticos.....	38
7.8. Cirurgia.....	39
7.9. Anti-inflamatórios.....	39
7.10. Dopamina.....	40
7.11. Anti-oxidantes.....	40
7.12. Modulação de mediadores inflamatórios.....	40
V. Doença Neoplásica.....	41
1. Introdução.....	41
2. Fisiopatologia.....	41
3. Etiologia e Epidemiologia.....	41
4. Diagnóstico.....	42
4.1. Apresentação clínica e exame físico.....	42
4.2. Patologia clínica.....	42
4.3. Imagiologia.....	43
4.3.1. Radiografia.....	43
4.3.2. Ecografia.....	43
4.3.3. Tomografia Computorizada.....	44
4.4. Histopatologia.....	45
5. Prognóstico.....	45
6. Tratamento.....	45

Estudo de Casos.....	47
II. Material e métodos.....	47
III. Resultados.....	49
IV. Discussão.....	55
V. Conclusão.....	66
Bibliografia.....	67
Anexos .....	75

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Produtos da secreção do pâncreas exócrino (Adaptado de Steiner, 2008) .....	4
Figura 2 – Cascata de activação de proteases e fosfolipases pancreáticas (Adaptado de Williams, 2005) .....	6
Figura 3 – Alterações histopatológicas relacionadas com a forma aguda ou crónica de pancreatite (Adaptado de Newman et al., 2006) .....	32
Figura 4 – Imagem ecográfica do pâncreas e da zona peri-pancreática num dos casos de pancreatite. (Imagem cedida pelo departamento de imagiologia do HE-FMV) .....	51
Figura 5 – Imagem ecográfica do pâncreas e zona peri-pancreática num dos casos de neoplasia pancreática (insulinoma). (Imagem cedida pelo departamento de imagiologia do HE-FMV).....	52
Figura 6 - Imagem ecográfica do pâncreas e zona peri-pancreática num dos casos de neoplasia pancreática (insulinoma). (Imagem cedida pelo departamento de imagiologia do HE-FMV).....	53

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Importância das enzimas na fisiopatologia da pancreatite (Watson, 2004; Williams, 2005; Steiner, 2010; Steiner, 2008) .....	8
Tabela 2 - Sinais clínicos mais comuns em casos de pancreatite canina aguda (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a ).....	16
Tabela 3 - Alterações bioquímicas mais frequentes em cães com pancreatite aguda (Hess et al., 1998).....	18
Tabela 4 – Alterações radiográficas abdominais (Hess et al., 1998; Ruaux, 2003; Watson, 2004; Williams, 2005; Steiner, 2010; Frank, 2012).....	26
Tabela 5 – Alterações ecográficas de pacientes com pancreatite aguda (Hess et al., 1998; Nyland et al., 2002; Ruaux, 2003; Kealy et al., 2011; Frank, 2012).....	27
Tabela 6 – Sinais clínicos dos casos de pancreatite .....	49
Tabela 7 – Alterações ecográficas dos casos de inflamação e neoplasia .....	52
Tabela 8 – Tratamento dos animais hospitalizados suspeitos de pancreatite .....	54
Tabela 9 - Critérios utilizados para quantificação de sistemas de órgãos afectados (Adaptado de Ruaux & Atwell, 1998) .....	75
Tabela 10 - Mortalidade geral de acordo com o número de sistemas de órgãos afectados (Adaptado de Ruaux & Atwell, 1998) .....	75
Tabela 11 - Prognóstico e tratamento de pacientes com pancreatite de acordo com um índice de órgãos prévios desenvolvido por Ruaux e Atwell (1998) (Adaptado de Ruaux, 2000) .....	76
Tabela 12 - Critérios usados inicialmente como parte do índice de gravidade (Adptado de Mansfield et al., 2008).....	77
Tabela 13 – Distribuição dos casos de pancreatite por raça, idade e sexo (N=9) .....	79
Tabela 14 - Distribuição dos casos de neoplasia por raça, idade e sexo (N=4) .....	79
Tabela 15 – Análises hematológicas e bioquímicas dos casos de pancreatite.....	80
Tabela 16 - Análises hematológicas e bioquímicas dos casos de neoplasia pancreática.....	81
Tabela 17 – Valores de p de acordo com a análise estatística de associação de diferentes parâmetros pelo teste exacto de Fisher .....	82
Tabela 18 - Valores de p de acordo com a análise estatística de associação entre apresentação e tipo de evolução pelo teste exacto de Fisher .....	83
Tabela 19 - Análise estatística de associação entre apresentação clínica e diagnóstico pelo teste exacto de Fisher.....	83
Tabela 20 - Análise estatística de associação entre alterações ecográficas e intervalo de cPL pelo teste exacto de Fisher.....	84
Tabela 21 - Análise estatística de associação entre apresentação clínica e alterações ecográficas pelo teste exacto de Fisher.....	84
Tabela 22 - Análise estatística de associação entre o tratamento dos animais hospitalizados e o tipo de evolução pelo teste exacto de Fisher .....	85
Tabela 23 – Análise estatística de correlação entre parâmetros hematológicos e bioquímicos pelo coeficiente de correlação de Spearman .....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides  
ALT – Alanina aminotransaminase  
APP – Proteínas de fase aguda (*Acute Phase Proteins*)  
AST – Aspartato aminotransferase  
CID – Coagulação intravascular disseminada  
cPL – Lipase pancreática canina (*Canine Pancreatic Lipase*)  
cPLI – Imunoreactividade à lipase pancreática canina (*Canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity*)  
C-RP – Proteína C reactiva (*C-reactive protein*)  
cTLI – Imunoreactividade à tripsina canina (*Canine Trypsin-like Immunoreactivity*)  
DKA – Diabetes cetoacidótica (*Diabetic ketoacidosis*)  
DM – Diabetes Mellitus  
DM – Diabetes mellitus  
ELISA – Ensaio imuno-enzimático (*Enzyme-linked immunosorbent assay*)  
FAS – Fosfatase alcalina sérica  
HAC – Hiperadrenocorticism  
IPE – Insuficiência pancreática exócrina  
L – litro  
mg – miligrama  
MH – Medicina Humana  
MV – Médico Veterinário  
NE – Nutrição entérica  
NP – Nutrição parentérica  
PAAF – Punção aspirativa por agulha fina  
PFC – Plasma fresco congelado  
PSTI – Inibidor secretório de tripsina pancreática (*Pancreatic secretory trypsin inhibitor*)  
SIBO – síndrome de sobre-crescimento bacteriano intestinal (*Small intestinal bacterial overgrowth syndrome*)  
SRIS – Síndrome de resposta inflamatória sistémica  
TAP – Péptido de activação do tripsinogénio (*Trypsinogen activation peptide*)  
TC – Tomografia Computorizada  
TNF- $\alpha$  - Factor de necrose tumoral-alfa (*Tumor necrosis factor-alpha*)  
UTCR – Rácio TAP-creatitina urinários (*Urinary TAP-Creatinin ratio*)  
 $\alpha_1$ -PI – Inibidor de protease alfa<sub>1</sub>  
 $\alpha_2$ -M – Macroglobulina  $\alpha_2$   
 $\mu$ g – micrograma

O estágio curricular, efectuado no 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, decorreu no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, entre 1 de Setembro de 2011 e 29 de Fevereiro de 2012, num total de 1384 horas totais, numa média de 53 horas por semana.

Durante este período, foram feitos turnos diários de 8 horas com rotatividade entre os serviços de medicina interna, imagiologia e cirurgia. Relativamente ao internamento, este serviço foi organizado em turnos de 24 horas, com rotatividade entre os estagiários.

No serviço de medicina interna, onde a autora permaneceu durante 3 meses, as actividades desenvolvidas focavam-se essencialmente na obtenção da história clínica, anamnese do paciente e realização de exame físico, bem como a administração de fármacos ou recolha de amostras de sangue, sob a orientação do Médico Veterinário (MV) presente. Sempre que possível, a aluna estagiária era chamada a discutir diagnósticos diferenciais, exames complementares de diagnóstico e tratamento, bem como a interpretação dos resultados. Era também função da autora auxiliar o Médico Veterinário em todos os actos médicos, nomeadamente na contenção de animais ou mesmo na realização de triagem de casos urgentes. Pelo facto da Co-orientadora da autora ser responsável pela realização diária de ecografias, o período destinado à medicina interna foi também dividido pela ultrassonografia. No serviço de imagiologia, com a duração de 1 mês, a aluna estagiária era responsável por auxiliar o Médico Veterinário em todos os procedimentos, desde a contenção de animais para radiografia, passando pelo posicionamento correcto dos mesmos, até à anestesia de animais para realização de radiografias ou Tomografias Computorizadas (TC). Nesta área, a autora era também chamada a interpretar as imagens, à luz do quadro clínico de cada animal.

Relativamente ao serviço de ecografia, como já referido anteriormente, a aluna foi chamada a participar em todas as fases do exame. Inicialmente pela tricotomia e contenção dos animais, e discussão do exame durante a realização do mesmo, e numa fase posterior também pela realização do exame ecográfico sob a orientação e supervisão da Médica Veterinária presente. A aluna pôde também efectuar procedimentos ecoguiados de abdominocentese e cistocentese e auxiliar a MV na recolha de biópsias e citologias ecoguiadas.

No serviço de cirurgia, com a duração de 2 meses, as actividades desenvolvidas foram de duas ordens diferentes: na cirurgia propriamente dita, e no acompanhamento de pós-operatório. Na área de cirurgia, a estudante participou na recepção dos animais, esclarecimento de dúvidas da parte dos proprietários e administração de medicação pré-anestésica. Seguidamente, a equipa de estagiários era responsável pela colocação do cateter endovenoso para administração de fármacos e fluidoterapia, cálculo das doses de

fármacos e administração dos mesmos, intubação endotraqueal e preparação do animal para a cirurgia (tricotomia e assépsia). Enquanto anestesista, a autora foi responsável pela monitorização dos sinais vitais do animal durante a cirurgia e no período peri-operatório. Aquando da função de ajudante de cirurgião, a aluna pôde auxiliar o MV durante as cirurgias, realizar na totalidade orquiectomias de cão e gato e ovário-histerectomias de gata. O preenchimento das notas de alta e prescrição de medicação pós cirúrgica eram também da responsabilidade dos estagiários, sempre sob a orientação do cirurgião. Foi também possível à aluna estagiária assistir e auxiliar os procedimentos de endoscopia digestiva, rinoscopia, vídeo-otoscopia e uretroscopia.

No acompanhamento de pós-operatório, as actividades realizadas focaram-se essencialmente na reavaliação cirúrgica dos animais, remoção de pontos e realização de diferentes tipos de penso, de acordo com as necessidades de cada paciente.

Relativamente ao serviço de internamento, onde foram realizados 20 turnos de 24 horas, a autora encontrava-se responsável pelo acompanhamento e monitorização dos animais internados, acompanhada por um MV e enfermeiro ou auxiliar rotativo. As actividades desenvolvidas foram diversas, desde a recepção de animais e preparação dos mesmos para a hospitalização, preparação e administração de fármacos de acordo com os horários estabelecidos pelo MV de serviço, limpeza, passeio e alimentação dos animais, e a entrega dos animais aos proprietários aquando a alta médica. No período nocturno, além das funções no internamento, a autora foi também chamada a auxiliar o MV na recepção e monitorização de urgências médicas ou cirúrgicas.

Durante o período de estágio, e num regime ocasional, foram feitas reuniões para discussão de casos clínicos e áreas específicas dentro da medicina interna entre a Co-orientadora e as respectivas estagiárias, bem como a realização de um *workshop* de intervenções cirúrgicas em cadáveres por parte da equipa de cirurgia.

### I. INTRODUÇÃO

A doença pancreática insere-se num quadro complexo e pouco compreendido, quer na Medicina Veterinária, quer na Medicina Humana. O facto de ser um órgão difícil de avaliar, torna-o num dos maiores desafios na clínica de pequenos animais.

Na última década tem havido um desenvolvimento marcado nesta área, não só na compreensão fisiológica e patológica relacionada ao pâncreas, mas também no desenvolvimento de meios de diagnósticos capazes de fornecer ao Médico Veterinário informações importantes e atempadas. Ainda assim, o diagnóstico mantém-se difícil, sendo maioritariamente encarado como um diagnóstico de exclusão, o que impossibilita a acção rápida e imediata no âmbito clínico; o tratamento é, maioritariamente, sintomático; e a capacidade de estabelecer o prognóstico ainda é limitada.

Apesar de todos os esforços no sentido de aumentar e melhorar o conhecimento neste campo, a pancreatite e a neoplasia pancreática permanecem áreas de constante evolução e investigação, principalmente na aplicação clínica e imediata, onde o número de variáveis a ter em consideração é muito mais elevado.

### II. DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E ANATOMIA

O pâncreas situa-se na zona cranial direita do abdómen e é constituído grosseiramente pelos lobos direitos e esquerdo, e o corpo que une os dois lobos.

O pâncreas desenvolve-se a partir do botão embrionário dorsal e ventral na zona que dará origem à porção mais cranial do duodeno. Com a primeira rotação do estômago, o botão ventral, que vai constituir principalmente o corpo do pâncreas, move-se dorsalmente e funde-se com o botão dorsal que dará origem à maior parte do órgão, incluindo lobo esquerdo e direito e uma parte do corpo (Hyttel, 2010). O ducto principal do botão ventral origina o ducto pancreático que abre juntamente com o ducto biliar na papila duodenal maior, enquanto o ducto do botão dorsal permanece nos cães e origina o ducto pancreático acessório que vai drenar na papila duodenal menor alguns centímetros distalmente à papila duodenal maior (Williams, 2005). Nos cães usualmente persistem os dois ductos pancreáticos; no entanto é possível que haja uma variação individual e que alguns animais tenham apenas o ducto pancreático acessório, que corresponde ao de maior diâmetro (Williams, 2005). Tanto a porção endócrina como exócrina tem a mesma origem, sendo que a porção endócrina, posteriormente denominada como ilhéus de Langerhans, forma-se a partir de aglomerados de células que perderam a ligação com o sistema exócrino (Hyttel, 2010).

Em termos anatómicos, o pâncreas está associado com o fígado, estômago e duodeno, em que o corpo se situa na curvatura da porção cranial do duodeno, o lobo direito adjacente ao duodeno e o lobo esquerdo em contacto com o baço (Steiner, 2008).

O suporte vascular é feito através de vasos que derivam das artérias celíaca e mesentérica cranial, enquanto a drenagem venosa é feita por meio de vasos que acabam por desembocar na veia porta em direcção ao fígado. Existe ainda um sistema vascular entre o tecido endócrino e exócrino que sugere a existência de uma comunicação constante, em que o sangue que deixa as ilhotas de Langerhans passa primeiro pelos capilares acinares, no qual poderá haver uma função reguladora endócrina sobre o pâncreas exócrino (Williams, 2005).

A inervação do tecido pancreático não é feita por nervos extrínsecos bem definidos. Há então uma rede pouco definida constituída por fibras nervosas com e sem mielina e troncos nervosos, intrínsecos ao órgão ou cuja origem é o nervo Vago, e simultaneamente os nervos esplâncnicos cujo trajecto é o mesmo das artérias celíaca e mesentérica cranial até entrarem no pâncreas. (Williams, 2005)

### III. FISILOGIA

O pâncreas é então um órgão constituído por dois lobos e um corpo, que por sua vez são constituídos por lóbulos, nos quais existem dois tipos de grupos celulares: endócrino, constituído pelos ilhéus de Langerhans cuja função é produzir mediadores hormonais, que representam 1 a 2% do parênquima pancreático (Williams, 2005); e exócrino responsável pela secreção de enzimas digestivas e zimogénios (Figura 1) que são indispensáveis na digestão nutrientes como proteínas, amido e triglicéridos (Herdt, 2007), bem como outros componentes nomeadamente factor intrínseco (crucial na absorção de cobalamina), co-lipase (necessária para reverter a inibição duodenal da lipase pancreática pelos sais biliares), inibidores de tripsina, factores anti-bacterianos e provavelmente alguns factores tróficos que se pensa afectarem a actividade dos enterócitos (Williams, 2005; Steiner, 2008).

Figura 1 - Produtos da secreção do pâncreas exócrino (Adaptado de Steiner, 2008)

Produtos enzimáticos activos	Produtos enzimáticos não activos (zimogénios)	Outros produtos
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Lipase</li> <li>•Amilase</li> <li>•Carboxylesterase</li> <li>•Desoxirribonuclease</li> <li>•Ribonuclease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tripsinogénio</li> <li>•Quimotripsinogénio</li> <li>•Proelastase</li> <li>•Profosfolipase A</li> <li>•Calicreínogénio</li> <li>•Procarboxipeptidase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Água</li> <li>•Bicarbonato</li> <li>•Procolipase</li> <li>•Factor intrínseco</li> <li>•Factores antibióticos</li> <li>•Inibidor secretório de tripsina pancreática (PSTI)</li> <li>•Factor trófico para o tecido intestinal</li> </ul>

O pâncreas exócrino é, em termos funcionais, em tudo igual a uma glândula acinar típica onde os terminais, os ácinos, estão ligados por um sistema de ductos (Herdt, 2007; Steiner, 2008). As células acinares são responsáveis pela produção e armazenamento de enzimas e zimogénios. De uma forma geral, qualquer enzima que tenha a capacidade e potencial de digerir componentes da membrana celular, como proteínas e fosfolípidos, é secretada sob a forma de zimogénio, enquanto enzimas que não têm essa característica são secretadas sob a forma activa (Herdt, 2007; Steiner, 2008). Posteriormente, são armazenadas em grânulos de zimogénio e lançadas nos ductos por meio de exocitose aquando da estimulação pancreática (Herdt, 2007; Steiner, 2008). Na junção entre os ácinos e os ductos existem umas células especializadas, as células centro-acinares, cuja função, juntamente com as células dos ductos, é a secreção de água e bicarbonato de sódio de modo a modificar a secreção acinar para um suco aquoso e com pH alcalino necessário à neutralização de ingesta proveniente do estômago (Williams, 2005; Herdt, 2007).

A secreção pancreática é mediada por estímulos variados e de origem diversa. Como principais mediadores destacam-se a acetilcolina, colecistoquinina e secretina. Apesar de haver uma predominância de receptores de colecistoquinina nas células acinares e receptores de secretina nas células centro-acinares e ductais, os dois transmissores pontenciam-se mutuamente e a estimulação máxima ocorre quando todos os receptores estão ocupados (Herdt, 2007). A acetilcolina é libertada com base em informação proveniente do sistema nervoso entérico - que consiste numa rede de corpos celulares e respectivos neurónios, localizados no tubo digestivo, permitindo uma regulação local, em comunicação com o sistema nervoso central, mas independente do mesmo - ou a partir de fibras nervosas parassimpáticas derivadas do nervo Vago (Herdt, 2007).

A estimulação vagal acontece em duas fases caracterizadas por estímulos diferentes: a fase cefálica, iniciada pela visão, cheiro e antecipação de alimento, e a fase gástrica, quando se dá a distensão do estômago pela presença de alimento. Existe então uma terceira fase, a fase intestinal, que corresponde à fase mais intensa de estimulação pancreática e se inicia com a distensão duodenal, havendo nesta fase estímulos endócrinos e neuronais (Herdt, 2007).

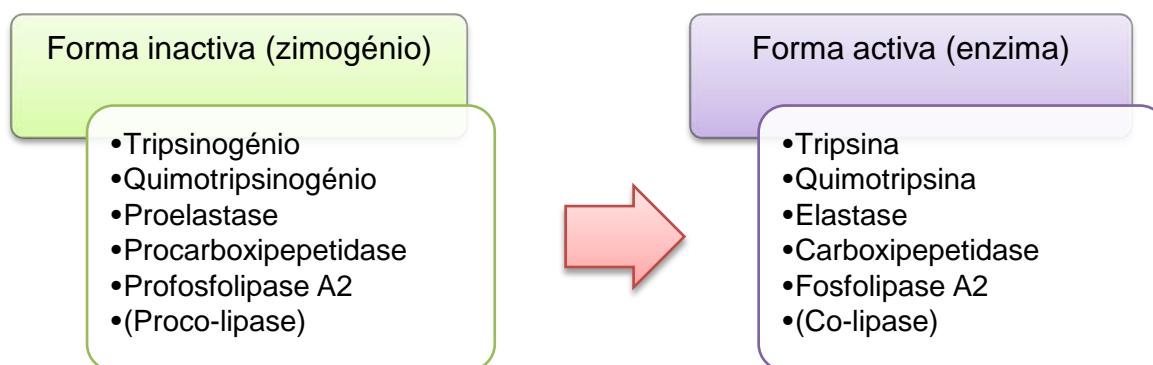
A componente neuronal é mediada pelo sistema nervoso entérico que liberta acetilcolina, reforçando e aumentando a estimulação vagal das duas fases anteriores. Por outro lado, a componente endócrina inicia-se com a estimulação química pelo conteúdo duodenal: péptidos e gorduras estimulam a libertação de colecistoquinina pelas células endócrinas do duodeno (que irá estimular os ácinos), e o baixo pH faz com que haja libertação de secretina (responsável pela estimulação das células centro-acinares e ductais) de modo a elevar o pH duodenal para que as enzimas pancreáticas possam actuar (Williams, 2005; Herdt, 2007; Steiner, 2008). Conforme os mecanismos de digestão e neutralização são activados e

quando deixa de haver estímulos à secreção pancreática, esta volta para níveis basais muito baixos (Herdt, 2007).

Após iniciados os estímulos necessários à secreção pancreática, as enzimas e zimogénios são libertados nos ductos pancreáticos e conduzidos até ao duodeno onde ocorre a activação do tripsinogénio a tripsina por meio de uma enzima – a enteropeptidase - produzida pela bordadura em escova dos enterócitos (Williams, 2005; Steiner, 2008). A partir daí, há toda uma cascata de activação enzimática que tem como primeiro passo aquele descrito acima (Figura 2).

A par da função exócrina, o pâncreas tem também um importante papel endócrino, localizado em pequenas ilhas celulares dentro do parenquima pancreático, os ilhéus de Langerhans (Herdt, 2007). Estes ilhéus são constituídos por quatro tipos de células, com funções diferentes, sendo as mais numerosas as células beta que produzem insulina. Os outros tipos celulares compreendem as células alfa que produzem glucagina; células D que produzem somatostatina; e células F ou PP que produzem polipéptido pancreático (Herdt, 2007). As funções destas hormonas estão ligadas ao controlo do metabolismo e na homeostase da glucose.

Figura 2 – Cascata de activação de proteases e fosfolipases pancreáticas (Adaptado de Williams, 2005)



A insulina tem como principais funções a diminuição da concentração de glucose, ácidos gordos e aminoácidos no sangue, promovendo a sua conversão em moléculas que possam ser armazenadas nas células: glicogénio, triglicéridos e proteínas, respectivamente (Herdt, 2007). A regulação da secreção de insulina é feita maioritariamente através da concentração de glucose no sangue, por meio de um mecanismo de retroalimentação positivo (Herdt, 2007). A glucagina tem um papel fisiológico inverso ao da insulina, diminuindo a síntese de glicogénio e aumentando a glicogenólise e neoglicogénese, com o aumento da glicémia (Herdt, 2007). A somatostatina e o polipéptido pancreático têm como principal função a inibição da secreção de hormonas produzidas no pâncreas (Herdt, 2007).

## **IV. DOENÇA INFLAMATÓRIA**

### **1. Introdução**

A infiltração inflamatória do pâncreas é comumente denominada de pancreatite (Steiner, 2010) e o seu reconhecimento tem vindo a aumentar durante a última década. A pancreatite é a doença pancreática exócrina mais comum, e tem sido demonstrado que a pancreatite crónica poderá ser mais comum do que a forma aguda da mesma doença (Steiner, 2010). De facto, um estudo realizado por Newman, Steiner, Woosley, Williams e Barton (2006) confirmou maior percentagem de alterações histopatológicas associadas a pancreatite crónica, relativamente às alterações associadas com pancreatite aguda.

A classificação desta doença nos animais é um assunto controverso, e mesmo no campo da Medicina Humana tem sido feito um grande esforço no sentido de se encontrar uma classificação multidisciplinar da doença (Steiner, 2010), para que possa haver uma uniformização de linguagem e procedimentos.

De acordo com Watson (2004), Williams (2005) e Steiner (2010), os critérios utilizados na Medicina Humana poderão ser adaptados para a Medicina Veterinária e assim, a pancreatite aguda define-se pela inflamação do pâncreas com início súbito, sem alterações permanentes depois da recuperação; a pancreatite crónica está associada a um processo contínuo de inflamação que leva a fibrose e atrofia pancreática, podendo ser acompanhada de disfunção permanente do órgão. Clinicamente não há meios de diferenciar as duas formas da doença e ambas podem estar associadas a complicações locais e sistémicas, ainda que a forma crónica da pancreatite seja tipicamente descrita como um processo mais ligeiro e com menos complicações (Steiner, 2010; Watson, 2004). A pancreatite crónica muitas vezes apresenta-se aos clínicos como um episódio de agudização grave depois de uma fase sub-clínica prolongada, em tudo semelhante a uma pancreatite aguda (Watson, 2004).

### **2. Fisiopatologia**

Segundo Steiner (2010), já foram desenvolvidos vários modelos experimentais de pancreatite em cães que compreendiam hiperestimulação pancreática, obstrução do ducto pancreático, isquémia, e injeção intraductal de biliar, ácidos gordos ou enzimas. No entanto, ainda se desconhece a relação causal destes factores no desenvolvimento de inflamação pancreática espontânea.

Actualmente, a hipótese de que a pancreatite é a consequência da auto-digestão do órgão, devido à activação precoce de zimogénios no interior das células acinares como a fase final comum, é a mais aceite (Simpson, 1993; Watson, 2004; Williams, 2005; Steiner, 2010).

A primeira alteração verificada na fisiologia normal do pâncreas como resposta a um estímulo nocivo é a diminuição da secreção pancreática com a formação de vacúolos

gigantes no citoplasma das células acinares (Williams, 2005;Steiner, 2010). Estes vacúolos representam a fusão de grânulos de zimogénio com lisossomas levando à diminuição do pH dentro dos vacúolos gigantes, factores que contribuem para a activação do tripsinogénio e anulação da actividade do inibidor secretório de tripsina pancreática (PSTI) em pH ácido (Williams, 2005; Steiner, 2010).

No seguimento da activação do tripsinogénio em tripsina, é iniciada a cascata de activação enzimática (Figura 2) no interior do órgão, bem como a respectiva lesão tecidual e efeitos sistémicos. Algumas das enzimas activas têm uma acção nociva no órgão e estruturas envolventes e estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 – Importância das enzimas na fisiopatologia da pancreatite (Watson, 2004; Williams, 2005; Steiner, 2008; Steiner, 2010)

Enzima	Acção fisiopatológica
Tripsina	Activação de outras proteases Coagulação e fibrinólise (coagulação intravascular disseminada)
Fosfolipase A2	Hidrólise da membrana celular fosfolipídica Lise do surfactante pulmonar Desmielinização (necrose celular e libertação de substâncias tóxicas que levam a stress respiratório e sinais neurológicos de encefalopatia pancreática)
Elastase	Lise da elastina da parede dos vasos sanguíneos (hemorragia, edema, stress respiratório)
Quimotripsina	Activação de oxidase com produção de radicais livres do oxigénio
Caliceína	Produção de quinina
Quinina	Vasodilatação, edema pancreático (hipotensão, choque)
Complemento	Lesão da membrana celular, agregação leucocitária (inflamação local)
Lipase pancreática	Hidrólise das gorduras (necrose da gordura local, hipocalcémia)

Além dos danos locais causados pelas enzimas pancreáticas, tem sido sugerido que a libertação de mediadores de inflamação e radicais livres na circulação sistémica em resposta à lesão pancreática assume um papel importante no desenvolvimento de complicações sistémicas (Ruaux, 2000; Holm, Chan & Rozanski, 2003; Williams, 2005; Steiner, 2010), bem como a capacidade das proteases livres de activar as cascatas de quinina, coagulação, fibrinólise e complemento (Williams, 2005; Steiner, 2010).

De facto, Ruaux e Atwell (1999) estudaram a gravidade da pancreatite em relação a alguns indicadores locais, e consequências sistémicas de proteases em circulação. Neste estudo sugere que a circulação de proteases sistémicas tem um efeito menor na progressão e gravidade da doença espontânea em cães, e que mais atenção deveria ser dada a mediadores de inflamação como causa e factores de perpetuação de complicações sistémicas

As complicações locais mais descritas incluem necrose pancreática, pseudo-quistos e abscessos pancreáticos, enquanto que as complicações sistêmicas mais encontradas são os desequilíbrios electrolíticos e ácido-base, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência renal aguda, insuficiência pulmonar, miocardite, sinais neurológicos descritos como encefalopatia pancreática, e falência multiorgânica (Holm et al., 2003; Williams, 2005; Steiner, 2010). A gravidade da doença e o prognóstico são determinados com base na presença ou ausência deste tipo de complicações (Steiner, 2008), cujo tema será abordado mais adiante.

De acordo com Williams (2005), as sequelas verificadas pela pancreatite podem também dividir-se entre a forma aguda e crónica da doença:

- Pancreatite aguda:
  - Desidratação
  - Acidose metabólica
  - Azotémia pré-renal
  - Alterações electrolíticas:
    - Hipocaliémia (mais importante)
    - Hiponatrémia
    - Hipoclorémia
    - Hipocalcémia e hipomagnesiémia (normalmente sem significado clínico)
  - Envolvimento hepático
  - SRIS
  - Hipotensão sistémica
  - ARDS
  - Arritmias cardíacas
  - Coagulopatias
  - CID
  - Abscessos pancreáticos
  - Pseudo-quistos pancreáticos
- Pancreatite Crónica
  - IPE (90% de perda de enzimas)
  - DM (80% de perda de células-β)
  - Obstrução biliar crónica
  - Potencial transformação neoplásica
  - Abscessos pancreáticos
  - Pseudo-quistos pancreáticos

Ruaux (2000) descreve a existência, em medicina humana, de um padrão característico de insuficiência sequencial de órgãos, independentemente da terapia instituída, cuja denominação é de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS) e pode verificar-se em qualquer doença grave com marcada activação inflamatória sistémica, tal como a pancreatite grave. A resposta inflamatória gerada leva à lesão endotelial, com aumento da permeabilidade vascular e edema pulmonar e conseqüente compromisso das trocas gasosas a este nível; a exposição da membrana de colagénio do endotélio vascular desencadeia a via extrínseca da coagulação e pode dar origem a CID e coagulopatia de consumo, com o início de processos embólicos que potenciam a hipoxia geral (Ruaux, 2000). Apesar disto, um estudo de Mansfield, James e Robertson (2008) não encontrou relação nenhuma entre a sobrevivência dos animais e o desenvolvimento de doença trombo-embólica ou SRIS.

#### Mecanismos de defesa do hospedeiro

Apesar do pâncreas ser responsável pela produção de enzimas capazes de digerir o próprio órgão, esta não é uma situação normal num animal saudável, graças a um conjunto de mecanismos de defesa contra a autodigestão que consistem em (Williams, 2005; Steiner, 2010):

- a) As enzimas potencialmente perigosas são produzidas e libertadas sob a forma de zimogénios inactivos.
- b) Armazenamento de zimogénios em grânulos, resguardados de enzimas lisossomais capazes de os activar.
- c) Inibição da activação de zimogénios no interior dos grânulos devido ao pH
- d) Ainda que a tripsina tenha capacidade de hidrolizar outras moléculas de tripsina, a síntese, transporte e armazenamento de PSTI, em conjunto com os zimogénios, tem a função de inibir grandes quantidades de tripsina de iniciar a cascata de activação enzimática em pH favorável.
- e) Existência de um fluxo unidireccional do suco pancreático no interior do ducto pancreático, impedindo que enzimas já activas contactem com os ácinos.
- f) Presença de inibidores de proteases no plasma, como o inibidor de protease alfa<sub>1</sub> ( $\alpha_1$ -PI) e macroglobulinas alfa<sub>2</sub> ( $\alpha_2$ -M) que se ligam às moléculas de tripsina para serem removidas pelo sistema reticulo-endotelial.

Se, por alguma razão, estes mecanismos de protecção tiverem sido ultrapassados, existirá uma activação precoce de tripsina no interior do órgão, com a conseqüente cascata de activação enzimática e lesão das células acinares.

Mansfield, Anderson. e O'Hara, (2012) propuseram recentemente uma hipótese alternativa à cascata de activação enzimática no interior do pâncreas como a etapa mais importante no desenvolvimento de pancreatite. A hipótese pressupõe uma inflamação inicial na gordura

abdominal, que se estenderia localmente até ao pâncreas, em que as adipocinas teriam um papel fundamental no processo de inflamação pancreática. Clinicamente seria impossível de distinguir as duas formas e a validade desta teoria, bem como a sua aplicação prática, permanecem ainda por avaliar.

### 3. Epidemiologia

A real prevalência de pancreatite em cães é desconhecida, ainda que seja aceite que esta doença é relativamente comum, e cada vez mais reconhecida. A incapacidade de obter um valor exacto prende-se essencialmente ao facto dos sinais clínicos serem muito pouco específicos, à inexistência de um teste de diagnóstico ideal, e à falta de evidência da correlação entre características histopatológicas e a apresentação clínica.

Trivedi et al. (2011) relataram recentemente uma percentagem de animais com evidência histopatológica de pancreatite em 90% dos pâncreas analisados, em que 81% as alterações eram consideradas leves, e as restantes moderadas a graves. Noutro estudo (Newman et al., 2006), apenas 8 de 101 animais não exibiam alterações histopatológicas.

No estudo de Newman et al. (2004) foi encontrada evidência histológica de pancreatite em 64,4% dos animais sujeitos a necrópsia, enquanto que Newman et al. (2006) reportam 91,8% de alterações histopatológicas, 84,6% das quais reflectiam hiperplasia nodular. De facto, Newman, Steiner, Woosley, Barton e Williams (2005) encontraram uma percentagem semelhante de lesões compatíveis com hiperplasia nodular, em que esta se deve provavelmente a alterações relacionadas com a idade e não com doença pancreática prévia ou actual. Num estudo mais recente (Trivedi et al., 2011) em cães sujeitos a eutanásia, 90% dos animais tinham lesões histológicas compatíveis com pancreatite, ficando ainda por determinar a relevância clínica das lesões identificadas microscopicamente.

No caso de pacientes caninos, aceitava-se que a forma aguda era mais frequente que a forma crónica da doença, mas com o desenvolvimento de testes de diagnóstico mais fiáveis e com o aumento do índice de suspeição para a pancreatite, a pancreatite crónica tem sido cada vez mais detectada. De facto, Newman et al. (2004), relatam no seu estudo que os perfis histopatológicos mais comuns (em 64,7% dos animais) eram característicos de pancreatite crónica, sugerindo que a forma crónica da doença terá uma prevalência mais elevada do que esperado até então. Watson et al. (2007) relatam uma prevalência de 34% da forma crónica da doença.

O problema que se põe na utilização da histopatologia como *gold standard* reside na ausência de estudos que mostrem uma correlação entre alterações histológicas e importância clínica.

Relativamente à distribuição dos cães com pancreatite em relação ao sexo e à idade não tem havido uma consistência de dados que permita aos investigadores encontrar uma

tendência relevante; no entanto, tem sido mais comumente descrito em animais de idade média a avançada.

As raças mais frequentemente afectadas pela pancreatite variam conforme a localização geográfica do estudo, ainda que os Schnauzers miniatura tenham sido os mais reportados. Steiner (2010), relata um estudo feito pela Universidade de Illinois em que as raças mais representadas eram Schnauzers miniatura, Pastor de Shetland, Yorkshire Terrier, Caniche miniatura e Bichon Frise. No que diz respeito à pancreatite crónica, o estudo de Watson et al. (2007) encontrou como raças sobre-representadas os Cavalier King Charles Spaniels, Collies, Boxers e Cocker Spaniels.

#### **4. Etiologia**

A causa para que sejam iniciados os mecanismos de inflamação pancreática é, na maior parte das vezes, desconhecida. Ainda assim, têm sido descritos alguns factores de risco associados com a ocorrência de pancreatite em animais de companhia:

- Obesidade e factores alimentares.

Tem sido aceite a ideia de que os animais obesos têm maior risco de desenvolver pancreatite, confirmado por um estudo de Hess, Kass, Shofer, Van Winkle e Washabau (1999)

Num estudo de 2008 (Lem, Fosgate, Norby & Steiner, 2008) a probabilidade de um cão vir a ter pancreatite aumenta quando há história de lapso alimentar, não necessariamente associada à ingestão de gordura. A ingestão de dietas ricas em gordura tem sido associada com o risco de pancreatite, ainda que essa hipótese não tenha evidência científica. Com efeito, um estudo recente (James, Mansfield, Steiner, Williams & Robertson, 2009) provou que não havia efeitos significativos relativamente aos testes de imunoreactividade à tripsina canina (cTLI) ou imunorreactividade à lipase pancreática canina (cPLI) em cães alimentados com dietas de diferentes teores de gordura, sugerindo que a associação entre pancreatite e ingestão de dietas ricas em gordura poderá não ser tão linear.

- Hiperlipidémia

Ainda que não haja total esclarecimento sobre o papel da hiperlipidémia como factor de risco ou como consequência de pancreatite em cães, os animais com pancreatite muitas vezes exibem amostras sanguíneas com uma aparência grosseira de hiperlipidémia (Steiner, 2010).

Uma das poucas raças onde a concentração de lipidos no sangue tem sido estudada, principalmente em associação com a pancreatite, são os Shnauzer miniatura (Xenoulis, Suchodolski, Levinski, & Steiner, 2007; Xenoulis, Suchodolski, Ruaux & Steiner, 2010; Xenoulis, Levinski, Suchodolski & Steiner, 2011a), em que foi

comprovado que concentrações elevadas de lipídios no sangue são um factor de risco para o desenvolvimento de pancreatite nesta raça (Xenoulis e tal., 2010)

A hipertrigliceridémia está descrita comumente em cães com pancreatite aguda, e pensa-se que poderá ser devido à necrose da gordura. A alta prevalência de pancreatite em Schnauzers miniatura poderá estar relacionada com hipertrigliceridémia idiopática verificada nesta raça (Williams, 2005; Xenoulis, Levinski, Suchodolski & Steiner, 2011b).

- Hipercalcémia

A hipercalcémia iatrogénica raramente provoca pancreatite (Steiner, 2010). Pela frequência desta alteração em animais com pancreatite, fica ainda por determinar se é uma causa ou consequência da inflamação pancreática.

- Hereditariedade

Há maior probabilidade de pancreatite em Schnauzers miniatura e Yorkshire Terrier do que em cães de outras raças (Lem et al., 2008).

Há a sugestão de que os Schnauzers miniatura estão predispostos para a pancreatite, mas sem evidência científica da verdadeira etiologia (Bishop, Xenoulis, Levinski, Suchodolski & Steiner, 2008). Neste estudo foram encontradas, exclusivamente nos Schnauzers miniatura, três mutações no gene que codifica o PSTI, o mesmo tipo de mutação implicado na pancreatite hereditária humana. Apesar de tudo, os autores sugerem que a pancreatite nesta raça será multifactorial e que a implicação destas mutações no desenvolvimento de pancreatite ainda não está totalmente compreendida.

- Fármacos e tóxicos

Em Medicina Humana têm sido descritos fármacos com associação à inflamação pancreática, nem sempre comprovada cientificamente. Alguns desses fármacos, descritos como mais utilizados em Medicina Veterinária incluem L-asparaginase, azatioprina, estrogénios, furosemida, brometo de potássio, salicilatos, sulfonamidas, tetraciclina, diuréticos tiazídicos, e alcalóides da vinca (Williams, 2005; Steiner, 2010).

Gaskill e Cribb (2000) relatam que a pancreatite poderá ser secundária à administração de brometo de potássio em combinação com o fenobarbital em animais epiléticos, e Steiner, Xenoulis, Anderson, Barr e Williams (2008b) confirmam o risco de pancreatite com estes dois fármacos, isoladamente ou em combinação.

Num estudo de Wright et al. (2009), o fármaco L-asparaginase em associação com a vincristina não foi conclusivamente associado a pancreatite clínica, ainda que tivesse causado variações na concentração de lipase pancreática canina (cPL), sugerindo algum grau de possível pancreatite subclínica.

Os fármacos da classe dos glucocorticoides têm tido um papel controverso, ainda que não haja evidência de que poderão causar pancreatite em cães (Steiner, 2010).

A lista de fármacos que poderão ter alguma influência no desenvolvimento de pancreatite em cães são uma extensão dos fármacos implicados em humanos, sem que haja prova absoluta do seu efeito. Ainda assim, o mais sensato será suspender todos os fármacos suspeitos em animais com pancreatite, com a exceção dos casos em que há uma indicação específica para o seu uso e na falta de um fármaco alternativo (Williams, 2005; Steiner, 2010).

Em associação com a pancreatite canina estão outros compostos como insecticidas contendo inibidores de colinesterase e agonistas colinérgicos, actuando provavelmente por hiper-estimulação (Williams, 2005), e a intoxicação por zinco (Mikszewski, Saunders & Hess, 2003)

- Doenças endócrinas

Têm sido implicadas algumas doenças endócrinas, as quais poderão aumentar o risco de pancreatite, ainda que o mecanismo exacto não seja conhecido: diabetes Mellitus (DM), hiperadrenocorticism (HAC) e hipotiroidismo são as mais comumente implicadas (Hess et al., 1999; Steiner, 2008). Num estudo de Mansfield, Jones e Spillman (2003), 50% dos animais com pancreatite tinham outras doenças concomitantes, 55% dos quais apresentavam ceto-acidose diabética (DKA) ou HAC; mais frequentemente em cães com a forma mais grave de pancreatite.

- Manipulação e trauma pancreático

A probabilidade de causar pancreatite que tenha relevância clínica por manipulação cirúrgica é baixa e pensa-se que seja devido à isquémia mais do que à manipulação do órgão em si (Steiner, 2010). Há outras situações que podem levar à isquémia pancreática como desidratação grave ou choque, e poderá ser essa a razão pela qual se observa muitas vezes pancreatite associada a insuficiência renal (Steiner, 2010).

O refluxo de suco duodenal para o interior dos ductos pancreáticos poderá ser também uma causa de pancreatite, apesar dos mecanismos de protecção, como um esfíncter constituído por músculo independente. Estes mecanismos poderão não ser suficientes em situações como vómito grave ou trauma não perfurante na cavidade abdominal que fazem aumentar a pressão no interior do duodeno (Steiner, 2010).

- Obstrução do ducto pancreático

A obstrução do ducto pancreático induzida experimentalmente leva a atrofia e fibrose do pâncreas, embora se verifique inflamação e edema quando há estimulação pancreática (Williams, 2005; Steiner, 2010). As causas de obstrução podem ser cálculo biliar, espasmo do esfíncter, edema do ducto pancreático ou parede do duodeno, neoplasias, parasitas, trauma e causa cirúrgica (Williams, 2005). Apesar de estar provado experimentalmente, um estudo de Newman et al. (2004) conclui, com

base na distribuição das lesões, que a obstrução do ducto pancreático não é uma causa importante de pancreatite espontânea no cão.

- Infecção, doenças concomitantes

Um estudo de Hess et al. (1999) mostrou que o risco de desenvolver pancreatite aguda fatal estava aumentado em animais que tinham tido doença gastrointestinal prévia, provavelmente por inflamação local.

A infecção bacteriana como causa de pancreatite tem sido reportada em humanos, mas não em pacientes caninos (Williams, 2005; Steiner, 2010). Na verdade, os casos relatados de envolvimento bacteriano foram em animais com abscessos pancreáticos.

Tem sido observada doença hepática em associação com pancreatite, e supõe-se que poderá ser resultado de compromisso vascular secundário a alterações na coagulação, acumulação de toxinas ou mesmo uma causa comum às duas doenças (Williams, 2005).

O desenvolvimento de pancreatite foi sugerido como potencial complicação da babesiose canina por alguns autores (Möhr, Lobetti & Van der Lugt, 2000).

## **5. Diagnóstico**

O diagnóstico de pancreatite em cães é um desafio, não só porque os sinais clínicos são vagos e inespecíficos, os testes de diagnóstico disponíveis não permitem um diagnóstico definitivo, mas também pela variabilidade da progressão da doença desde o estado sub-clínico até uma fase potencialmente fatal.

A suspeita clínica de pancreatite é, na maior parte das vezes, difícil de sustentar, porque a manifestação clínica da doença está muito dependente da forma como o cada paciente responde à inflamação pancreática e não propriamente à existência de inflamação ou respectiva gravidade (Mansfield et al., 2012). De facto, num estudo de Steiner et al. (2008a), 20 dos 22 animais com evidência macroscópica de pancreatite tinham sinais clínicos compatíveis com a doença, mas a doença não era suspeitada clinicamente, nem integrava as listas de diagnósticos diferenciais nos registos. Estes dados vêm confirmar a ideia de que a pancreatite é uma doença sub-diagnosticada e que o índice de suspeição terá que ser mais elevado no sentido de diagnosticar correctamente e atempadamente os casos de pancreatite. Relativamente à pancreatite crónica, o diagnóstico apresenta-se como um desafio ainda maior, não só pelos sinais clínicos pouco específicos, mas também pela baixa sensibilidade dos testes de diagnóstico disponíveis e ausência de confirmação histológica (Watson, Archer, Roulois, Scase & Herrtage, 2010a). Ainda assim, a pancreatite crónica tem significado clínico e muitas vezes surge na forma de episódios de agudização da doença (Watson et al., 2010a).

De uma forma geral, o teste diagnóstico ideal tem como características: sensibilidade e especificidade elevada, praticabilidade, que não seja invasivo e seja rápido de efectuar e de

obter resultados (Mix & Jones, 2006). Estas propriedades são particularmente importantes quando há a necessidade de abordar com celeridade pacientes em estado crítico.

O maior obstáculo para a validação e avaliação do desempenho de testes de diagnóstico é a falta de um *gold standard* viável e com aplicação clínica. A histopatologia tem sido encarada como o único meio de diagnóstico definitivo de pancreatite, mas a sua execução e interpretação são problemáticas. Assim, o diagnóstico de pancreatite em cães assenta sobretudo na conjugação de sinais clínicos, e resultados de um conjunto de testes de diagnóstico, com ou sem confirmação histopatológica (Dossin, 2011).

### 5.1. Apresentação clínica

A apresentação clínica de animais com pancreatite é muito variável e inespecífica (Tabela 2), dependendo sobretudo da gravidade da doença.

Os factores associados no início do quadro clínico incluem os efeitos locais devido à lesão causada pelas enzimas pancreáticas (Hess, Saunders, Van Winkle, Shofer & Washabau, 1998) ou mesmo casos mais extremos de choque e colapso devido à forte resposta inflamatória sistémica (Ruau, 2000; Watson, 2004; Williams, 2005; Steiner, 2006).

Num estudo realizado em 2011 (Trivedi et al., 2011) apenas 65% dos cães cujo cPL estava acima do

limiar de diagnóstico ( $>400\mu\text{g/L}$ ) tinham sinais compatíveis com pancreatite (anorexia, vômito, perda de peso), mostrando mais uma vez que a apresentação clínica é pouco específica, e comum a muitas outras doenças.

Há ainda pouca documentação acerca dos sinais clínicos de cães com pancreatite leve ou crónica, até porque nesses casos a doença pode nunca chegar a ser clinicamente relevante. Contudo, acredita-se que seguirão o mesmo padrão de alta variabilidade e pouca especificidade (Williams, 2005; Steiner, 2010). Watson et al. (2010a), num estudo em cães com pancreatite crónica, relata história de sinais gastrointestinais leves e intermitentes, icterícia pós-hepática, polifagia e perda de peso. Será importante referir que, no caso da pancreatite crónica, os sinais clínicos estão, muitas vezes, relacionados com as sequelas (como insuficiência pancreática exócrina (IPE), DM ou obstrução do ducto biliar). O estudo de Watson et al. (2010a) relata que, à semelhança dos humanos, os animais com pancreatite crónica já têm um grande grau de destruição de parenquima pancreático quando sofrem o primeiro episódio agudo da doença.

Tabela 2 - Sinais clínicos mais comuns em casos de pancreatite canina aguda (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a)

Sinais	Casos
Anorexia	59,1 a 91%
Vômito	81,8 a 90%
Fraqueza	79%
Diarreia	33 a 36,4%
Perda de peso	11%
Dor abdominal	45,4 a 58%
Desidratação	97%

## **5.2. Exame físico**

No exame físico, para além dos sinais clínicos já descritos anteriormente, as observações mais comuns devem-se não só às perdas de fluidos e desequilíbrios ácido-base, mas também a um conjunto de outras complicações associadas a falência multi-orgânica (Ruau, 2000). A dor abdominal, referida como um sinal-chave na pancreatite humana, apenas estava presente em 58% dos cães no estudo de Hess et al. (1998). Outro estudo recente (Trivedi et al., 2011) descreve que apenas 35% dos animais com cPL acima de 400µg/L apresentavam dor abdominal. A manifestação mais tipicamente descrita é a de “oração muçulmana”, em que os cães se apresentam com os membros anteriores estendidos, o esterno em contacto com o chão e os membros posteriores elevados (Steiner, 2010). Steiner (2010) acredita que a baixa prevalência de dor abdominal na pancreatite canina não se deve à verdadeira ausência da mesma, mas sim à incapacidade dos Médicos Veterinários a reconhecerem e que este sinal provavelmente está presente com maior frequência do que a estimada. Por vezes é palpável uma massa no abdómen cranial (Williams, 2005; Steiner, 2010).

Segundo o estudo Hess et al. (1998), 97% dos cães com pancreatite aguda fatal tinham desidratação moderada a grave. Adicionalmente ao estado de desidratação 26% estavam ictericos, 32% febris e 58% apresentavam sinais de dor abdominal, 43% dos animais tinham excesso de peso ou eram obesos. Outras alterações incluíam hipotermia (7%), sopro cardíaco (20%), petéquias, equimoses, epistaxis e hematomas (11%) e auscultação pulmonar alterada (11%).

A lista mais relevante de diagnósticos diferenciais em cães com este tipo de sinais de início agudo, nomeadamente vômito, compreende obstrução intestinal alta, por corpo estranho ou invaginação, urémia, hepatite aguda, gastrite aguda, piómetra, hipoadrenocorticism, e DKA (Watson, 2004).

## **5.3. Patologia clínica**

A utilização de testes sanguíneos no diagnóstico de doenças pancreáticas, nomeadamente a pancreatite, tem sofrido na última década um desenvolvimento acentuado, embora ainda permaneçam alguns pontos controversos. Nesta área, os parâmetros mais frequentemente utilizados, adicionalmente ao painel geral de Hemograma e análises Bioquímicas, são a actividade sérica da amilase e lipase, cPLI (e cPL), e TLI. Outros parâmetros menos usados serão também mencionados.

### **5.3.1. Hemograma**

Em relação ao hemograma, no estudo de Hess et al. (1998) os resultados foram muito variáveis e os autores consideraram que não tinha utilidade no diagnóstico de pancreatite aguda, porque as alterações observadas não eram consistentes. As alterações

hematológicas mais importantes verificadas no mesmo estudo incluíam leucocitose em 61,7% dos casos, neutrofilia com desvio à esquerda em 55,4% e apenas 3,3% de animais com leucopénia, sendo que na maioria dos casos (58,8%) foi detectada trombocitopénia.

A leucocitose é uma alteração comum em pacientes com pancreatite, e o hematócrito pode surgir aumentado devido à desidratação, podendo ser observada anemia depois da re-hidratação (Hess et al., 1998; Williams, 2005).

Watson et al. (2010a) relata que, na maior parte dos cães com pancreatite crónica, o hemograma não apresenta qualquer tipo de alteração.

Ainda que os resultados do hemograma não sejam úteis numa fase inicial para o diagnóstico de pancreatite, este teste deve ser efectuado em todos os animais suspeitos, pois permite uma avaliação do estado geral do paciente, bem como a identificação de doenças concomitantes, e facilita a tomada de decisões adequadas a cada paciente (Watson, 2004; Steiner, 2006).

### 5.3.2. Bioquímica sanguínea

Os exames bioquímicos, tal como os hematológicos, não trazem valor diagnóstico mas têm igualmente a importante função de permitir uma avaliação do estado geral de saúde do paciente.

Um estudo realizado em 70 cães com pancreatite aguda (Hess et al., 1998), os autores identificaram uma série de alterações nas análises bioquímicas (cujas alterações mais frequentes estão na Tabela 3).

A concentração de glucose no sangue tem uma grande variação, em que concentrações abaixo do normal pode dever-se ao facto dos animais estarem anoréticos ou a vomitar, sepsis, doenças hepáticas concomitantes ou diferenças no metabolismo relacionadas com a raça (Hess et al., 1998; Steiner, 2010); concentrações acima do normal poderão ter como causa o stress (mais importante em gatos que em cães) ou Diabetes Mellitus (Mix & Jones, 2006).

Poderá haver também hipocalcémia leve a moderada e pode dever-se à

hipoalbuminémia ou ao facto de haver deposição de sais de cálcio na gordura peri-pancreática secundariamente à pancreatite (Steiner, 2010), no entanto esta hipocalcémia raramente provoca sinais clínicos (Steiner, 2008).

Tabela 3 - Resultados bioquímicos mais frequentes em cães com pancreatite aguda (Hess et al., 1998)

Parâmetro	Alteração	Porcentagem (%)
Glucose	Normal	31,2
	Aumentada	29,7*
	Diminuída	39,1
Creatinina	Elevada	59
Ureia	Elevada	53,2
Sódio	Normal	73,1
Potássio	Normal	71,5
Cloro	Diminuído	81,3
Calcio	Normal	81,7
Fósforo	Aumentado	68,3
Albumina	Diminuída	50
PT	Diminuídas	45,3
FAS	Aumentado	79,3
ALT	Aumentado	61,4
Bilirrubina total	Aumentado	53,4
Colesterol	Aumentado	48

\*dos quais 63,2% com DM

O aumento da concentração das enzimas hepáticas é um reflexo da lesão hepatocelular provavelmente secundária a isquémia hepática ou mesmo por exposição a concentrações elevadas de produtos tóxicos com origem no pâncreas (Williams, 2005).

No caso de pancreatite crónica, as análises bioquímicas na maioria dos animais não apresentam alterações, à excepção da elevação das enzimas hepáticas e do colesterol (Watson et al., 2010a). De facto, um estudo conduzido por Watson, Roulois, Scase, Irvine e Herrtage, (2010b) mostra uma associação entre pancreatite crónica e hepatite reactiva, cujas principais alterações clínicas estão ligadas à elevação de enzimas hepáticas, havendo assim a possibilidade de diagnosticar erradamente animais com pancreatite crónica como tendo doença hepática primária.

Apesar de todas estas alterações hematológicas e bioquímicas, nenhuma delas é específica de pancreatite, e este tipo de análises tem utilidade sobretudo para excluir diagnósticos diferenciais e permitem avaliar o estado geral de saúde do paciente de modo a direccionar o diagnóstico, bem como o acompanhamento (Steiner, 2010).

### **5.3.3. Actividade sérica da amilase e lipase**

Os testes que detectam a actividade sérica da amilase e lipase não são capazes de diferenciar entre as enzimas produzidas no pâncreas e as produzidas noutros órgãos. De facto, Simpson, Simpson, Lake, Morton e Batt (1991) provaram que a actividade da amilase e lipase não se alteravam significativamente depois da pancreatectomia, sugerindo que estas enzimas têm várias origens além do pâncreas, falhando assim na respectiva especificidade.

Steiner (2006) defende que a medição da actividade da lipase será mais útil do que a medição da atividade da amilase, mas que a sua interpretação deverá ser cuidadosa e apenas considerar sugestivas de pancreatite elevações três a cinco vezes acima do limite superior do intervalo de referência.

A sensibilidade relatada para a amilase e lipase varia entre 7 e 62,1% (Hess et al., 1998; Mansfield & Jones, 2000b; Steiner et al., 2008a; Trivedi et al., 2011) e 13,6 e 73,3%, respectivamente; a especificidade da amilase e lipase é de 57,1 e 55,2%, respectivamente (Mansfield & Jones, 2000b).

No caso da pancreatite crónica, a sensibilidade para a amilase acima do valor de referência é de 67% e três vezes acima deste é de 14%; a sensibilidade para a lipase cima do valor de referência é de 44% e três vezes acima do mesmo é de 28% (Watson et al., 2010a).

Para além dos baixos valores de sensibilidade e especificidade, têm sido descritas inúmeras doenças e fármacos capazes de alterar a concentração da actividade sérica destas enzimas, tornando a sua interpretação complexa e pouco útil (Fittschen & Bellamy, 1984; Ruaux, 2003; Williams, 2005; Steiner, 2006;). Mansfield e Jones (2000a) afirmam que além de haver uma sobreposição significativa entre apresentação clínica e resultado do teste em

cães com pancreatite e outras doenças, não existe nenhuma garantia de que um cão com pancreatite vai apresentar lipase ou amilase elevadas, e vice-versa. Além disso, um estudo provou a existência de uma variação diária na actividade da amilase e lipase em animais saudáveis (Piccione, Giannetto, Fazio & Giudice, 2008).

Devido ao desenvolvimento recente de testes com melhor desempenho e valores mais elevados de sensibilidade e especificidades, estes testes só deverão ser usados numa fase muito inicial, e se os resultados se apresentarem mais rapidamente disponíveis que os dos outros testes mais específicos e sensíveis (Steiner, 2008).

Recentemente, um estudo por Ishioka, Hayakawa, Nakamura & Terashima (2011) investigou e avaliou a utilidade clínica de um teste rápido para quantificação da actividade da lipase sérica, e os resultados sugerem que a sua relação com os valores de cPL é bastante boa, e permitem obtenção de resultados de uma forma mais rápida. No entanto, a capacidade do teste para diferenciar e estratificar animais com e sem pancreatite (à semelhança do que acontece com os valores de cPL) não foi satisfatória, e os autores justificam a sua utilização como um teste preliminar de avaliação do pâncreas, em conjugação com parâmetros renais e hepáticos numa abordagem imediata. Mais estudos serão necessários para avaliar e compreender a verdadeira utilidade clínica deste teste.

#### **5.3.4. Imunoreactividade à tripsina canina (cTLI)**

O TLI é um ensaio imunológico que mede essencialmente a concentração de tripsinogénio pancreático no sangue, mas também detecta as moléculas de tripsina livres e algumas complexadas com inibidores de protease (Steiner, 2008). Em animais saudáveis, espera-se que uma pequena quantidade de tripsinogénio esteja presente no espaço vascular, mas que não haja nenhuma molécula de tripsina em circulação (Steiner, 2006).

Em casos experimentais de pancreatite canina, é detectada uma elevação brusca do TLI muito cedo com uma descida rápida do mesmo (Simpson, Batt, McLean & Morton, 1989), o que torna a sua utilização problemática, pois o tempo entre o início dos sintomas e a chegada do animal ao clínico não pode ser controlada, podendo já ter ultrapassado esse intervalo de tempo útil.

A sensibilidade do TLI para o diagnóstico de pancreatite está descrita em vários artigos, com variações desde 29% a 46,7% (Ruaux & Atwell, 1999; Mansfield & Jones, 2000a; Mansfield & Jones, 2000b; Steiner, Broussard, Mansfield, Gumminger & Williams, 2001; Steiner et al., 2008a; Trivedi et al., 2011). Ainda que variável, de acordo com a gravidade da doença ou tipo de estudo, a sensibilidade é baixa. A especificidade determinada situa-se entre 65,4 e 91% (Ruaux & Atwell, 1999; Mansfield & Jones, 2000a; Mansfield & Jones, 2000b). Adicionalmente, os resultados do teste de cTLI não estão disponíveis rapidamente, e por isso a sua medição actualmente não é considerada útil no diagnóstico de pancreatite (Mix &

Jones, 2006), uma vez que os clínicos dispõem de outros testes mais sensíveis e específicos para o diagnóstico da doença.

No caso de pancreatite crónica, a sensibilidade descrita para o TLI é de 17% (Watson et al., 2010a).

### **5.3.5. Imunorreatividade à lipase pancreática canina (cPLI)**

O teste que quantifica a lipase pancreática é, tal como o cTLI, um teste imunológico que é capaz de detectar unicamente a lipase produzida pelo pâncreas, tornando-o num teste mais específico que aqueles descritos até então. Num estudo feito por Steiner, Berridge, Wojcieszyn e Williams (2002), apenas as células acinares pancreáticas eram marcadas pelo cPL, sem reacções cruzadas com lipase produzida noutros locais concluindo que o teste cPL é específico para a lipase produzida nas células acinares do pâncreas canino.

Ao longo dos últimos anos, este teste tem mostrado um bom desempenho clínico e uma mais-valia importante no diagnóstico de pancreatite canina. Inicialmente, o teste apenas estava disponível no laboratório onde foi desenvolvido, sediado na América, e sob a forma de um ensaio rádio-imunológico (Steiner & Williams, 2003). A crescente procura e validação de outras formas mais económicas e céleres de o efectuar tornaram possível o desenvolvimento de um ensaio imuno-enzimático (ELISA) (Steiner, Teague & Williams, 2003), e posteriormente uma versão comercial para aplicação em todo o mundo, denominado como “Spec cPL” (Huth, Relford, Steiner, Strong-Townsend & Williams, 2010), bem como um teste rápido sob a forma de um ELISA semi-quantitativo com o nome comercial de SNAP cPL (Beall, Cahill, Pigeon, Hanscom & Huth, 2011).

O Spec cPL foi validado por Huth et al. (2010), revelando boa precisão e ausência de intreferencia por lipidos, hemoglobina ou bilirrubina; o intervalo de referência determinado situa-se entre 0 e 216µg/L. No que se refere ao diagnóstico de pancreatite canina, resultados entre 200µg/L e 399µg/L são considerados sugestivos de pancreatite e o teste deve ser repetido duas a três semanas mais tarde se os sinais clínicos persistirem, e resultados acima de 400µg/L são muito consistentes com pancreatite (Steiner, 2008).

De acordo com um estudo (Trivedi et al., 2011) em que foram analisadas a correlação entre lipase, amilase, TLI e Spec cPL e alterações histológicas, o Spec cPL mostrou melhor coeficiente de relação com as alterações histológicas que qualquer um dos outros testes, sendo que a relação com as características relacionadas com a forma aguda da doença era maior do que a forma crónica. Estes dados são também suportados por Mansfield et al. (2012) e Steiner et al. (2008a), que demonstraram uma correlação positiva entre o Spec cPL e a inflamação do órgão determinada histologicamente.

Depois do desenvolvimento do Spec cPL, vários estudos têm sido feitos de modo a avaliar a sua performance no diagnóstico de pancreatite canina. Os estudos mais recentes relatam uma sensibilidade entre 43 a 72,7% quando usados valores acima de 200µg/L e entre 21 e

93% usando valores acima de 400µg/L (Steiner et al., 2008a; Trivedi et al., 2011; Mansfield et al., 2012). Os mesmos estudos afirmam que a sensibilidade é mais baixa em casos mais benignos da doença, avaliados histologicamente, e que esses poderão até nem ter relevância clínica, supondo que a sensibilidade do teste será maior para casos moderados a graves em que o teste assume uma importância muito maior. No que toca à especificidade, tem-se mostrado melhor que a sensibilidade, entre 80 e 95% com valores abaixo de 200µg/L e acima de 90 % com valores abaixo de 400µg/L (Carley et al., 2008; Neilson-Carley et al., 2011; Trivedi et al., 2011; Mansfield et al., 2012). Até à data, o estudo que poderá reflectir melhor a especificidade é aquele realizado por Neilson-Carley et al. (2011), com valores de 95% abaixo dos 200µg/L e 97,5% abaixo dos 400µg/L em cães sem evidência clínica ou histológica da doença. O teste não é influenciado pela presença de insuficiência renal (Steiner, Finco & Williams, 2010) ou pela administração de prednisona (Steiner et al., 2009), mas a sua concentração poderá estar aumentada em cães que estejam a fazer tratamento com fenobarbital, brometo de potássio ou a combinação dos dois (Steiner et al., 2008b).

A baixa sensibilidade reportada para o Spec cPL deve-se, muito provavelmente, ao facto de serem constantemente aplicados critérios muito rigorosos no que toca à classificação da pancreatite em termos histológicos, e é possível que sejam incluídos muitos animais clinicamente normais (Trivedi et al., 2011).

Relativamente à sensibilidade do cPLI em cães com pancreatite crónica, até à data o único estudo efectuado relata uma sensibilidade de 26% a 58% dependendo do valor utilizado (Watson et al., 2010a).

Num estudo multi-institucional conduzido por McCord et al. (2009), foi possível concluir que o Spec cPL acima de 400µg/L era melhor na discriminação de animais suspeitos de pancreatite que a medição de amilase ou lipase, e que não era provável que animais com Spec cPL abaixo de 200µg/L tivessem pancreatite aguda clinicamente significativa.

A conjugação destes factores leva à sugestão de que o Spec cPL é mais útil no diagnóstico de pancreatite aguda relativamente à pancreatite crónica, e em casos moderados a graves (Mansfield et al., 2012).

No que diz respeito ao teste rápido, SNAP cPL, este apresenta um resultado colorimétrico directamente proporcional à concentração de cPL no soro, e que deverá ser comparado com o pocilho de controlo cuja cor terá uma intensidade correspondente à concentração de 200µg/L, por este corresponder ao limite superior do intervalo de referência (Beall et al., 2011). Esse mesmo estudo, demonstraram que não havia interferência no resultado caso o soro contivesse bilirrubina, lípidos ou hemoglobina. Uma das grandes preocupações relativamente a este tipo de testes rápidos é o erro humano associado à sua leitura. Assim, Beall et al (2011) demonstraram uma concordância de 96 a 100% para amostras dentro do intervalo de referência, e 88 a 92% em amostras acima de 200µg/L entre o teste rápido (SNAP cPL) e aquele efectuado em laboratório (cPL). Puderam então concluir que o SNAP

cPL tem a grande vantagem de ser fácil de usar e com resultados em cerca de 10 minutos e que permite ao Médico Veterinário direccionar o seu plano de diagnóstico, estreitar diagnósticos diferenciais, e proceder a um tratamento precoce e específico melhorando assim a evolução da doença. Com efeito, um SNAP cPL positivo deverá ser confirmado pelo Spec cPL para se obter um resultado quantitativo.

Em 2006, Porterpan, Zoran e Steiner relataram que, num cão com pancreatite, a concentração de cPLI diminuiu com a remissão dos sintomas relacionados. Na tentativa de determinar o seu valor prognóstico, os valores de Spec cPL foram avaliados em relação à resolução da pancreatite, e num estudo de Prior et al. (2006) houve diminuição da concentração de lipase pancreática na maior parte dos animais com resolução de sintomas, ainda que num número pequeno de cães os valores nunca tenham atingido valores normais (<200µg/L).

### **5.3.6. Outros testes alternativos**

Para além dos parâmetros anteriormente descritos, têm sido sugeridos outros que teoricamente poderiam ter alguma utilidade no diagnóstico de pancreatite canina. Esses testes serão aqui brevemente discutidos.

#### Péptido de activação do tripsinogénio (TAP)

Em condições fisiológicas normais, como descrito anteriormente, o tripsinogénio apenas é convertido em tripsina no interior do lúmen intestinal, por clivagem da cadeia polipeptídica, com a consequente libertação de um pequeno péptido (TAP) a partir da molécula de tripsinogénio (Ruaux, 2003; Steiner, 2003; Steiner, 2010). Se houver activação do tripsinogénio ainda no parenquima pancreático o TAP entra em circulação e é possível medir a sua concentração no plasma e urina (Steiner, 2010).

De acordo com um estudo realizado por Mansfield e Jones (2000b) a sensibilidade e especificidade do TAP plasmático no diagnóstico de pancreatite foi de 53,3% e 75,9%, respectivamente, levando os autores a concluir que a medição deste parâmetro não era mais vantajoso que a medição da actividade da amilase e lipase. Com efeito, o TAP é relativamente lábil no plasma e urina, e o teste não se encontra rapidamente disponível para que possa ser recomendado como um bom teste de diagnóstico (Steiner, 2010).

Tem sido descrito a possível utilidade do rácio TAP-creatina urinários (UTCR) para o diagnóstico de pancreatite, com uma sensibilidade de 26,1% e especificidade de 100%, e uma boa relação com a gravidade da doença (Mansfield & Jones, 2000b). Mansfield e Jones (2000a) mostraram também a pouca utilidade do TAP plasmático e urinário, e UTCR no diagnóstico de pancreatite, principalmente pela sua incapacidade de detectar animais com pancreatite ligeira a moderada. No entanto, a elevação significativa existente nos animais

com a forma mais grave e fatal de pancreatite, levam os autores a considerar que este parâmetro poderá ser útil na previsão do prognóstico, depois de feito o diagnóstico.

#### Complexo Tripsina- $\alpha_1$ -PI

Durante a inflamação pancreática, a tripsina libertada para o espaço vascular é complexada com duas moléculas para depois ser eliminada, como já referido anteriormente. Seria de esperar que, com a fuga de tripsina para o espaço vascular e a respectiva formação destes complexos inibidores, a sua medição pudesse ajudar no diagnóstico e prognóstico de pancreatite (Steiner, 2003).

Na Medicina Humana, o complexo Tripsina-  $\alpha_1$ -PI tem sido estudado como indicador de diagnóstico e prognóstico, e estudado também em pacientes caninos por Suchodolski et al. (2001). Nesse estudo, os autores encontraram um aumento significativo da sua concentração em pacientes nos quais a doença foi induzida experimentalmente, e que havia um aumento, mas sem significado estatístico, em pacientes com pancreatite espontânea, revelando assim as características transitórias destes complexos na circulação e respectiva a falta de valor diagnóstico. Neste sentido, Steiner et al. (2008a) determinou a sensibilidade do complexo para o diagnóstico de pancreatite como 31,8%.

Foi também possível concluir que a concentração sérica destes complexos reflecte a gravidade da doença (Suchodolski et al., 2001) tornando-o um parâmetro que poderá ser usado para avaliação de prognóstico.

#### Proteína C reactiva (C-RP)

As proteínas C-RP fazem parte de um conjunto de proteínas denominadas de proteínas de fase aguda (APP), envolvidas numa resposta inflamatória não específica pouco tempo depois da lesão nos tecidos (Ceron, Eckersall & Martinez-Subiela, 2005). As APP têm várias funções, como regulação da resposta imunitária, inflamação, reparação e recuperação de tecidos lesados (Ceron et al., 2005).

As CRP estão aumentadas em várias doenças inflamatórias, incluindo pancreatite (Nakamura et al., 2008; Spillmann et al., 2002). O valor diagnóstico destas proteínas será duvidoso, uma vez que estão elevadas em muitos processos inflamatórios de diversas origens, mas possibilitam a detecção de doença sub-clínica (Ceron et al., 2005) mesmo quando os indicadores hematológicos mais comuns não o fizerem (Nakamura et al., 2008; Galezowski, Snead, Kidney & Jackson, 2010).

O estudo Carney, Ruaux, Suchodolski e Steiner (2011) aconselha o uso das CRP de modo diferente para cada indivíduo, e por comparação com valores do mesmo paciente, em que a diminuição da concentração de CRP sugere uma evolução favorável da doença. Neste sentido, Galezowski et al. (2010) concluem que a medição isolada das CRP inicialmente não tinha relação com o resultado final em pacientes com síndrome de abdómen agudo, mas

que a normalização ou diminuição progressiva das CRP estava relacionada com um resultado mais favorável. Assim, o aumento das CRP com uma terapia adequada deverá alertar o clínico para a possibilidade da existência de uma doença secundária ou concomitante que não está a ser tida em conta.

Vários autores sugerem que as CRP terão maior utilidade quando usados como uma forma de monitorizar a progressão ou resolução da pancreatite, ou como indicador de prognóstico (Spillmann et al., 2002; Holm, Rozanski, Freeman & Webster, 2004; Mix & Jones, 2006; Mansfield et al., 2008; Galezowski et al., 2010).

#### Amilase e lipase no líquido abdominal

Em alguns casos de pancreatite há desenvolvimento de líquido abdominal, e Guija de Arespacochaga, Hittmair e Schwendenwein (2006) encontraram concentrações mais elevadas de lipase e amilase no líquido abdominal em comparação com os níveis sanguíneos em cães com pancreatite, sugerindo que poderá ser um teste a ser usado em conjugação com outros no diagnóstico de pancreatite canina, ou para estreitar a lista de diagnósticos diferenciais.

#### Elastase

A produção de elastases por parte das células acinares do pâncreas faz com que, aquando da lesão celular, haja a sua libertação para o espaço vascular. A elastase pancreática é assim responsável pela perpetuação dos processos inflamatórios por ter um papel potenciador de lesões mediadas por neutrófilos (Mansfield, Watson & Jones, 2011). Já em 2002 (Spillmann, Korrell, Wittker, Borngen & Kruger) estudos preliminares sugeriam que a elastase poderia ter algum valor diagnóstico.

Segundo o estudo de Mansfield et al. (2011), a sensibilidade situa-se entre 61,4% e 78,3% e uma especificidade de 91,7%, em que a medição da elastase pancreática não é afectada pela função renal e é melhor no diagnóstico de pancreatite aguda grave do que nas formas mais ligeiras.

### **5.4. Imagiologia**

Os estudos imagiológicos em pacientes suspeitos de pancreatite assumem uma importância que não está necessariamente relacionada com a pancreatite em si, mas principalmente no quadro de abdómen agudo onde se insere, juntamente com muitas outras causas que podem ser avaliadas com estes meios.

É aconselhada a utilização de testes imagiológicos, principalmente a ecografia, para suportar o diagnóstico clínico de pancreatite, pela falta de um *gold standard* prático.

### 5.4.1. Radiografia

Numa película radiográfica comum, o pâncreas normal não é visualizado porque há sobreposição de outros órgãos (Frank, 2012).

Os sinais radiográficos relacionados com a pancreatite canina resultam, sobretudo, dos efeitos da inflamação pancreática no peritoneu e órgãos anatomicamente relacionados (Ruau, 2003; Frank, 2012). As alterações radiográficas descritas em associação com pancreatite estão resumidas na Tabela 4. Tal como em qualquer estudo imagiológico, a capacidade de interpretar os resultados e a respectiva utilidade estão, com diferentes graus, sempre dependentes do imagiologista.

Num estudo (Hess et al., 1998) os resultados das radiografias abdominais mostraram alterações sugestivas de pancreatite apenas em 24% dos cães, sendo que a alteração mais encontrada foi a perda de detalhe do abdómen cranial (80%), seguida de cólon com gás (50%) e duodeno deslocado com gás (20%).

No que se refere a radiografias torácicas, estas não são utilizadas com tanta frequência e podem ter alterações sugestivas de pneumonia, derrame pleural e edema pulmonar, podendo evidenciar envolvimento sistémico, para além da inflamação localizada (Hess et al., 1998).

A radiografia, ainda que com uma

Tabela 4 – Alterações radiográficas abdominais (Hess et al., 1998; Ruau, 2003; Watson, 2004; Williams, 2005; Steiner, 2010; Frank, 2012)

#### Alterações radiográficas abdominais

- Aumento da radiopacidade e perda de detalhe no quadrante cranial direito (aparência de vidro moído)
- Deslocação do estômago para a esquerda
- Aumento do ângulo entre o antro pilórico e o duodeno proximal
- Deslocação do duodeno descendente para a direita
- Presença de uma massa medial ao duodeno descendente
- Duodeno descendente dilatado com gás
- Padrão de acumulação de gás ou deslocação caudal do cólon transversal.
- Distensão gástrica sugestiva de obstrução
- Atraso na passagem de bário pelo estômago e duodeno com ondulação da parede duodenal indicando peristaltismo alterado

sensibilidade baixa e pouco útil no diagnóstico de pancreatite, deve ser feita em todos os animais com quadro de abdómen agudo, pois a grande vantagem é a de poder confirmar ou eliminar muitos dos diagnósticos diferenciais relacionados com um quadro clínico tão inespecífico como o da pancreatite (Watson, 2004; Williams, 2005; Mix & Jones, 2006; Steiner, 2010). Outra característica inerente à radiografia que faz com que seja um dos primeiros testes de diagnóstico a ser efectuado, é o facto de estar amplamente disponível, ser seguro, não invasivo, pouco dispendioso e em que os resultados podem ser avaliados imediatamente, o que se torna crucial em pacientes críticos (Mix & Jones, 2006).

### 5.4.2. Ecografia abdominal

Steiner (2006) refere que a ecografia foi descrita pela primeira vez como meio de diagnóstico em pacientes veterinários em meados de 1980, tendo aumentado

significativamente a tecnologia associada e a experiência e treino dos operadores, bem como a disponibilidade de equipamento (Ruaux, 2003).

A ecografia tem sido descrita muitas vezes como sendo um dos melhores métodos imagiológicos para detecção de doenças pancreáticas, e o melhor para usar em associação com indicadores serológicos (Holm et al., 2004). No entanto, outros meios imagiológicos, como a radiografia, não deve ser ignorada na abordagem de um paciente com abdómen agudo pelas razões já descritas (Nyland, Mattoon, Herrgesell & Wisner, 2002).

A localização do pâncreas na cavidade abdominal permite a utilização de referências anatómicas para a sua visualização ecográfica (Nyland et al., 2002; Hecht & Henry, 2007). Normalmente o pâncreas é isoecogénico em relação à gordura envolvente. Por vezes poderá estar hipoecogénico com margens pouco definidas, achatado, com uma forma triangular ou lobular (Nyland et al., 2002; Kealy, McAllister & Graham, 2011). No interior de cada lobo é possível identificar o ducto pancreático como uma estrutura tubular anecogénica (Nyland et al., 2002).

Num quadro de abdómen agudo com suspeita de pancreatite, a ecografia insere-se, à semelhança da radiologia, com a função de avaliar a cavidade abdominal no seu todo e proceder à confirmação ou eliminação de diagnósticos diferenciais. O tipo de alterações encontradas devem-se sobretudo à inflamação local no próprio órgão e

Tabela 5 – Alterações ecográficas de pacientes com pancreatite aguda (Hess et al., 1998; Nyland et al., 2002; Ruaux, 2003; Kealy et al., 2011; Frank, 2012)

Alterações ecográficas	%
• Pâncreas hipoecogénico	68
• Aumento do tamanho do pâncreas	87
• Mesentério peri-pancreático hiperecogénico	68
• Líquido livre abdominal	69,9
• Sinais de inflamação intestinal	52,2
• Sinais de obstrução biliar extra-hepática	26
• Presença de quistos, pseudo-quistos ou massas pancreáticas	5,9
• Dilatação do ducto pancreático	-

nas estruturas e órgãos anatomicamente relacionados (Nyland et al., 2002; Kealy et al., 2011; Frank, 2012) (Tabela 5). O estudo de Hess et al. (1998) encontrou alterações consistentes com pancreatite mais frequentemente no lobo direito ou corpo do pâncreas, mas os autores põem a hipótese de ser uma consequência da maior facilidade de ecografar estas zonas.

Tem sido sugerido que necrose pancreática está associada com a diminuição da ecogenicidade do pâncreas, enquanto a fibrose pancreática está associada com aumento da ecogenicidade do órgão (Williams, 2005; Steiner, 2010), mas raramente é encontrado (Steiner, 2008). A imagem típica de edema pancreático está descrita como áreas lineares hipoecogénicas no órgão, numa aparência denominada de “listas de tigre” (Lamb, 1999). Será importante ressaltar que a presença de líquido na zona peri-pancreática com aumento do tamanho do órgão não podem ser encaradas isoladamente como características consistentes com pancreatite, porque são também encontradas este tipo de imagens em animais com hipertensão portal e hipoalbuminémia (Lamb, 1999).

A imagem ecográfica da pancreatite crónica em cães ainda não foi bem descrita, mas visto que episódios recorrentes da doença levam a alterações crónicas, estas poderão ser identificadas ecograficamente devido à fibrose (Nyland et al., 2002; Steiner, 2008). Assim, o pâncreas poderá estar normodimensionado ou aumentado de tamanho com uma aparência heterogénea, onde poderão encontrar-se zonas de mineralização com sombra acústica associada (Nyland et al., 2002; Watson, 2004; Steiner, 2008), e formação de aderências nos órgãos adjacentes (Nyland et al., 2002). De facto, segundo o estudo de Watson et al. (2010a) em cães com pancreatite crónica, as alterações detectadas variam entre uma ecogenicidade mista e um padrão hipocogénico e lesões com aparência de massa que podem ser também ser compatíveis com neoplasia.

A experiência do operador tem sido tida com um factor de peso na obtenção de informação a partir da ecografia, e respectivo valor diagnóstico, até porque a avaliação do pâncreas é tecnicamente difícil (Nyland et al., 2002; Watson, 2004; Mix & Jones, 2006; Steiner, 2008; Frank, 2012). De entre as dificuldades técnicas na visualização do pâncreas ressaltam-se a presença de gás no tracto gastrointestinal e de dor abdominal no local de contacto com a sonda, podendo ser necessário a aplicação de analgesia para executar o exame (Nyland et al., 2002; Watson, 2004; Steiner, 2008; Kealy et al., 2011; Frank, 2012).

Este meio de diagnóstico tem uma sensibilidade descrita entre 66,7 e 68% na pancreatite aguda (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a) e considera-se suspeita forte de pancreatite sempre que o pâncreas se encontra hipocogénico e o mesentério hiperecogénico (Hess et al., 1998; Steiner, 2008a). Nesse sentido, um estudo de Pastore, Lamb e Lipscomb (2007) mostrou que mais de metade das lesões encontradas na laparotomia exploratória não tinham sido encontradas na ecografia feita previamente, daí que a ausência de sinais ecográficos não permite a exclusão da doença (Nyland et al., 2002; Steiner, 2010; Kealy et al., 2011). No caso da pancreatite crónica, a sensibilidade reportada é de 56% (Watson et al., 2010a). De notar que o diagnóstico final deverá ser sempre confirmado em conjugação com outros testes, uma vez que a imagem descrita de pancreatite tem também incluído nos seus diagnósticos diferenciais: gastroenterite, infiltração neoplásica dos tecidos envolventes, e peritonite séptica (Nyland et al., 2002; Kealy et al., 2011).

As alterações encontradas na ecografia devem ser cuidadosamente encaixadas no quadro clínico de modo a concluir a importância clínica das lesões observadas (Mix & Jones, 2006; Hecht & Henry, 2007), até porque um estudo realizado por Newman et al. (2005) mostrou que algumas alterações pancreáticas, como alterações de ecogenicidade por nódulos, tem uma grande correlação com a idade e não com doença pancreática. Nesse sentido, Hecht e Henry (2007) aconselham a repetição da ecografia 2 a 4 dias mais tarde se houver suspeita clínica de pancreatite, uma vez que a gravidade dos sinais clínicos e ecográficos têm tendência a aumentar ao longo do tempo.

De facto, num estudo de Steiner et al. (2008a), animais com alterações ecográficas sugestivas de pancreatite eram aqueles com maior índice de gravidade da doença, sugerindo que a ecografia é um meio de diagnóstico bastante fiável, especialmente em casos mais graves.

A ecografia permite ainda a identificação de algumas complicações relacionadas com pancreatite, como abscessos pancreáticos ou pseudo-quistos (VanEnkevort, O'Brien & Young, 1999; Mix & Jones, 2006) e monitorizar a sua evolução (Nyland et al., 2002; Watson, 2004; Williams, 2005; Hecht & Henry, 2007; Steiner, 2010). A presença de nódulos pancreáticos não é muito comum, e é impossível distingui-los ecograficamente de formações neoplásicas (Watson, 2004)

As vantagens da ecografia abdominal, além de permitir uma avaliação geral num paciente com abdómen agudo, incluem o baixo custo, não é invasiva, e a informação está disponível imediatamente (Nyland et al., 2002; Ruaux, 2003). Outra das utilidades da ecografia é o facto de permitir a recolha de biópsias eco-guiadas, principalmente na distinção entre pancreatite, abscessos pancreáticos e neoplasia (Nyland et al., 2002).

Até à data não foi encontrado nenhum estudo que tivesse investigado a especificidade da ecografia para o diagnóstico de pancreatite, no entanto vários autores sugerem que este é um método de diagnóstico altamente específico, se forem aplicados critérios rigorosos e quando efectuada por um operador experiente (Watson, 2004; Steiner, 2008).

De acordo com Steiner et al. (2008a), a combinação de estudo ecográfico por um operador experiente com cPL ou (cPLI), adicionalmente ao exame físico e anamnese, terá a maior sensibilidade no diagnóstico de pancreatite canina.

### Perspectivas futuras

A utilização da ecoendoscopia tem vindo a ser estudada em pacientes caninos (Morita et al., 1998a; Morita et al., 1998b; Morita et al., 1998c) em que, com um ecoendoscópio – um endoscópio com uma sonda ecográfica montada na frente da lente – o pâncreas é visualizado a partir da parede gástrica (Morita et al., 1998c). O primeiro estudo a ser feito neste sentido pertence a Morita et al. (1998c), e em animais normais, foi possível visualizar o parenquima pancreático, ducto pancreático e vasos, sugerindo que este meio de diagnóstico permite a obtenção de imagens de alta qualidade e uma avaliação consistente do pâncreas canino, também confirmado recentemente por Gaschen, Kircher & Wolfram (2007). Morita et al. (1998a) relata que a ecoendoscopia permite a recolha de informações de diagnóstico úteis, numa fase mais precoce que a ecografia transcutânea, mas que esta só deve ser efectuada quando o quadro clínico, análises clínicas e imagiologia preliminar não forem capazes de fornecer informação suficiente. A ecoendoscopia permite uma avaliação do pâncreas com maior detalhe, na qual podem ser ultrapassadas algumas dificuldades de execução, como a presença de gás no TGI e dor abdominal (Steiner, 2008).

Outro procedimento que poderá ser aliado à ecografia é a utilização de contraste, por meio de injeção de soluções contendo micro-bolhas que aumentam a qualidade da imagem, que é especialmente útil na avaliação da perfusão dos órgãos, bem como a identificação de áreas pouco vascularizadas para a obtenção de biópsias de forma mais segura (Ohlerth & O'Brien, 2007).

Está também descrito por Spinella, Valentini, Spadari e Fedrigo (2006) a utilização de ecografia por meio laparoscópico, em que as principais vantagens assentam no facto de ser possível uma visualização directa dos órgãos afectados, bem como a sua estrutura ecográfica, e a obtenção de biópsias de forma mais segura.

#### **5.4.3. Tomografia Computorizada (TC)**

A Tomografia Computorizada tem sido descrita por vários autores, citando estudos de Medicina Humana (MH), como sendo o método mais efectivo de identificação de alterações pancreáticas e previsão de prognóstico em pacientes humanos (Ruaux, 2003; Holm et al., 2004; Mansfield et al., 2008).

Mansfield et al. (2008) afirma que a pouca utilidade da TC em MV comparativamente à MH poderá ter como explicação o facto de ser muito sensível para detecção de áreas infectadas de necrose, que se desenvolve menos frequentemente em cães do que nos humanos (Steiner, 2010). Outro problema que se põe na utilização deste meio em cães é o pequeno tamanho do órgão nestes animais, podendo comprometer a sensibilidade (Steiner, 2010).

Probst e Kneissl (2001) descreveram a imagem normal do pâncreas canino, bem como as suas referências anatómicas na TC. Posteriormente Cáceres, Zwingenberger, Hardam, Lucena & Schwarz (2006) descrevem a anatomia normal do pâncreas e estruturas associadas, e confirma a utilização bem sucedida de TC com contraste na avaliação da irrigação arterial, perfusão, e drenagem venosa do pâncreas canino. Seguindo o mesmo pensamento, Jaeger, Mattoon, Bateman e Morandi (2003) estudaram a utilidade da associação da TC com contraste iodado e a ecografia na detecção de necrose pancreática e complicações vasculares, e concluem que a TC com contraste poderá revelar-se valiosa na avaliação de pancreatite em cães.

Um dos maiores problemas relacionados com a utilização da TC em pacientes veterinários é a necessidade de anestesia (Ruaux, 2003), ainda que no estudo de Jaeger et al. (2003) tenha sido usado com sucesso um protocolo de sedação. Outras considerações incluem os custos elevados e capacidades técnicas do operador, daí que o seu uso esteja geralmente restrito a centros de especialidade ou Hospitais (Ruaux, 2003; Steiner, 2010). Apesar destas limitações, a TC poderá vir a tornar-se mais útil que a ecografia na avaliação do pâncreas, particularmente em casos mais graves ou complicados (Holm et al., 2003).

## 5.5. Histopatologia

A histopatologia tem sido, ao longo dos anos, considerada como o *gold standard* no diagnóstico de pancreatite canina em que as amostras podem ser obtidas por laparotomia e laparoscopia, ou por punção trans-cutânea ecoguiada no caso da citologia (Steiner, 2003; Watson, 2004). Um estudo de Corder et al. (2010) sugere que as punções aspirativas por agulha fina (PAAF) ecoguiadas transcutâneas não são aconselhadas, porque o material recolhido não é suficiente para poder haver uma interpretação citológica, no entanto a utilidade desta técnica depende do operador e da técnica utilizada. Corder et al. (2010) aconselham a recolha de biópsias intra-cirurgicamente, pois foram as que revelaram maior qualidade. Num outro estudo (Webb & Trott, 2008), a laparoscopia permitiu a recolha de biópsias para diagnóstico histopatológico, embora na maior parte dos casos só se tenha feito uma biópsia e nunca mais do que duas, o que tem sido provado ser insuficiente pela natureza localizada das alterações pancreáticas.

A confirmação da existência de pancreatite pela aparência macroscópica do órgão pode ser relativamente fácil em alguns casos, no entanto a ausência da mesma é difícil de provar (Steiner, 2003, Steiner, 2006). Este facto tem sido confirmado por vários autores (Newman et al., 2004), que encontraram padrões histopatológicos de pancreatite em animais nos quais o órgão não apresentava lesões macroscopicamente visíveis. Steiner et al. (2008a) consideram as seguintes observações como evidência macroscópica de pancreatite: necrose da gordura peri-pancreática, hemorragia pancreática, presença de pus, e superfície capsular amorfa e granular.

Num estudo realizado por Newman et al. (2004) foram detectadas alterações histológicas compatíveis com pancreatite em 64,4% dos órgãos analisados na necropsia, mas apenas foram encontradas lesões macroscópicas em 5,5% e apenas um de quatro cães com lesões macroscópicas tinha suspeita clínica de pancreatite.

No que toca à aparência macroscópica de pancreatite crónica, Watson et al. (2010a) descreve que, em alguns animais com pancreatite crónica confirmada histologicamente, o pâncreas não era evidente e encontrava-se completamente substituído por tecido fibroso com adesões aos órgãos adjacentes.

As alterações histológicas compatíveis com inflamação pancreática ocorrem em áreas discretas e aleatórias por todo o órgão, sugerindo que uma única biópsia não é suficiente para excluir pancreatite subclínica, e que não existe nenhum local preferencial para recolha de biópsias, exceptuando os casos em que existe evidência de lesões macroscópicas, em que se provou haver total concordância com os dados histopatológicos (Newman et al., 2004). Este estudo prova que é necessário avaliar várias secções do órgão, uma prática que não é utilizada rotineiramente e que pode até piorar o estado clínico e a qualidade de vida do paciente (Newman et al., 2004).

Em termos microscópicos, o pâncreas é tradicionalmente avaliado quanto a: infiltração neutrofílica, infiltração linfocítica, necrose pancreática, necrose peri-pancreática, edema, fibrose, atrofia e nódulos hiperplásicos. As alterações histopatológicas podem ser categorizadas de acordo com a forma de pancreatite às quais estão associadas (Figura 3), ainda que esta classificação não seja rígida e algumas alterações possam ser comuns às duas formas (Newman et al., 2006).

Figura 3 – Alterações histopatológicas relacionadas com a forma aguda ou crónica de pancreatite (Adaptado de Newman et al., 2006)

Pancreatite aguda	Pancreatite crónica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltração neutrofílica</li> <li>• Infiltração linfocítica</li> <li>• Necrose pancreática</li> <li>• Necrose da gordura pancreática</li> <li>• Edema pancreático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrose</li> <li>• Atrofia</li> </ul>

A necrose da gordura é uma constatação frequente e pode estender-se pelo mesentério e omento (Newman et al., 2004). Num estudo efectuado por Newman et al. (2006), a alteração mais frequentemente encontrada foi de nódulos pancreáticos; contudo estes nódulos têm sido descritos em associação com a idade sem que haja presença de doença pancreática (Newman et al., 2005).

O diagnóstico de pancreatite crónica poder ser feito com base numa única biópsia que contenha um número anormalmente elevado de células inflamatórias e fibrose, no entanto o diagnóstico definitivo de pancreatite crónica envolve a obtenção de uma segunda biópsia depois de ter resolvido a doença para confirmar a ausência de fibrose (Newman et al., 2004). O grande problema que se põe na utilização da informação fornecida pelas análises histopatológicas é que ainda não há critérios para categorizar o pâncreas como tendo evidência histológica de pancreatite (Neilson-Carley et al., 2011) ficando assim por determinar a relevância clínica das alterações encontradas histologicamente (Newman et al., 2006). Num estudo de Newman et al. (2004), embora houvesse uma alta percentagem de animais com alterações histopatológicas (64,4%), na maior parte dos animais as lesões encontravam-se em menos de 25% do órgão.

Num estudo recente (Cordner et al., 2010), realizado em cães saudáveis, foi possível avaliar a recolha de material para histopatologia, quer sob a forma de PAAF transcutânea ecoguiada, quer por laparotomia. Apesar de causarem lesão, ainda que num grau leve e sub-clínico, os autores do estudo concluíram que os danos não são significativos, pois a

concentração de cPLI manteve-se dentro dos limites de referência (Cordner et al., 2010). Serão necessários mais estudos para avaliar os efeitos da recolha de biópsias a longo prazo e em cães suspeitos de pancreatite, nos quais os resultados poderão ser diferentes. Webb & Trott (2008), após a recolha de biópsias pancreáticas por laparoscopia, não encontraram nenhuma complicação associada ao procedimento. No entanto, tal como a maior parte dos procedimentos cirúrgicos, a recolha de biópsias pancreáticas exige anestesia, e é necessário avaliar individualmente a necessidade do procedimento, dado que a maior parte dos animais com pancreatite são maus candidatos anestésico (Mix & Jones, 2006; Steiner, 2010).

Assim, a análise histológica de biópsias pâncreáticas é considerada altamente específica, mas a sensibilidade é muito baixa.

## **6. Prognóstico**

Após o estabelecimento de um diagnóstico de pancreatite, será útil avaliar a gravidade da doença de modo a estimar o prognóstico e os custos do tratamento (Ruaux, 2003). A capacidade de estratificar a gravidade da doença permite adequar e iniciar a terapia o mais rapidamente possível, que varia substancialmente entre casos ligeiros e graves (Ruaux, 2000). Será importante salientar que a progressão da pancreatite é contínua, e a distinção entre casos ligeiros e graves é necessariamente arbitrária e com erros associados (Ruaux, 2000).

A gravidade da doença depende da forma como o indivíduo responde à agressão primária, podendo dividir-se em gravidade intrínseca, compreendendo as alterações no pâncreas, e gravidade geral, que combina a gravidade intrínseca com vários factores externos capazes de influenciar a progressão da doença (como doenças concomitantes ou pré-existentes) (Ruaux, 2000).

A progressão da inflamação pancreática é imprevisível; alguns casos apresentam uma recuperação total do episódio de doença, outros acabam por morrer apesar da terapia, e noutros o processo da doença continua numa forma crónica sub-clínica com uma eventual agudização (Williams, 2005).

Na maior parte dos casos, os marcadores específicos de pancreatite são fracos indicadores de gravidade, reflectindo a complexidade da doença (Ruaux, 2003).

A grande dificuldade no diagnóstico e determinação do prognóstico na pancreatite advém do facto de não haver alterações metabólicas imediatas e potencialmente fatais, mesmo quando o órgão perde toda a sua função exócrina.

A taxa de mortalidade descrita varia entre 27 a 42% (Hess et al., 1998; Ruaux & Atwell, 1998; Mansfield & Jones, 2000a; Mansfield et al, 2003) e, partindo do princípio que a fluidoterapia inicial é adequada, a causa de morte em cães com pancreatite geralmente resulta da insuficiência de outros órgãos que não o próprio pâncreas (Ruaux, 2000).

Num estudo em cães com pancreatite aguda fatal (Hess et al., 1998), a causa de morte em 70% foi eutanásia devido a degradação da qualidade de vida do paciente ou a questões financeiras associadas à manutenção de pacientes críticos, e 30% acabaram por sucumbir à doença.

Relativamente à pancreatite crónica, num estudo de Watson et al. (2010a) o resultado final foi bom, e a maior parte dos animais acabou por morrer por causas não relacionadas com a pancreatite crónica.

A pancreatite ligeira tem poucos sinais sistémicos, a extensão da necrose pancreática é mínima e apresenta baixa mortalidade (Mansfield et al, 2003). Contrariamente, a forma grave da doença está associada com maior extensão de necrose pancreática, envolvimento multi-orgânico e pior prognóstico, e por isso a presença de necrose pancreática por si só não poderá ser usada com um indicador fidedigno de mau prognóstico, pois a principal causa de morte são as complicações sistémicas e não os efeitos locais (Ruaux & Atwell, 1999; Ruaux, 2000; Mansfield et al, 2003). De facto, no estudo desenvolvido por Mansfield et al. (2008) as complicações locais, mesmo as graves, não tiveram impacto no desfecho.

Existem já alguns modelos estudados para avaliar a gravidade de várias doenças, de uma forma geral, como o descrito recentemente por Hayes et al. (2010) mas que não se mostraram adequados à pancreatite, pela sua complexidade única. Aceitando que a pancreatite é uma doença inflamatória que tem um grande envolvimento sistémico, a forma como se olha para a sua evolução tem vindo a alterar-se, e tem sido dada atenção a indicadores sistémicos e de vários órgãos na tentativa de estabelecer um índice que reflecta a gravidade da doença.

Ruaux e Atwell (1998) fizeram a primeira tentativa de um esquema baseado em alterações laboratoriais, compreendendo o envolvimento de outros órgãos como factores importantes na gravidade da doença (Anexo 1, 2 e 3). Este esquema tinha uma limitação importante inerente aos seus critérios de diagnóstico com base na actividade da amilase e lipase elevada e não tinha em conta outro tipo de alterações (Mansfield et al., 2008).

Posteriormente, Mansfield et al. (2008) propuseram um outro índice de gravidade com base no de Ruaux & Atwell (1998), no qual estudou as associações entre o resultado final e diferentes órgãos e sistemas de órgãos tais como: endócrino, hepático, hematopoiético, cardíaco, respiratório, renal, hemostático, integridade intestinal, e complicações locais. Depois de uma análise preliminar dos dados, apenas foram encontradas associações significativas em quatro parâmetros: cardíaco, respiratório, intestinal e hemostático, para os quais o índice foi melhorado (Anexo 4). Este índice baseia-se nas alterações encontradas nestes sistemas, e mostrou boa correlação entre o resultado final, em que 53% dos cães com maior índice de gravidade acabaram por morrer. Os autores conseguiram determinar que a média do índice de gravidade clínico era significativamente mais baixa no grupo dos sobreviventes. Ainda assim, os próprios autores afirmam que a pancreatite é uma doença

cuja progressão é completamente imprevisível, e que este índice deverá ser usado apenas para linhas gerais de tratamento e de previsão de resultados (Mansfield et al., 2008). De acordo com este estudo, a saúde intestinal é o parâmetro que parece ter maior impacto na evolução da doença, e na restauração e manutenção da mesma é de grande importância na estratégia de tratamento de cães com pancreatite (Mansfield et al., 2008).

Em cães com pancreatite aguda, a utilização de um índice de gravidade aliado à medição da C-RP, já abordadas anteriormente, parece ter utilidade na determinação do prognóstico (Mansfield et al., 2008).

Outros parâmetros têm sido estudados e avaliados quanto à sua capacidade de determinar a gravidade da doença. Contudo, os estudos efectuados até à data não têm confirmado a associação entre os achados e a gravidade.

As  $\alpha_2$ -M têm sido propostas na avaliação da gravidade da pancreatite, porque experimentalmente a sua saturação com tripsina provocou CID e choque irreversível com falência multi-orgânica em cães (Ruau & Atwell, 1999). No entanto, Ruau & Atwell (1999) apesar de terem encontrado concentração de  $\alpha_2$ -M abaixo do intervalo de referência em animais com pancreatite, não viram diferenças detectáveis entre os grupos de gravidade, realçando os autores o facto de as  $\alpha_2$ -M se ligarem a todo o tipo de proteases.

Como já descrito anteriormente, tem sido dada cada vez mais importância ao papel dos mediadores de inflamação no desenvolvimento de complicações sistémicas, que são o principal factor a ter em conta quando se quer avaliar a gravidade e o prognóstico da doença. A detecção do factor de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) em cães com pancreatite aguda espontânea estava associada com a gravidade da doença e uma probabilidade elevada de morte segundo Ruau, Pennington, Worrall e Atwell (1999).

A medição do TLI, e da TAP sérica ou urinária não mostrou diferenças significativas entre animais com pancreatite ligeira e grave (Mansfield et al, 2003). Contrariamente, o rácio UTCR mostrou-se útil na diferenciação entre a forma grave e leve da doença, com uma sensibilidade de 85,7% e especificidade de 100% e os autores acreditam que após o diagnóstico de pancreatite, a avaliação da gravidade da doença pode ser feita com o auxílio da medição da UTCR (Mansfield et al, 2003).

## **7. Tratamento**

Tal como em qualquer doença, o tratamento ideal deverá ser dirigido à causa primária; no entanto, a maior parte dos animais apresentam pancreatite idiopática. Quando tal não é possível, o tratamento é sintomático, e deve-se fazer uma avaliação cuidadosa dos factores de risco, já anteriormente discutidos, e eliminá-los sempre que possível.

O tipo de tratamento, bem como a necessidade de manter o animal hospitalizado dependem sobretudo da gravidade da doença. Ruau (2000) propõe, com base num estudo feito

anteriormente, uma forma prática de avaliar a gravidade da doença, bem como o respectivo tratamento, representada no Anexo 4.

Os pilares principais no tratamento desta doença são a reposição de fluidos e electrólitos, analgesia e manejo nutricional. Têm sido estudadas outras abordagens terapêuticas, como administração de plasma fresco congelado (PFC), antibioterapia, diálise peritoneal e cirurgia, todos eles com resultados pouco consistentes em Medicina Veterinária.

Outra vertente fundamental no tratamento de pancreatite é a avaliação e monitorização quanto ao desenvolvimento de complicações locais ou sistémicas (Steiner, 2008). Toda e qualquer alteração encontrada deverá ser corrigida o mais atempadamente possível, nomeadamente desidratação e alterações electrolíticas, de modo a manter o paciente o mais estável possível (Steiner, 2008).

### **7.1. Fluidoterapia**

A fluidoterapia deverá ser adequada a cada paciente, tendo em conta o estado de desidratação e desequilíbrios electrolíticos, nomeadamente em casos moderados a graves. Os principais objectivos da fluidoterapia em cães com pancreatite são a reposição de fluidos, o re-equilíbrio electrolítico e a manutenção da perfusão pancreática (Watson, 2004).

Os animais que entrem em choque deverão receber cristalóides por via IV numa taxa intensiva durante 30 a 60 minutos, seguido de, ou combinado com colóides sintéticos. Deverá ser prestada muita atenção na monitorização de edema pulmonar (Watson, 2004).

Numa base diária, é aconselhado monitorizar o hematócrito, proteínas totais e função renal, bem como a concentração de electrólitos se o animal estiver a vomitar, com especial atenção a situações de hipocaliémia que podem levar a atonia gastrointestinal e atraso na recuperação (Watson, 2004). Todas as alterações deverão ser corrigidas atempadamente por meio de suplementação e, mesmo em animais que estejam a vomitar e em que o potássio não pode ser medido, este deve ser suplementado desde que a função renal esteja normal (Watson, 2004).

### **7.2. Nutrição**

As indicações mais antigas no que respeita ao início da alimentação recomendavam jejum com o intuito de diminuir a secreção pancreática. De facto, esta prática não mostrou benefícios significativos e há cada vez mais evidências de que a alimentação é uma parte importante no tratamento de pacientes com pancreatite (Steiner, 2008).

Steiner (2008) e Watson (2004) recomendam a alimentação oral dos animais com pancreatite se estes forem capazes de a tolerar sem vomitar. Aí deve adicionar-se um anti-emético e apenas suspender a alimentação oral se o vómito continuar incoercível. Nessas situações, devem ser consideradas formas alternativas de alimentação entérica, como a colocação de tubos de jejunostomia, ou nutrição parenteral parcial ou total. De facto, Chan,

Freeman, Labato e Rush (2002) chegaram à conclusão que animais que receberam nutrição entérica (NE) sobreviviam mais frequentemente que animais a fazer nutrição parentérica (NP). As desvantagens relacionadas com a nutrição parentérica, tal como a atrofia das vilosidades e o aumento da permeabilidade intestinal com possível translocação bacteriana não são tão comuns quando se opta por fornecer nutrição entérica (Qin, Su, Hu, Ding & Lin, 2002). No estudo mencionado acima, foi também possível provar que a nutrição entérica por meio de tubo de jejunostomia melhora a integridade e funcionalidade da mucosa intestinal, reduzindo assim a translocação bacteriana e de endotoxinas, moderando a resposta de fase aguda, gravidade da doença, e evolução.

Os estudos realizados recentemente sugerem que a nutrição entérica é superior à parentérica e deve ser preferida em detrimento da segunda. No entanto, permanece a questão sobre a necessidade da colocação de tubos de jejunostomia, com o principal intuito de diminuir a secreção hormonal por estimulação proximal do intestino, uma vez que existem dados que mostram uma diminuição da síntese enzimática no pâncreas em cães com pancreatite. Holm et al. (2003) aconselha a NP em cães com pancreatite grave, em que a colocação de tubos de jejunostomia deverá ser especialmente considerada apenas em animais que têm indicação de intervenção cirúrgica.

Assim que o vômito estiver controlado em animais que se mantêm anoréticos, poderá optar-se pela colocação de tubos naso-esofágicos, de esofagostomia ou gastrotomia para permitir a nutrição a curto, médio e longo prazo, respectivamente (Watson, 2004).

Se o animal não vomitar no espaço de 12h, deve ser oferecida água em pequenas quantidades, e se esta for tolerada pode oferecer-se pequenas quantidades de alimentação baixa em gorduras (*low-fat diet*) ou *ultralow-fat diet* (Steiner, 2008; Watson, 2004). Este tipo de dieta deverá ser mantida, sempre que possível, principalmente em casos de pancreatite crónica, onde a modificação da dieta é um dos componentes mais importantes no manejo a longo-prazo (Xenoulis, Suchodolski & Steiner, 2008).

### **7.3. Analgesia**

Tal como referido anteriormente, a dor abdominal poderá estar sub-avaliada nos pacientes caninos, e esta deve ser sempre considerada e corrigida.

Há uma variedade de fármacos que poderão ser administrados, de acordo com o tipo de paciente e tratamento (i.e. hospitalização ou ambulatório). Em animais que ficam hospitalizados, a analgesia pode ser feita com opióides (butorfanol, fentanil); naqueles em que o tratamento poder ser feito em ambulatório, os fármacos mais usados são butorfanol ou tramadol ou pensos de fentanil (Steiner, 2008). Após analgesia imediata, o mesmo efeito poderá ser atingido com a utilização de pensos de fentanil (Xenoulis e tal., 2008).

#### **7.4. Anti-eméticos e protectores gástricos**

Em cães com pancreatite, a terapêutica com anti-eméticos tem uma grande importância, não só por ser uma condição debilitante para o paciente, mas também por permitir a alimentação entérica o mais rapidamente possível (Steiner, 2008). Os inibidores da dopamina são os mais usados, mas deve ser tido em conta que a dopamina é importante na regulação da perfusão dos órgãos no geral (Steiner, 2008). A metoclopramida tem a desvantagem de estimular a motilidade gástrica e a secreção pancreática, e deverá ser procurada outra alternativa (Watson, 2004).

Steiner (2008) desaconselha o uso de inibidores de dopamina, como a metoclopramida, por haver a possibilidade de compromisso da perfusão pancreática, e enumera fármacos como ondansetron e dolasetron, e maropitant quem têm sido muito eficazes na inibição do vômito. Sempre que haja suspeita ou confirmação de falha da integridade da mucosa gástrica ou ulceração gastro-intestinal, deverá ser instituída uma terapêutica adequada com protectores de mucosa ou inibidores da secreção gástrica (Watson, 2004)

#### **7.5. Inibidores de proteases**

A utilização destes compostos no tratamento de pancreatite tem como base a activação precoce de proteases no desenvolvimento da doença, a sua disseminação através da circulação sistémica e efeitos nefastos nos tecidos. Dos fármacos já testados em pacientes caninos inúmera-se a aprotinina e o mesilato de gabexato. No entanto, Steiner (2008) pensa que, à chegada ao clínico de um cão com pancreatite espontânea, já é tarde demais para a administração deste tipo de fármacos, ainda que possa ter algumas vantagens em animais em risco conhecido de desenvolver pancreatite. O uso rotineiro de inibidores de proteases em cães não está recomendado (Steiner, 2008).

#### **7.6. Plasma**

O plasma permite a reposição de uma miríade de substâncias potencialmente benéficas num paciente com pancreatite, como factores de coagulação, inibidores de proteínases e albumina (Logan et al., 2001; Watson, 2004). Steiner (2008) acredita que a transfusão de plasma tem vantagens principalmente na pancreatite grave, e que a gravidade geral da doença, desenvolvimento de complicações sistémicas e concentração de albumina plasmática deverão ser avaliadas antes da decisão de fazer uma transfusão de plasma, até porque é um recurso limitado.

#### **7.7. Antibióticos**

Apesar de ser uma prática comum, a utilização de antibióticos na pancreatite é um assunto controverso. As evidências sugerem que a infecção pancreática é uma situação muito rara em cães (Steiner, 2008), complicando assim a decisão sobre a utilização de antibióticos. Por

outro lado, as zonas de necrose pancreática são um meio ideal de colonização e multiplicação de bactérias, e em casos experimentais a administração de antibióticos melhorou a evolução (Watson, 2004)

Os antibióticos mais usados em cães com pancreatite são sulfamida-trimetoprim, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (Watson, 2004). Será também prudente considerar a associação com agentes que têm acção em bactérias anaeróbias, como lincosaminas (clindamicina) ou nitro-imidazóis (metronidazol) (Holm et al. ,2003).

Enquanto Steiner (2008) recomenda só a utilização de antibióticos em pacientes em que foi identificada algum tipo de complicação infecciosa ou pacientes altamente suspeitos (como aqueles que apresentam infecção do tracto urinário ou pneumonia por aspiração), Watson (2004) considera aconselhável a utilização de antibióticos de largo espectro em animais com pancreatite aguda, uma vez que nem sempre é possível averiguar o risco ou a existência de complicações sépticas.

A enrofloxacina e a associação de sulfamida-trimetoprim penetram bem no pâncreas e são eficazes contra a maioria das bactérias isoladas em humanos (Watson, 2004). Deverá ter-se em conta que as sulfamida-trimetoprim são hepatotóxicas, e que a enrofloxacina não cobre bactérias anaeróbias, sendo prudente associa-lo com nitro-imidazóis (metronidazol) (Watson, 2004).

### **7.8. Cirurgia**

Existem várias modalidades cirúrgicas que poderão ser aplicadas em animais com pancreatite aguda e crónica, nomeadamente lavagens peritoneais, pancreatectomia parcial, necrosectomia na pancreatite aguda, e remoção de quistos e abscessos (Steiner, 2008). No entanto, não há estudos que avaliem sistematicamente a eficiência destas técnicas. Existem relatos de intervenções cirúrgicas com resultados pouco promissores, e a melhor escolha parece ser o tratamento conservativo de animais com pancreatite (Steiner, 2008).

Embora não haja ainda consenso sobre esta opção de tratamento, as indicações para cirurgia incluem infecção confirmada, falta de resposta ao tratamento médico e casos em que o diagnóstico é essencial (Holm et al., 2003).

No caso das lavagens peritoneais, houve relatos de resultados positivos em estudos com modelos experimentais (Holm et al. ,2003), mas ainda não foi efectuado nenhum estudo em cães com pancreatite espontânea permanecendo assim a dúvida acerca da utilidade clínica deste procedimento.

### **7.9. Anti-inflamatórios**

O uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) deve ser evitado, uma vez que alguns deles estão descritos como factores de risco, têm efeitos secundários gastro-intestinais, e não há evidência de vantagens na inflamação pancreática (Watson, 2004; Steiner, 2008).

Os glucocorticoides têm tido um papel controverso, na medida em que foram, anteriormente, considerados como um factor de risco, apesar de alguns pacientes com pancreatite crónica responderem favoravelmente à terapia com glucocorticoides (Steiner, 2008). O mesmo autor recomenda a avaliação de pacientes com pancreatite crónica relativamente à existência de factores de riscos e doenças concomitantes que não tragam nenhuma contra-indicação à administração de glucocorticoides. O tratamento só é continuado se houver melhoras clínicas e/ou diminuição da concentração de cPL. Watson (2004) desaconselha totalmente a utilização de glucocorticoides, excepto em animais que tenham doenças concomitantes que necessitem deste tipo de fármacos e não existem outra alternativa viável.

#### **7.10. Dopamina**

Tendo em conta que a hipoperfusão pancreática pode levar a pancreatite, a manutenção da mesma poderá ter efeitos benéficos. De facto há interrupção da progressão da pancreatite em gatos se for administrada dopamina até 12h depois da indução experimental da mesma. Em termos clínicos, este *timing* não é conseguido, mas poderá haver vantagens em administrar dopamina em animais em risco de hipoperfusão numa dose baixa em infusão contínua pela ausência de efeitos negativos na perfusão esplâncnica (Steiner, 2008).

#### **7.11. Anti-oxidantes**

Teoricamente, o uso de anti-oxidantes poderá ser benéfico, mas não há muita evidência das vantagens em pacientes com pancreatite aguda grave. Steiner (2008), num estudo não publicado, sugere que esta terapia poderá ser melhor em pacientes com pancreatite crónica leve, em que o uso de anti-oxidantes levou a uma diminuição do cPLI, cTLI e C-RP.

#### **7.12. Modulação de mediadores inflamatórios**

A fisiopatologia da pancreatite, já revista anteriormente, deve-se também aos efeitos sistémicos da circulação de mediadores inflamatórios, deixando em aberto a utilização de moduladores de mediadores inflamatórios. Esta terapêutica ainda só foi avaliada em pacientes humanos, com resultados contraditórios, e ainda não houve estudos publicados da sua utilização em medicina veterinária (Steiner, 2008).

## **V. DOENÇA NEOPLÁSICA**

### **1. Introdução**

As neoplasias encontradas no pâncreas podem ser de origem primária ou secundária, e classificadas como benignas – adenomas - ou malignas - adenocarcinomas. Pelas características exócrinas e neuroendócrinas, o pâncreas pode assim ser alvo de esses dois tipos de neoplasias. No que diz respeito às últimas, nesta revisão bibliográfica será apenas abordado o insulinooma.

### **2. Fisiopatologia**

Os adenomas pancreáticos são tumores do pâncreas exócrino, benignos, normalmente únicos e, teoricamente, podem ser diferenciados da hiperplasia nodular pela presença de uma cápsula no primeiro (Williams, 2005; Steiner, 2008).

Os adenocarcinomas pancreáticos são a neoplasia mais comum do pâncreas exócrino em cães e gatos, mas ocorrem com pouca frequência. Normalmente originam-se no sistema de ductos, mas também podem ter origem no tecido acinar e têm a capacidade de disseminação local e à distância. Os locais mais comuns de metastização são fígado, linfonodos abdominais e torácicos, mesentério, intestinos e pulmões (Williams, 2005; Withrow, 2007; Steiner, 2008).

Quanto ao insulinooma, este tumor tem origem nas células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas e é muito pouco frequente em cães (Steiner & Bruyette, 1998). Apesar de ser responsável pela produção de vários péptidos reguladores, quase todos os animais apresentam sintomatologia apenas relacionada com hiperinsulinismo e consequente hipoglicémia (Withrow, 2007; Steiner, 2008). Apesar de uma aparência histológica tipicamente benigna, metastiza em cerca de 50% dos animais, preferencialmente nos linfonodos regionais e fígado (Bailey & Page, 2007). As metastases pulmonares são vistas raramente, e 15% dos animais apresenta múltiplos nódulos pancreáticos (Bailey & Page, 2007).

### **3. Etiologia e Epidemiologia**

A etiologia das neoplasias pancreáticas nos cães, quer endócrinas, quer exócrinas e respectivos factores de risco permanecem ainda por determinar (Williams, 2005; Steiner, 2008).

A ocorrência de neoplasia com origem no pâncreas exócrino é muito rara, relatada como inferior a 0,5% de todos os tumores no cão (Withrow, 2007).

Os insulinomas ocorrem maioritariamente em animais mais velhos; a distribuição pelos sexos é quase equitativa, e das raças mais prevalentes destacam-se os Boxers, Pastores

Alemães e Setter Irlandês bem como Labradores e Golden Retrievers (Steiner & Bruyette, 1998; Bailey & Page, 2007).

#### **4. Diagnóstico**

O diagnóstico da neoplasia exócrina tem-se mostrado muito difícil porque, à semelhança da pancreatite, o quadro clínico é muito pouco específico e os meios de diagnóstico disponíveis não têm um desempenho ideal, permanecendo a histopatologia como o meio de diagnóstico definitivo.

##### **4.1. Apresentação clínica e exame físico**

A história de pacientes com neoplasia pancreática exócrina encaixa num quadro vago, não-específico, e pode mimetizar todos os sinais e resultados dos testes, ou ocorrer juntamente com pancreatite (Bennett, Hahn, Toal & Legendre, 2001; Withrow, 2007), com sinais de vômito, anorexia, diarreia e perda de peso crónica (Bennett et al, 2001; Williams, 2005). Os pacientes também podem exibir sintomatologia relacionada com doença metastática (Williams, 2005; Withrow, 2007). O exame físico destes animais pode não mostrar qualquer tipo de alteração, sendo as alterações encontradas provavelmente devidas à deslocação de órgãos abdominais e possível obstrução dos ductos pancreático ou biliar (Williams, 2005; Steiner, 2008).

Os animais com insulinomas têm dois tipos de apresentação típica: sinais neuroglicopénicos, como fraqueza, ataxia, depressão ou convulsões; e sinais relacionados com uma descarga do sistema nervoso simpático, como alterações comportamentais, tremores e fasciculações musculares (Lamb, Simpson, Boswood & Matthewman, 1995; Steiner & Bruyette, 1998; Bailey & Page, 2007). No entanto, a maioria dos animais mostra sinais intermitentes e agravados por jejum, exercício ou excitação, e o exame físico pode não revelar qualquer alteração (Bailey & Page, 2007; Steiner, 2008).

##### **4.2. Patologia clínica**

As alterações hematológicas e bioquímicas descritas em associação com a neoplasia do pâncreas exócrino incluem: anemia e neutrofilia, hipocalcémia, hiperbilirrubinémia, azotémia, e elevação das enzimas hepáticas bem como da actividade da amilase e lipase (mais frequentemente) (Bennett et al, 2001; Williams, 2005; Withrow, 2007; Steiner, 2008). Estas observações não são específicas da doença, e estas análises podem até não mostrar qualquer tipo de alteração.

Animais com insulinoma, devido ao seu quadro clínico, deverão ser avaliados relativamente à concentração de glucose em jejum, preferencialmente nos momentos em que o animal está sintomático, mostrando níveis de glicémia abaixo do normal (Steiner, 2008). Depois de evidenciada a relação entre a hipoglicémia e os sinais clínicos, devem ser feitas análises

gerais de hemograma, bioquímicas, e urianálise. No entanto, na maioria dos animais, as análises vão estar normais (Steiner, 2008).

Para os pacientes com suspeita de insulinoma, deverá ser feita a medição da concentração sérica de insulina. Este parâmetro é considerado o melhor teste isolado para o diagnóstico de insulinoma como causa de hipoglicemia (Bailey & Page, 2007; Steiner, 2008). A amostra de sangue deve ser retirada com o paciente em jejum e quando a glicemia do animal estiver abaixo de 60mg/dL, o que permite um diagnóstico fácil se estiver acima do valor de referência (específico de cada laboratório) (Bailey & Page, 2007; Steiner, 2008). No entanto os valores podem estar normais, apesar de anormalmente altos para aquele paciente, e se não for encontrada outra causa para a hipoglicemia, o teste deverá ser repetido (Steiner, 2008).

### **4.3. Imagiologia**

#### **4.3.1. Radiografia**

Uma vez que as neoplasias pancreáticas não provocam um quadro muito específico, a utilização da radiografia têm a principal função de confirmar ou eliminar outros diagnósticos diferenciais. A sensibilidade deste meio de diagnóstico é muito baixa, e relatada como 16% (Lamb, Simpson, Boswood & Matthewman, 1995).

Os tumores exócrinos poderão, em alguns casos, exibir alterações como diminuição do contraste no abdômen cranial, transposição do baço caudalmente, efeito de sombra na região pilórica (Williams, 2005; Steiner, 2008), podendo haver diminuição do esvaziamento gástrico e evidência de compressão ou invasão do duodeno (Withrow, 2007). Os insulinomas tipicamente não mostram qualquer alteração radiográfica apreciável.

#### **4.3.2. Ecografia**

A ecografia mostra-se, de novo, mais sensível que a radiografia na detecção de neoplasia pancreática (Nyland et al., 2002; Kealy et al., 2011), com sensibilidade de 75% na detecção de neoplasias pancreáticas e 55% na detecção de metástases (Lamb, Simpson, Boswood & Matthewman, 1995). A principal função, aparte da avaliação do abdômen no seu todo, como discutido anteriormente na doença inflamatória, é a de localizar e avaliar a possibilidade de uma intervenção cirúrgica.

A imagem ecográfica mais comum de neoplasia pancreática exócrina é a de uma massa hipocogénica na região pancreática; no entanto a ecografia não permite uma diferenciação imediata entre neoplasia e inflamação pancreática (Nyland et al., 2002; Williams, 2005; Kealy et al., 2011). Em termos ecográficos, pode-se tentar estreitar o diagnóstico, visto que as neoplasias pancreáticas não melhoram com tratamento de pancreatite, e normalmente provocam maiores acumulações de líquido abdominal. Contudo, estes são só alguns

indícios, que podem também ser encontrados em casos de pancreatite grave (Nyland et al., 2002). Em todo o caso, colheita de líquido de derrame, e PAAF ou biópsia pancreática devem ser consideradas para um diagnóstico definitivo (Bennett et al, 2001; Nyland et al., 2002; Withrow, 2007; Kealy et al., 2011). Devido à sua capacidade de disseminação à distância, devem ser procurados sinais de metastização nos órgãos abdominais e carcinomatose abdominal (Nyland et al., 2002; Withrow, 2007; Kealy et al., 2011).

No caso dos insulinomas, a ecografia não se mostrou um método muito sensível, detectando apenas 39% dos insulinomas num estudo de Robben et al. (2005). Os tumores das ilhotas apresentam-se tipicamente como pequenos nódulos hipoecogénicos no interior do órgão, ou mesmo nódulos isoecogénicos em relação ao parênquima pancreático envolvente, o que acresce na dificuldade de os detectar (Nyland et al., 2002; Kealy et al., 2011). Em insulinomas funcionais, a presença de hipoglicémia permite direccionar o diagnóstico e ajuda na exclusão de pancreatite na qual é vista muitas vezes uma hiperglicémia transitória (Nyland et al., 2002). Em qualquer um dos tipos de tumores, poderá ocorrer obstrução do ducto biliar comum, podendo ser detectada uma pequena massa nas proximidades (Nyland et al., 2002; Frank, 2012).

Robben et al. (2005) e Steiner (2008) sugerem que a utilização de ecografia intra-cirúrgica é exequível e relativamente barata, e deverá ser seriamente considerada em casos onde a visualização ou palpação intra-cirúrgica não foi conclusiva, nomeadamente em insulinomas. Independentemente dos resultados imagiológicos, o quadro clínico associado a hipoglicémia e concentração de insulina elevada justificam a execução de uma laparotomia exploratória (Tobin, Nelson, Lucroy, Wooldridge & Feldman, 1999). Esta abordagem cirúrgica tem como objectivos: confirmar o diagnóstico, estadiar a doença, e remover o máximo possível de tecido neoplásico, uma vez que a maioria dos insulinomas caninos são identificados na cirurgia (Bailey & Page, 2007).

#### **4.3.3. Tomografia Computorizada**

Tal como descrito anteriormente, a TC tem vindo a ser alvo de estudo nos últimos anos no que diz respeito à doença pancreática. A utilização de TC com contraste permite avaliar a componente vascular e parenquimatosa do órgão, e poderá ser útil na identificação e estadiamento de neoplasias, bem como da respectiva extensão e capacidade de ressecção (Cáceres et al., 2006). O mesmo autor indica que, em Medicina Humana, os padrões de distribuição do contraste na TC permitem uma identificação precoce do tipo de tumor (endócrino ou exócrino). Nesse sentido, Iseri et al. (2007) relata uma aparência tomográfica de um insulinoma num cão em tudo semelhante à relatada em humanos, sugerindo que a TC de contraste poderá ser uma forma eficaz de delineamento e identificação de insulinomas em cães.

Robben et al., (2005) determinaram que a TC é útil na identificação de tumores primários do pâncreas, nomeadamente insulinosas, com uma sensibilidade de 71%. A TC revela assim utilidade, em conjugação com a ecografia, na localização e informação dada acerca da abordagem cirúrgica a seguir em cada caso.

#### **4.4. Histopatologia**

A histopatologia assume mais uma vez um papel fundamental no estabelecimento de um diagnóstico definitivo de neoplasia pancreática, principalmente pela incapacidade de distinguir, pelos meios anteriormente descritos, neoplasia de inflamação pancreática. Os métodos de obtenção de amostras são os mesmos descritos para a inflamação pancreática. Num estudo de Bennett et al (2001), a avaliação citológica e histológica permitiu o diagnóstico de carcinoma pancreático em 10/12 e 5/6 animais, respectivamente.

#### **5. Prognóstico**

As neoplasias benignas do pâncreas normalmente não necessitam de uma intervenção urgente, excepto nos casos em que o seu crescimento compromete o funcionamento de outros órgãos e haja o aparecimento de sinais clínicos associados (Williams, 2005; Steiner, 2008).

De uma forma geral, o prognóstico em animais com adenocarcinoma pancreático é grave (Williams, 2005; Withrow, 2007; Steiner, 2008;)

O prognóstico a longo prazo em pacientes com insulinooma também é grave, em que a presença ou ausência de metástases parece ser um factor importante a determinar o tempo médio de sobrevivência (Bailey & Page, 2007; Steiner, 2008). Tobin e tal. (1999) mostrou que cães com insulinooma e que são submetidos a laparotomia exploratória com respectivo acompanhamento médico subsequente têm maior probabilidade de retomarem a euglicémia e de a manter por períodos mais longos de tempo que animais sujeitos apenas a tratamento médico.

#### **6. Tratamento**

O tratamento de eleição em pacientes com adenocarcinoma pancreático é cirúrgico. As técnicas descritas, baseadas nas de Medicina Humana incluem pancreatectomia total e pancreaticoduodenectomia, mas estas técnicas não se mostraram vantajosas (Williams, 2005; Withrow, 2007; Steiner, 2008). A cirurgia só deve ser tentada em animais que não apresentam metástases, o que é uma situação muito pouco frequente no momento do diagnóstico, e margens cirúrgicas limpas (Williams, 2005; Withrow, 2007; Steiner, 2008). Relativamente à quimioterapia e radioterapia, estes tipos de tratamento mostraram pouca utilidade em animais (Williams, 2005; Withrow, 2007; Steiner, 2008).

No que diz respeito aos insulinosomas, o tratamento de emergência consiste na eliminação rápida e eficaz dos sinais clínicos, como a administração de doses de dextrose. Se os sinais de neuroglicopénia continuarem presentes, deve-se suspeitar de edema cerebral e considerar tratamento com manitol e glucocorticoides (Steiner, 2008).

A cirurgia continua a ser o tratamento de eleição, apesar de ser difícil identificar o insulinoma em alguns casos, sendo necessário adoptar a técnica cirúrgica adequada à localização das lesões. Sempre que as lesões se localizarem nas extremidades dos lobos pancreáticos, ou perto das mesmas, poderá ser efectuada pancreatectomia parcial; caso as lesões se localizem no corpo do pâncreas deverá ser feita nodulectomia (Fossum, 2007). Devido às reduzidas dimensões dos insulinosomas, a sua identificação intra-cirúrgica poderá ser facilitada administrando azul de metileno por via endovenosa, que irá corar as células neoplásicas dos ilhéus em contraste com a ausência de cor do parênquima normal (Fossum, 2007). Se se optar pela utilização do azul de metileno, deverá tomar-se precaução no desenvolvimento de anemia hemolítica por corpos de Heinz.

A cirurgia encaixa, num quadro de suspeita de insulinoma, na categoria da terapêutica, mas também diagnóstica, em que a palpação cirúrgica mostrou uma sensibilidade na detecção de insulinosomas superior à ecografia transabdominal e TC (Robben et al., 2005). O tratamento médico deverá ser efectuado quando o insulinoma não tem indicação para remoção cirúrgica, quando não foi completamente removido ou em animais com hipoglicémia recorrente apesar da cirurgia (Bailey & Page, 2007; Steiner, 2008). Polton, White, Brearley e Eastwood (2007) descrevem que o tratamento médico melhora o tempo de sobrevivência em animais que não foram submetidos a cirurgia e em animais submetidos a esta, com reaparecimento de crises hipoglicémicas. O controlo da glicémia com refeições frequentes, ricas em proteínas, gordura e hidratos de carbono poderá não ser suficiente e aí deve ser considerada a adição de glucocorticoides (Bailey & Page, 2007; Steiner, 2008). Outros fármacos que podem ser usados são inibidores da secreção de insulina como o ocreótido e diazoxide (Bailey & Page, 2007; Steiner, 2008).

Outras abordagens terapêuticas, como quimioterapia e radioterapia estão descritas em animais (Meleo, 1990; Moore et al., 2002; Bell, Mooney, Mansfield & Jones, 2005), mas sem resultados muito promissores.

### **I. OBJECTIVOS**

O presente estudo tem vários objectivos dentro da aplicação prática e clínica dos testes de diagnóstico relacionados com pancreatite e neoplasia pancreática. Numa primeira abordagem, será feita uma caracterização da população, bem como da respectiva apresentação inicial e exames subsequentes. Posteriormente, será feita uma avaliação de vários parâmetros que poderão estar ligados, de alguma forma, ao tipo de doença pancreática ou ao tipo de evolução. Neste estudo foi atribuída especial importância à realização de ecografia abdominal, e à relevância clínica da informação fornecida por este meio de diagnóstico.

### **II. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **CrITÉrios de inclusão de casos**

O estudo efectuado no âmbito deste trabalho é um estudo retrospectivo, cujos casos recolhidos são de canídeos que se apresentaram à consulta no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa (HE-FMV) durante o ano de 2011.

A selecção dos casos relativos à doença inflamatória pancreática teve como critérios a existência de medição da concentração de cPL com resultados acima do valor de referência para a espécie (0 a 200ug/L), bem como a realização de ecografia abdominal. Para os casos de neoplasia, os critérios utilizados foram a existência de confirmação histopatológica da doença e realização de ecografia abdominal.

Os registos médicos foram estudados, e analisadas as informações relativamente à história clínica, apresentação e sinais, análises clínicas, imagiologia e, no caso em que tal foi possível, histopatologia. A informação relativa à evolução da doença e ao respectivo tratamento foi também registada e analisada.

As análises sanguíneas de hemograma e bioquímicas foram efectuadas no Laboratório de Análises Clínicas Prof. M. Braço Forte; a medição da concentração de cPL foi efectuada pelo Laboratório Inno em que o teste é efectuado com base no teste comercial Spec cPL descrito anteriormente; as ecografias foram realizadas por operadores experientes, com equipamento existente nas instalações do HE-FMV – Ecógrafo ALOKA S4000, sonda microconvexa 3,8 a 7,5 MHz; quando aplicado, as amostras de tecido pancreático foram analisadas pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária.

### **Análise estatística**

Os dados relativos à raça, idade e sexo foram analisados por métodos de estatística descritiva, apresentando-se a frequência e percentagem de casos na amostra estudada (Anexo 4).

Relativamente aos resultados das análises sanguíneas, estes foram agrupados em categorias de acordo com os valores de referência da espécie em: normal, aumentado e diminuído (Anexo 5). No que diz respeito aos resultados da ecografia, as várias características foram categorizadas de acordo com a presença ou ausência das mesmas (Tabela 7). O tratamento dos animais foi também avaliado relativamente à necessidade de hospitalização ou não, e relativamente aos fármacos ou grupo de fármacos utilizados.

Com o intuito de efectuar comparações entre os grupos, alguns parâmetros foram agrupados em:

- Doenças concomitantes descritas em associação com pancreatite: DM, HAC, hipotireoidismo.
- Medicação descrita em associação com pancreatite: apenas um caso em que o fármaco utilizado foi a furosemida.
- Sinais sistémicos: anorexia, prostração, desidratação, perda de peso e mucosas pálidas
- Sinais de abdómen agudo: vômito, dor abdominal e diarreia
- Sinais neurológicos: desorientação, tremores, ataque epileptiforme ou convulsões
- Alterações ecográficas estruturais do pâncreas: órgão hipocogénico, tamanho aumentado, ecotextura alterada e presença de nódulos
- Sinais ecográficos de inflamação local: mesentério reactivo, líquido livre, linfonodos reactivos e sinais de inflamação intestinal.

Seguindo o mesmo objectivo, o diagnóstico, o tipo de evolução e os valores de cPL foram categorizados da seguinte forma

- Diagnóstico: inflamação ou neoplasia
- Tipo de evolução: benigna, quando o animal era mantido em tratamento ambulatorio ou teve alta médica; ou maligna, quando o animal morreu ou foi submetido a eutanásia.
- Intervalo de cPL: suspeito, com concentrações de cPL entre 200ug/L e 399ug/L; ou diagnóstico, com concentrações de cPL acima de 400ug/L ou quando o teste rápido SNAP cPL era lido como positivo.

Todas as variáveis categóricas foram analisadas por métodos de estatística descritiva, apresentando-se a frequência e percentagem de casos na amostra estudada. O teste exacto de Fisher (bilateral) foi utilizado para estudar a associação entre as variáveis qualitativas (Anexo 6 e 4). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

A covariação entre parâmetros hematológicos, bioquímicos e de cPL foi analisada pelo coeficiente de correlação de Spearman (Anexo 8).

Todos os métodos de análise estatística anteriormente enunciados foram efectuados com o programa IBM-SPSS v20.0.0.

### III. RESULTADOS

#### Caracterização dos grupos

No presente estudo, e cumprindo os critérios de inclusão enumerados anteriormente, foi possível recolher 9 casos com doença inflamatória e 4 com doença neoplásica. Doravante serão apresentados e discutidos os resultados para cada um dos grupos individualmente, dadas as características de cada uma das doenças.

No grupo de cães com pancreatite, os animais que pertenciam à raça indeterminada têm uma representação maior, com outras raças também representadas (Anexo 4 - Tabela 13). A idade variou entre 4 e 13 anos, com uma média de 9,67 anos e desvio padrão de 3,43 anos, e a distribuição entre sexos foi de 55,6% de machos e 44,4% de fêmeas.

Relativamente ao grupo de animais com neoplasia, não houve nenhuma raça com predominância de casos (Anexo 4 - Tabela 14). A idade teve uma variação entre 7 e 15 anos, com uma média de 10,25 anos e desvio padrão de 3,60 anos. A distribuição entre sexos foi equitativa.

#### Sinais clínicos e serologia

##### Inflamação

No grupo de animais com o diagnóstico de pancreatite nenhum animal tinha registo de ser obeso. Houve 4 casos em que existia diagnóstico prévio de outras doenças descritas em associação com a pancreatite, uma por cada animal: DM, HAC, hipotireoidismo e babesiose canina. No que diz respeito a medicações em curso que poderão estar associadas a pancreatite, aquando a consulta, apenas um dos animais era medicado com furosemida por via oral. Os sinais clínicos mais frequentes neste grupo são, por ordem crescente de frequência: prostração, vômito, diarreia, anorexia e perda de peso e estão representados na Tabela 6.

Tabela 6 – Sinais clínicos dos casos de pancreatite

	Nº	%
Doenças concomitantes	4	44,4
Medicação com associação	1	11,1
Padrão respiratório alterado	1	11,1
Sinais de abdómen agudo	8	88,9
Vômito	4	44,4
Dor abdominal	3	33,3
Diarreia	4	44,4
Sinais sistémicos	7	77,8
Anorexia	4	44,4
Desidratação	2	22,2
Prostração	6	66,7
Perda de peso	4	44,4
Mucosas pálidas	1	11,1

Relativamente às análises hematológicas e bioquímicas do grupo de animais com pancreatite, estas estão descritas no Anexo 5 - Tabela 15. O hemograma revelou hematócrito diminuído em 44,4% dos animais, e a maioria dos animais (85,7%) tinham plaquetas dentro dos valores normais. Metade dos animais apresentaram leucócitos dentro dos valores normais, e a outra metade acima dos mesmos; a maioria dos animais apresentaram neutrofilia (57,1%), linfócitos, monócitos e basófilos dentro dos valores normais em 83,3, 66,7 e 100% dos casos, respectivamente, e eosinopénia em 100% dos casos. As análises bioquímicas, na maioria dos animais, encontravam-se dentro dos limites normais de referência para a espécie com a excepção do sódio, em que 60% dos animais apresentava hiponatremia.

Os resultados do cPL, categorizados de acordo com os limites descritos anteriormente, envolvem 3 animais no intervalo suspeito e 6 animais acima do limiar de diagnóstico de pancreatite.

### Neoplasia

Neste grupo de animais, apenas um apresentou, à consulta, sintomatologia digestiva (diarreia e dor abdominal), e o seu diagnóstico foi de insulínoma. O exame físico do animal diagnosticado com adenocarcinoma do pâncreas exócrino não mostrou qualquer tipo de alteração, enquanto os restantes (3 animais) apresentavam sintomatologia neurológica.

No que diz respeito às análises hematológicas (Anexo 5 - Tabela 16), a maioria dos animais não tinha qualquer alteração do mesmo, com a excepção do caso com neoplasia exócrina, cuja única alteração presente no hemograma é leucocitose com linfocitose.

As análises bioquímicas estavam, na sua maioria, dentro dos valores normais, com a excepção da glicémia que, sendo só medida numa abordagem inicial nos animais cujo diagnóstico revelou insulínoma, estava abaixo do valor normal para a espécie em dois animais (31mg/dL e 26mg/dL), e perto do limite inferior no restante (74mg/dL) (Bailey & Page, 2007; Steiner, 2008; Hess, 2010). O doseamento de insulina foi feito nos mesmos animais, estando acima do limite descrito de 5 a 20µU/mL (Dunn, Heath, Herrtage, Jackson & Walker, 1992) em apenas um caso (64,5µU/mL), sendo que num dos casos o valor estava muito próximo do limite superior (19,9µU/mL) e normal no restante (5µU/mL)

## **Ecografia**

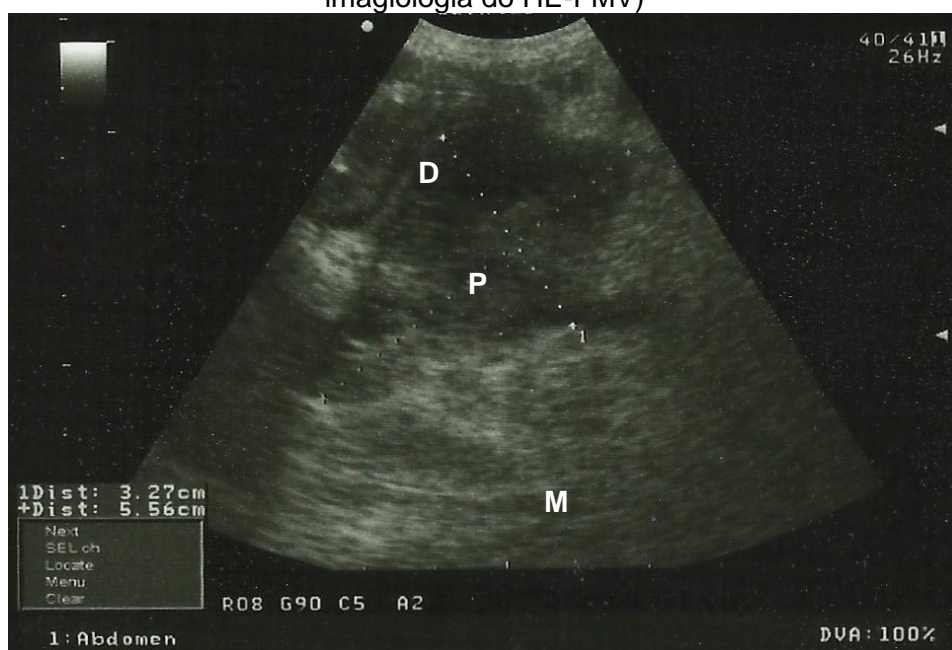
### Inflamação

A ecografia foi realizada em todos os animais (Tabela 7), nos quais as alterações estruturais do pâncreas mais frequentes incluíam parênquima pancreático hipoecogénico e aumento das dimensões do órgão (Figura 4). Relativamente aos sinais de inflamação local analisados, o mais frequente foi a presença de reactividade do mesentério (Figura 4). Em 2

dos 9 relatórios estudados, a ecografia abdominal relativamente às características analisadas não mostrou qualquer alteração.

Numa pequena percentagem de animais (33,3%) foram efectuados estudos radiográficos à cavidade abdominal, mas os relatórios não se encontraram disponíveis para inclusão neste estudo.

Figura 4 – Imagem ecográfica do pâncreas e da zona peri-pancreática num dos casos de pancreatite. (Imagem cedida pelo departamento de imagiologia do HE-FMV)



Na imagem encontra-se o corpo do pâncreas, com aumento da dimensão do órgão (3,27 cm por 5,56 cm), parênquima hipoecogénico com alterações da ecotextura, e reactividade do mesentério.

D – duodeno; P – pâncreas; M - mesentério

### Neoplasia

Relativamente à ecografia dos animais com diagnóstico de neoplasia (Tabela 7), a alteração mais frequente, e presente em todos os animais, foi a detecção de estruturas nodulares no parênquima pancreático (Figura 5 e Figura 6); as restantes alterações assinaladas (aumento do tamanho do pâncreas e mesentério reactivo) apenas estavam presentes no animal com neoplasia exócrina. Os relatórios ecográficos foram revistos também relativamente à detecção de alterações que pudessem ser sugestivas de metastização, e dos 4 casos de neoplasia pancreática, apenas o animal com adenocarcinoma exócrino apresentava estruturas nodulares compatíveis com neoplasia no fígado e no baço.

Foram efectuados estudos radiográficos abdominais e torácicos em todos os animais com suspeita de insulinooma (3 em 4 animais), com o principal intuito de pesquisar sinais compatíveis com mestastização, antes da cirurgia. O resultado das radiografias não revelou nenhum caso de metastização pulmonar.

Tabela 7 – Alterações ecográficas dos casos de inflamação e neoplasia

	Inflamação (N=9)		Neoplasia (N=4)	
	Nº	%	Nº	%
<b>Alterações estruturais do pâncreas</b>				
Hipoecóico	5	55,6	0	0,0
Tamanho aumentado	6	66,7	1	25,0
Ecotextura alterada	4	44,4	0	0,0
Estruturas nodulares	2	22,2	4	100,0
<b>Sinais de inflamação local</b>				
Mesentério reactivo	5	55,6	1	25,0
Líquido Livre	4	44,4	0	0,0
Linfonodos reactivos	2	22,2	0	0,0
Sinais de inflamação intestinal	4	44,4	0	0,0

Figura 5 – Imagem ecográfica do pâncreas e zona peri-pancreática num dos casos de neoplasia pancreática (insulinoma). (Imagem cedida pelo departamento de imagiologia do HE-FMV)

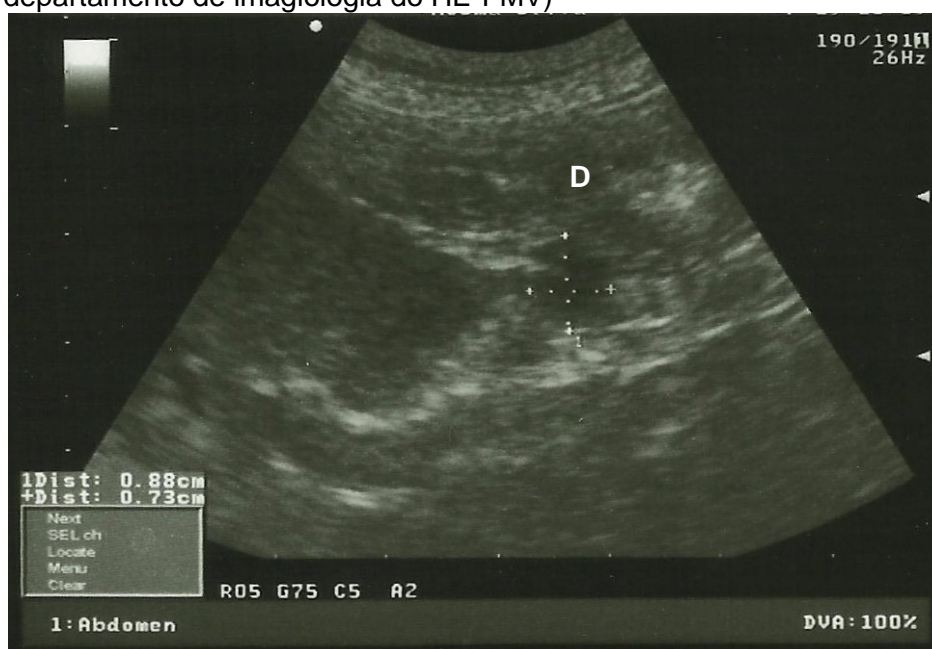


Imagem ecográfica do corpo do pâncreas, onde é possível visualizar uma estrutura nodular hipoecogénica e homogénea, com dimensões 8,8cm por 0,73cm.

D – duodeno.

Figura 6 - Imagem ecográfica do pâncreas e zona peri-pancreática num dos casos de neoplasia pancreática (insulinoma). (Imagem cedida pelo departamento de imagiologia do HE-FMV)

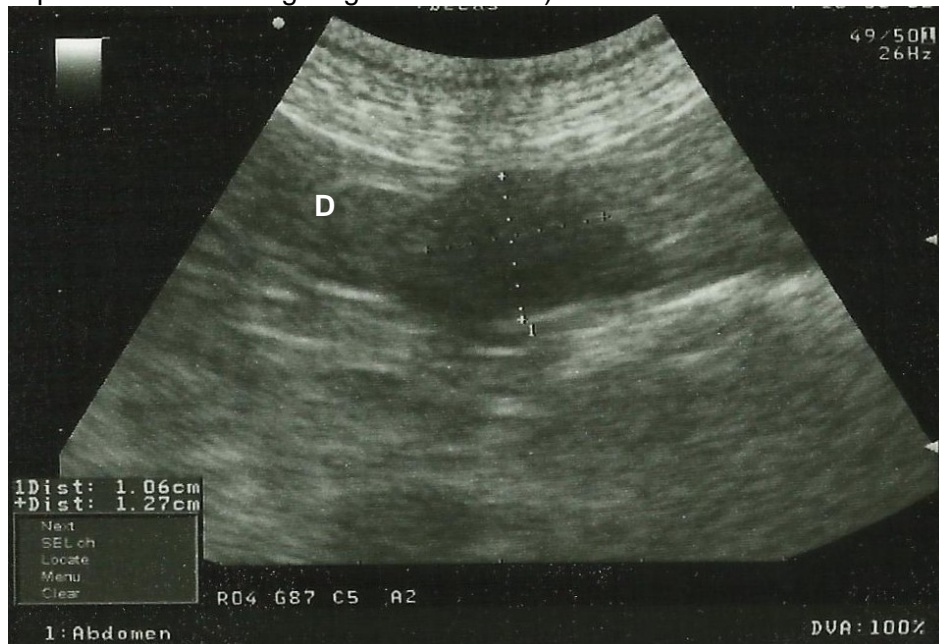


Imagem ecográfica do lobo pancreático direito, onde é possível identificar uma estrutura nodular hipocogénica com contornos bem definidos de dimensões 1,06 cm por 1,27 cm  
D- duodeno

### **Histopatologia**

A histopatologia só foi efectuada em 5 dos 13 animais incluídos neste estudo: um dos animais com diagnóstico de peritonite séptica associada a pancreatite, outro com adenocarcinoma do pâncreas exócrino e três animais com insulinoma. Com a excepção do animal com adenocarcinoma do pâncreas exócrino, em que foi efectuada PAAF ecoguiada e análise citológica, todas as amostras dos restantes animais foram obtidas intra-cirúrgicamente possibilitando a análise histológica das mesmas.

### **Tratamento**

#### Inflamação

Neste grupo de animais, apenas 6 apresentavam um quadro clínico suficientemente grave que levou à sua hospitalização. Com variações dentro do respectivo agrupamento, o tratamento consistiu em fluidoterapia, antibioterapia, administração de anti-eméticos, protectores gástricos e analgesia, como mostrado na Tabela 8. Em apenas 2 dos animais foi necessária a colocação de tubo naso-esofágico, e em dois casos isolados foi administrado um corticoesteróide e transfusão de plasma fresco congelado (PFC). De todos os animais deste grupo, apenas um foi submetido a lavagem peritoneal, acabando por entrar

em paragem cardio-respiratória intra-cirúrgica. O período de hospitalização variou entre 4 e 5 dias nos sobreviventes (4/6), e os dois animais que acabaram por morrer por paragem cardio-respiratória tinham já um período de hospitalização de 6 e 12 dias.

Os restantes 3 animais foram seguidos num regime ambulatorio, em que a terapêutica instituída incluía antibióticos (3/3), anti-eméticos (1/3), protectores gástricos (3/3) e analgésico (1/3).

### Neoplasia

Dos quatro animais neste grupo, apenas dois foram hospitalizados e ambos com insulinoma. Tanto o caso de adenocarcinoma do pâncreas exócrino, como o outro caso de insulinoma não apresentavam um quadro clínico que pudesse justificar a sua hospitalização numa abordagem inicial.

Todos os animais com neoplasia pancreática endócrina foram sujeitos a cirurgia por pancreatectomia parcial, e submetidos a monitorização apertada no período peri-operatório. O tratamento hospitalar nestes animais consistiu em analgesia com recurso a pensos de fentanil, administração de soro glucosado sempre que a glicémia assim o justificava, administração de corticosteroides e, sempre que o quadro neurológico o exigia, midazolam. O período de internamento destes animais variou entre 7 e 10 dias, em que 2 dos 3 animais tiveram uma recuperação favorável e um deles foi submetido a eutanásia 14 dias após a alta médica.

### **Prognóstico e evolução clínica**

Relativamente ao tipo de evolução, esta foi benigna em 7 dos 9 animais com pancreatite. Os dois animais cuja evolução conduziu à morte entraram em paragem cardio-respiratória sem sucesso de reanimação.

No grupo de animais com neoplasia, a evolução foi maligna em 2 dos 4 animais, conduzindo à eutanásia dos mesmos, por agravamento do quadro clínico e qualidade de vida.

Tabela 8 – Tratamento dos animais hospitalizados suspeitos de pancreatite

	Nº	%
Fluidoterapia	6	100
Cloreto de Sódio (NaCl)	4	66,7
Lactato de Ringer (LR)	2	33,3
Antibióticos	4	66,7
Ampicilina	3	50
Metronidazol	1	16,7
Marbofloxacina	1	16,7
Enrofloxacina	2	33,3
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	1	16,7
Anti-eméticos	5	83,3
Metoclopramida	3	50
Maropitant	4	66,7
Protectores gástricos	6	100
Sucralfato	5	83,3
Omeprazol	2	33,3
Ranitidina	5	83,3
Analgésicos	5	83,3
Tramadol	1	16,7
Butorfanol	1	16,7
Penso de fentanil	2	33,3

### **Associações entre parâmetros**

A análise estatística de associação de parâmetros pelo teste exacto de Fisher (Anexo 6 – Tabelas 17 a 21; Anexo 7 - Tabela 22) evidenciou diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a: sintomatologia neurológica e diagnóstico ( $p=0.014$ ) sinais sistémicos e diagnóstico ( $p=0.021$ ); contagem de eosinófilos e diagnóstico ( $p=0,005$ ); contagem de eosinófilos e sinais sistémicos ( $p=0,048$ ); hemoglobina e sinais sistémicos ( $p=0,015$ ); hematócrito e sinais sistémicos ( $p=0,005$ ); estruturas nodulares ecográficas e tipo de evolução ( $p=0,021$ ); concentração de creatinina e alterações ecográficas estruturais do pâncreas ( $p=0,045$ ).

Os resultados relativamente ao coeficiente de correlação de Spearman (representados no Anexo 8) não trouxeram nenhum dado relevante ao estudo, e por essa razão não serão abordados.

### **Maneio clínico**

O maneio clínico dos animais foi revisto e avaliado. Nos animais em que o quadro clínico assim o exigia, a hospitalização foi o primeiro passo a ser tomado, juntamente com um painel geral de análises que compreendia análises hematológicas e bioquímicas.

No grupo de animais com pancreatite o seguimento do caso envolveu sempre os seguintes passos sequenciais: radiografia (só em alguns animais), ecografia abdominal e quantificação da lipase pancreática canina.

No que diz respeito ao grupo de animais com neoplasia, apenas dois animais foram hospitalizados devido à gravidade dos sinais clínicos. O curso clínico posterior à hospitalização foi o mesmo para todos os animais com insulinooma de acordo com a seguinte sequência: ecografia abdominal, radiografia torácica e abdominal, e cirurgia. No caso de adenocarcinoma do pâncreas exócrino, por não exhibir um quadro clínico típico, o curso clínico incluiu análises hematológicas, ecografia e quantificação de cPL, sem nunca ter sido instituído qualquer tipo de tratamento antes de ter sido efectuada a eutanásia do animal.

## **IV. DISCUSSÃO**

### Limitações do estudo.

Tal como qualquer estudo retrospectivo, a recolha de dados e a qualidade dos mesmos está dependente do tipo de registos médicos que existem. Esta limitação é muito importante, ou mesmo a mais importante na obtenção de dados consistentes e com capacidade de fornecer informação para a elaboração de estudos. Em ambiente puramente clínico, muitas das informações recebidas pelos MV não são registadas nas fichas.

Outras limitações do presente estudo incluem: o baixo número de casos, a inconsistência do seu seguimento clínico e a ausência de histopatologia como meio de diagnóstico definitivo dos casos suspeitos de pancreatite. Assim, a interpretação dos resultados aqui

apresentados deve ser cautelosa. A quantidade de casos que poderiam ter sido incluídos neste estudo esteve também dependente do índice de suspeição de cada MV, que deverá ter sempre em conta importantes condicionantes económicas de cada proprietário que nem sempre permitem a realização dos testes ou de ecografia abdominal numa fase inicial da abordagem ao paciente.

Tendo em conta que um dos critérios de inclusão de casos era a existência de uma concentração de cPL acima dos valores normais da espécie e que esse teste nunca foi realizado numa abordagem inicial ao paciente, os casos do presente estudo poderão corresponder a uma amostra de animais com doença de menor gravidade, uma vez que os animais com doença clinicamente grave poderão não ter sobrevivido tempo suficiente.

### **Sinais clínicos e laboratoriais**

#### **Inflamação**

Os sinais clínicos neste grupo de animais seguem o mesmo padrão dos estudos mencionados anteriormente (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a). A presença de dor abdominal apenas foi registada em 3 animais (33,3%) mostrando que, tal como referido anteriormente, apesar de este sinal ser um dos mais sugestivos de pancreatite, a dor abdominal é identificada numa percentagem muito baixa. Os sinais pouco específicos e ligados, principalmente, ao sistema digestivo são também os mais frequentes na nossa amostra.

Contrariamente ao esperado, apenas dois animais tinham registo de desidratação aparente, e nenhum com mucosas ictéricas ou aumento da temperatura. Este facto poderá ter duas explicações: a primeira relacionada com a ausência de registos médicos consistentes, e a segunda por selecção inadvertida dos casos mais leves em que estes sinais são vistos com menor frequência.

Relativamente às análises hematológicas, os resultados estão de acordo com estudos feitos anteriormente (Hess et al., 1998; Williams, 2005), com a excepção de 3 animais que apresentavam anemia. Nesses casos a causa foi identificada, e incluía melena num dos casos e hemoparasitas nos restantes dois animais.

Outro achado pouco frequente, identificado em todos os animais cujas análises hematológicas se encontravam disponíveis, foi a contagem de eosinófilos abaixo do valor normal da espécie. Este resultado não é de todo inesperado, uma vez que a diminuição desta linha celular está maioritariamente associada com a libertação de glucocorticoides endógenos e relacionado com situações de *stress*, HAC e inflamação e/ou infecção aguda (Dunn, 2001).

Relativamente às análises bioquímicas, mais uma vez a sua variação está de acordo com os estudos feitos anteriormente (Hess et al., 1998, Watson et al., 2010a), com a excepção da concentração de sódio no sangue. No presente estudo, a maioria dos animais (3 em 5)

apresentava hiponatrémia, sendo que dois deles apresentavam elevação dos parâmetros renais de ureia e creatinina e o outro tinha vômito e diarreia profusos, podendo assim justificar a perda de sódio quer por via renal, quer por via gastro-intestinal.

No presente estudo, dos 9 casos analisados, 3 deles apresentavam uma concentração de cPL no sangue abaixo do valor considerado diagnóstico, e acima do intervalo de referência para a espécie. Destes, dois animais apresentaram-se com quadro gastrointestinal agudo e a ecografia efectuada posteriormente revelou características compatíveis com pancreatite. No outro caso, a ecografia não mostrou qualquer alteração ao nível do pâncreas e estruturas associadas e o único sinal presente era diarreia. Numa análise mais cuidada aos registos médicos do último animal, as suspeitas clínicas mais citadas incluem também IPE e síndrome de sobre-crescimento bacteriano intestinal (SIBO) ainda por confirmar, em que a análise de TLI estava normal. Tendo em conta que este animal pertencia à raça Pastor Alemão, todo o quadro aponta para que seja um caso de atrofia acinar pancreática (AAP) típica do pastor alemão, embora um estudo (Steiner, Rutz & Williams, 2006) tenha mostrado que nenhum dos animais com AAP apresentava valores de cPLI acima do intervalo de referência. Vários estudos apontam para a teoria de que a AAP dos cães da raça Pastor Alemão tem como causa subjacente o desenvolvimento e progressão de pancreatite linfocítica (Wiberg, Saari & Westermarck, 1999; Wiberg, 2004). Neste caso, poderemos ter detectado essa fase inicial da pancreatite, ainda sem sinais clínicos ou ecográficos, poderá estar em curso um caso de pancreatite crónica com progressiva destruição do parênquima exócrino e respectiva IPE ou, menos provavelmente, poderá tratar-se de um resultado falso positivo uma vez que a especificidade do cPL nestes valores situa-se entre 80 e 95% (Carley et al., 2008; Neilson-Carley et al., 2011; Trivedi et al., 2011; Mansfield et al., 2012). A suportar a hipótese de estar presente inflamação pancreática crónica neste animal, o estudo de Watson (2003) relata casos em que cães com IPE e pancreatite crónica apresentavam TLI dentro dos valores normais, pelo facto de a redução na quantidade de parênquima pancreático ser ultrapassada pelo estado inflamatório do órgão, elevando a concentração de TLI.

No que diz respeito à análise estatística dos dados, os resultados já enunciados anteriormente serão agora abordados. A associação estatisticamente significativa entre a existência de sintomatologia sistémica e o diagnóstico ( $p=0,021$ ) está de acordo com relatos anteriores em que se tem vindo a confirmar a importante componente sistémica da inflamação pancreática, aparte os sinais já reconhecidos devido a inflamação local. A libertação de mediadores inflamatórios nesta doença dá origem ao aparecimento de quadros clínicos mais vastos em que as complicações sistémicas têm, muitas vezes, uma maior importância na sobrevivência do animal.

A associação entre a contagem de eosinófilos e o diagnóstico ( $p=0,005$ ), e entre a primeira e a existência de sintomatologia sistémica ( $p=0,048$ ) já foi discutida anteriormente e prende-se, mais uma vez, pelo carácter global de inflamação sistémica provocado pela pancreatite. Tanto a concentração de hemoglobina como o hematócrito mostraram associação estatística com os sinais sistémicos ( $p=0,015$  e  $p=0,005$ , respectivamente). Esta associação está relacionada com concentrações normais de hemoglobina e hematócrito normal e ausência de sinais sistémicos, resultado que seria de esperar uma vez que as análises hematológicas têm precisamente a função primordial de avaliar o paciente relativamente ao seu estado de saúde.

### Neoplasia

A sintomatologia dos animais pertencentes a este grupo está de acordo com aquela descrita em estudos anteriores. No animal com adenocarcinoma do pâncreas exócrino, não havia nenhuma alteração clínica que pudesse levar ao início da pesquisa de algum tipo de doença, enquanto os animais com insulinooma apresentaram um quadro típico com sinais relacionados com hipoglicémia.

Relativamente à hematologia, a única alteração presente no animal com neoplasia exócrina era a presença de leucocitose com linfocitose, podendo suspeitar-se de alguma etiologia infecciosa ainda por determinar, ou aumento desta linha celular por estar em curso um processo inflamatório arrastado. Mais uma vez, os animais com neoplasia endócrina não mostraram qualquer alteração hematológica suspeita da sua doença.

Das alterações bioquímicas, aquela que mais desperta a atenção é o doseamento de glucose no sangue nos animais com insulinooma. Nestes animais, o resultado esperado é de hipoglicémia, mas houve um animal cuja glicémia não se encontrava abaixo do intervalo de referência para a espécie. De facto, Mellanby e Herrtage (2002) relatam casos em cães com insulinooma que se encontravam euglicémicos, nos quais o doseamento de fructosamina se mostrou muito útil na demonstração de hipoglicémia em cães euglicémicos com sinais compatíveis com insulinooma.

As medições de insulina, realizadas nos 3 animais com suspeita de insulinooma apenas se mostraram alteradas num animal. Apesar do que é descrito acerca do aumento da concentração de insulina, esta forma de diagnosticar insulinomas não é directa em todos os casos, uma vez que animais com insulinooma podem apresentar concentração de insulina dentro dos valores normais (Hess, 2010). Nestes casos, a ecografia e a histopatologia assumem um papel ainda mais importante no diagnóstico da doença, tal como se pode demonstrar no presente estudo, em que todos os animais tinham alterações ecográficas sugestivas da doença, juntamente com confirmação histopatológica.

Relativamente à análise estatística, houve uma associação estatisticamente significativa entre os sinais neurológicos e o diagnóstico ( $p=0,014$ ). De facto, todos os animais com

sintomatologia neurológica tiveram um diagnóstico de insulinoma, mostrando assim uma das diferenças imediatas entre doença endócrina e exócrina que se podem desenvolver no mesmo órgão.

## **Ecografia**

### Inflamação

As alterações ecográficas mais comuns neste estudo estão de acordo com aquelas referidas em estudos anteriores sobre o mesmo tema, em que as observações mais frequentes são a hipoeogenicidade do parênquima pancreático, aumento da dimensão do órgão e mesentério reactivo (Hess et al., 1998). Apesar de haver concordância entre o presente estudo e estudos realizados anteriormente, o facto de não ter sido efectuada nenhuma análise histológica não permite assumir como diagnóstico definitivo a pancreatite, uma vez que a neoplasia pancreática pode mimetizar este tipo de imagem.

Nos 9 animais sujeitos a ecografia abdominal, dois deles não apresentaram qualquer tipo de alteração pancreática ou das estruturas envolventes. Destes, um dos casos foi já discutido anteriormente, e trata-se do animal suspeito de IPE ou SIBO em que a ausência de alterações ecográficas vem adicionar ênfase à possibilidade de se tratar de um caso de pancreatite crónica; o outro caso trata-se de um animal com manifestação clínica gastrointestinal, cuja concentração de lipase pancreática se encontra acima de 1000ug/L, admitindo-se a forte hipótese de se tratar de um resultado falso negativo na ecografia. Este resultado na ecografia é, de certo modo, expectável, uma vez que a sensibilidade relatada para o diagnóstico de pancreatite varia entre 66,7 e 68% na pancreatite aguda (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a) e 56% na pancreatite crónica (Watson et al., 2010a).

Após análise estatística dos dados, apenas foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a concentração normal de ureia no sangue e a existência de alterações ecográficas estruturais do pâncreas ( $p=0,045$ ). Esta associação estatística não tem qualquer significado clínico e é fruto de uma combinação de factores intrínsecos ao estudo, como o baixo número de casos e o facto de muitos deles não exibirem alterações deste parâmetro renal. Este dado poderá até encontrar-se em discordância com alguns autores que afirmam haver uma grande percentagem de animais com doença pancreática e renal em simultâneo.

### Neoplasia

De todos os animais deste grupo, a ecografia revelou consistentemente (100%) a presença de estruturas nodulares. No animal diagnosticado com neoplasia exócrina, as alterações presentes incluíam tamanho aumentado e mesentério reactivo. Tendo em conta que os adenocarcinomas do pâncreas exócrino podem levar a inflamação local por necrose tumoral (Steiner, 2010), este tipo de alterações ecográficas são esperadas. Deverá salientar-se a importância da recolha de biópsias na diferenciação entre situações inflamatórias e

neoplásicas em animais com imagens ecográficas suspeitas de qualquer uma das duas doenças, sendo essa a única forma de diferenciação.

No que diz respeito aos animais com neoplasia endócrina, em 2 deles foi possível detectar, logo na primeira ecografia, alteração do tecido pancreático. Num deles, apesar de um quadro clínico semelhante aos anteriores, a identificação de estruturas nodulares só foi possível numa segunda ecografia, realizada dois dias após a primeira. Este dado mostra novamente o curso dinâmico da doença, e da respectiva imagem ecográfica cuja sensibilidade na detecção deste tipo de doença está situada nos 39% (Robben et al., 2005). Relativamente à presença de estruturas nodulares em todos os animais com neoplasia, esta característica não poderá ser encarada como indicativa de lesão neoplásica, uma vez que a presença de nódulos no pâncreas poderá também estar presente em animais mais velhos sem a necessidade de uma correlação com doença prévia ou actual, mas sim com alterações relacionadas com a idade (Newman et al., 2005). Novamente, a única forma de diferenciar definitivamente estas situações benignas de neoplasias é com recurso a análise histológica das zonas alteradas. No presente estudo, nenhum dos animais com estruturas nodulares e diagnóstico de pancreatite foi sujeito a biópsia de tecido pancreático para análise histopatológica, ficando por determinar a sua constituição.

## **Histopatologia**

### Inflamação

A análise histopatológica apenas foi efectuada em um animal com suspeita de pancreatite, com o resultado de peritonite séptica associada a pancreatite. Embora seja considerado o *gold standard* no diagnóstico de doença pancreática, este meio de diagnóstico raramente é utilizado como prática corrente na clínica de animais de companhia. No presente estudo, a opção de submeter o paciente a lavagem peritoneal permitiu a recolha de biópsia pancreática intra-cirúrgica, não sendo a cirurgia direccionada inicialmente para esse fim. As razões encontradas para que este meio de diagnóstico não seja efectuado mais frequentemente incluem: o risco anestésico associado a pacientes críticos, condicionantes económicas e o facto de ser um meio invasivo. De facto, numa análise cuidada dos registos médicos, na maior parte dos casos sempre que há alterações ecográficas sugestivas de pancreatite, é aconselhado a realização de PAAF ecoguiada ou biópsia, ainda que em nenhum animal tenha sido efectuada. Volta a salientar-se que a ausência de diagnóstico histológico é uma das grandes limitações, senão a maior, do presente estudo.

### Neoplasia

Os resultados da histopatologia são enquadrados pelo anatomo-patologista na sintomatologia do animal, sempre que possível. Neste sentido, o diagnóstico de insulinoma é, neste caso, um diagnóstico de associação. As características presentes são descritas

como neoplasia de pâncreas endócrino, mas uma vez que as células  $\beta$  produzem outros mediadores hormonais além da insulina, o verdadeiro diagnóstico histopatológico de insulinoma envolve a marcação de insulina no interior das células por meio de imunohistoquímica (O'Brien, Hayden, O'Leary, Caywood & Johnson, 1987). Ainda assim, os sinais clínicos e imagiológicos associados à presença de hipoglicémia sem origem determinada, a concentração de insulina elevada e a identificação de neoplasia dos ilhéus de Langerhans permitem um diagnóstico fiável de insulinoma.

## **Tratamento**

### Inflamação

Tal como referido anteriormente, o tratamento de pancreatite ainda é baseado, sobretudo, em controlar a sintomatologia. Neste sentido, os animais sujeitos a hospitalização puderam ser alvo de uma monitorização constante, e adição de medicação que pudesse enquadrar-se a cada paciente. O tipo de fármacos mais utilizado, a par da fluidoterapia, foram os protectores gástricos, seguidos dos anti-eméticos e analgésicos, e por fim os antibióticos. Ainda que todos os fármacos sejam adaptados individualmente a cada caso, a utilização de analgésicos está indicada para todos os animais com suspeita de pancreatite, mesmo que não haja a percepção da mesma por parte dos MV, e esta prática não foi seguida em apenas um caso.

Como seria de esperar, a antibioterapia foi a menos utilizada. Este assunto ainda é motivo de controvérsia, e ainda não há consenso acerca da utilização preventiva de antibióticos em animais com pancreatite e sem sinais evidentes de infecção.

Em apenas um animal, foi efectuada transfusão de plasma fresco congelado (PFC). Apesar de ainda não haver provas concretas de que este tipo de intervenção possa melhorar o prognóstico e a evolução da doença, alguns estudos poderão sugerir que não tem qualquer efeito. No presente estudo a autora deparou-se com um problema que poderá comprometer a obtenção de resultados acerca dos benefícios clínicos do PFC, e prende-se por duas razões: a primeira é pelo facto de ser um recurso limitado e dispendioso; a segunda porque a decisão de proceder à transfusão de PFC é tomada apenas quando os pacientes não respondem à medicação instituída, e isso pode significar um atraso significativo na administração de plasma. No presente estudo, a transfusão de PFC apenas foi efectuada 11 dias após a hospitalização e início de tratamento, e o animal acabou por morrer no dia seguinte. Deverão fazer-se mais estudos de modo a determinar a utilidade da administração de plasma numa fase inicial da doença, de modo a melhorar a capacidade de resposta por parte do paciente.

Foi também realizada análise estatística entre o tipo de tratamento e a evolução da doença, sem que nenhum parâmetro apresentasse uma associação significativa em termos estatísticos.

## Neoplasia

O único caso de adenocarcinoma do pâncreas exócrino nunca exibiu um quadro clínico que pudesse justificar hospitalização, ou sintomatologia que pudesse levar o clínico a iniciar algum tipo de terapêutica.

Relativamente aos casos com suspeita de insulínoma, o tratamento efectuado segue as recomendações descritas na bibliografia, nos quais os animais foram primeiro estabilizados e só depois submetidos a pancreatemia parcial ou nodulectomia. Um dos animais não foi hospitalizado porque a sintomatologia apresentada incluía apenas tremores e fraqueza dos membros posteriores episodicamente, sem que houvesse necessidade de cuidados mais intensivos.

### **Prognóstico e evolução clínica**

O desfecho foi favorável em 7 dos 9 animais com pancreatite, significando uma taxa de mortalidade de 22,2% no presente estudo, muito próximo do valor mais baixo relatado em estudos anteriores. De facto, este baixo número relativo à mortalidade prende-se essencialmente pelo desenho do estudo e os critérios de inclusão, que potenciaram a admissão dos casos mais benignos da doença, como explicado anteriormente, e com menos consequências fatais.

No grupo de animais com neoplasia, a mortalidade foi de 50%, um dos animais com neoplasia exócrina e outro com neoplasia endócrina. O animal diagnosticado com neoplasia exócrina apresentava, no momento do diagnóstico, algumas características ecográficas compatíveis com metastização no fígado e baço, podendo justificar assim a gravidade do seu quadro clínico. No outro animal, com diagnóstico de insulínoma e submetido a eutanásia, poderia já estar em curso, no momento do diagnóstico, a disseminação do tumor para outros órgãos, mesmo que não tenha sido detectada pelos meios imagiológicos.

Após análise estatística dos dados, não foi possível encontrar nenhuma associação entre a evolução da doença e parâmetros hematológicos, ecográficos ou de marcadores específicos de doença pancreática (cPL), com a excepção da associação entre a presença de estruturas nodulares pancreáticas visíveis na ecografia abdominal e a evolução maligna da doença ( $p=0,021$ ). Esta associação estatística deve ser enquadrada cuidadosamente no tipo de amostra estudada e na sua verdadeira associação em termos clínicos, uma vez que o número de casos é muito baixo e a observação de estruturas nodulares, como descrito anteriormente, não pode ser encarada imediatamente como uma característica de malignidade. Os diagnósticos diferenciais de estruturas nodulares incluem também hiperplasia benigna associada à idade, quistos, pseudo-quistos e abscessos, e alterações neoplásicas. A única forma de esclarecer definitivamente a origem destas estruturas é com recurso à histopatologia.

## **Maneio clínico**

### Inflamação

Relativamente ao maneio clínico dos pacientes com suspeita de pancreatite, este encontra-se de acordo com o esperado relativamente a quadros clínicos gastro-intestinais pouco específicos. De facto, tendo em conta que a dor abdominal é descrita muitas vezes como um sinal que deverá fazer o Médico Veterinário (MV) considerar fortemente o diagnóstico de pancreatite, a verdade é que esta só se encontrava presente em 3 dos animais (33,3%). Nesse sentido, a decisão de iniciar um tratamento sintomático e proceder à realização de análises gerais de hemograma e bioquímicas que, na sua maioria, consistiam no painel renal (ureia e creatinina), hepático (AST e FAS) e electrolítico (cálcio, sódio, potássio e cloro), juntamente com albumina e PT, parece o curso expectável de decisões.

A radiografia abdominal apenas foi efectuada em 3 dos 9 animais, e no dia da primeira apresentação com sintomatologia em 2 deles. Este baixo número de animais submetidos a este meio de diagnóstico parece insuficiente, tendo em conta todas as recomendações descritas de que a radiografia não deverá ser posta de parte na avaliação de um animal com um quadro de abdómen agudo, tendo em conta que no presente estudo apenas um animal não demonstrava sinais clínicos. Uma das razões que deverá ser sempre posta em destaque durante este projecto é que, sendo efectuado em ambiente puramente clínico, os MV lidam constantemente com os factores económicos e muitas das escolhas que fazem diariamente prendem-se com essa limitação, forçando-os a contornar alguns passos clássicos na abordagem dos pacientes de modo a escolher meios de diagnóstico que poderão fornecer mais informação; outra razão poderá ser a ausência de registos médicos acerca da realização deste exame, mesmo que este tenha sido efectuado e o seu resultado comunicado pessoalmente ao MV responsável por cada caso e não registado.

A ecografia, por fazer parte dos critérios de inclusão, foi realizada em todos os animais. De facto, após análise cuidada dos registos médicos disponíveis, a ecografia abdominal foi sempre realizada previamente à medição da concentração de cPL em todos os animais, e requisitada como um exame de avaliação da cavidade abdominal devido à incapacidade de encontrar a causa primária do quadro clínico. A ecografia abdominal tem esse papel fundamental, na eliminação ou confirmação de muitas causas de abdómen agudo, além da pancreatite, e é um recurso muito utilizado por esta razão e pelos resultados estarem disponíveis imediatamente, permitindo uma tomada de decisões mais célere.

De todos os testes disponíveis e recomendados na abordagem de um paciente suspeito de pancreatite, a medição da concentração de cPL foi, neste estudo, a última a ser realizada. Depois de estudar os registos médicos e o tempo decorrido até à decisão de quantificar a cPL, verificou-se que esta apenas foi requisitada no dia da apresentação à consulta num único caso, e no dia da ecografia abdominal em dois casos. Estes dados sugerem a existência de um baixo índice de suspeição da doença no presente estudo, e a importante

imposição de factores económicos. Apesar de ter sido recomendado no relatório ecográfico em todos os casos do presente estudo, o facto do cPL só ter sido requisitado imediatamente em dois deles mostra também o importante factor económico sempre presente na tomada de decisões, e obriga a considerações práticas acerca da necessidade de confirmação do diagnóstico ecográfico com o cPL.

Em todos os outros animais, o período de tempo entre a apresentação na consulta e a medição da lipase pancreática específica variou entre 1 e 60 dias no total, e entre 1 e 4 dias nos animais sujeitos a hospitalização, com uma média de 9,67 dias e 1,5 dias, respectivamente. Estes dados permitem aferir que o grau de suspeição da doença continua a ser baixo, apesar de já se encontrar disponível, desde 2007, o teste Spec cPL, o qual tem sido avaliado como o melhor teste isolado para o diagnóstico de pancreatite canina, facilitando o seu reconhecimento precoce. Este compasso de espera, principalmente nos animais hospitalizados, poderá ser justificado tendo em conta que devido à pouca especificidade dos sinais clínicos, o caso poderá ser de uma gastroenterite auto-limitante, em que o animal melhora rapidamente em 24h, contrastando com os casos de pancreatite, em que o quadro clínico tende a piorar rapidamente.

A vivência da autora, durante o período de estágio, levou-a à procura da aplicabilidade clínica e prática dos meios de diagnóstico disponíveis em casos de pancreatite, bem como o *timing* dos mesmos. O laboratório utilizado para processamento das amostras e quantificação de cPL informa de um tempo médio até envio de resultados de 3 dias úteis; analisando os dados do presente estudo nesse sentido, foi possível determinar o tempo médio desde o envio da amostra de sangue para cPL e a sua recepção com o resultado de 6,14 dias. Quando esta informação é aplicada à clínica, e aos casos em que a gravidade da doença levou ao internamento dos animais, o resultado da quantificação de cPL apenas se encontrou disponível durante a hospitalização dos animais em 3 dos 6 casos, sendo que em dois deles foi realizado o teste rápido SNAP cPL. Em relação aos restantes animais, dois deles tiveram alta e um acabou por entrar em paragem cardio-respiratória antes da recepção dos resultados. Estes dados mostram que o desempenho de um teste, neste caso o Spec cPL, não é a característica mais importante quando enquadrados na clínica, em que a rápida execução e disponibilidade dos testes assumem uma importância fundamental quando lidamos com doenças que rapidamente podem comprometer a vida de um animal, como a pancreatite, salientando a utilidade do teste rápido SNAP cPL. Infelizmente, o teste rápido apenas foi introduzido no último mês do período de recolha de casos para o presente estudo.

Mesmo nos casos em que o resultado do teste não esteve disponível em tempo útil, o tipo de tratamento entre estes animais e aqueles com o resultado do cPL não variou significativamente, mostrando mais uma vez as limitações existentes no tratamento de pancreatite, que se baseia essencialmente no tratamento sintomático, em que a confirmação

da doença não trouxe qualquer especificidade de tratamento. Esta confirmação permite, quando recebida atempadamente, alertar o MV para complicações graves e para a necessidade de monitorização específica de um paciente com pancreatite.

A quantificação cPL passou assim, em termos clínicos, para uma fase posterior da abordagem a este tipo de pacientes, uma vez que a ecografia tem uma maior disponibilidade e celeridade de resultados e uma sensibilidade apenas um pouco inferior, tomando então um lugar de destaque e de preferência nestes casos. Deverá salientar-se, mais uma vez, que a imagem ecográfica descrita em animais com pancreatite é muito semelhante em animais com neoplasia pancreática, e que a única forma de os diferenciar é com recurso a histopatologia.

### Neoplasia

Com a exceção do caso de neoplasia exócrina, que não apresentava qualquer sinal clínico, todos os outros casos de neoplasia endócrina foram sujeitos ao mesmo maneio clínico. Na primeira consulta, os sinais estavam todos relacionados com neuroglicopénia, em que dois deles tinham história de convulsões e deram entrada no Hospital Escolar em situação de urgência. O primeiro passo, a par da estabilização dos animais, consistiu na medição imediata da concentração de glucose sanguínea que se encontrava anormalmente baixa em dois deles, e perto do valor mínimo num deles. Esta sintomatologia desperta, de uma forma quase imediata, para a possibilidade da existência de um tumor produtor de insulina. O resultado das análises clínicas, confirmadas por ecografia, permitiu uma tomada de decisão bastante rápida nestes casos, possibilitando a intervenção cirúrgica atempadamente e garantindo um prognóstico e evolução favorável em 2 dos 3 animais com insulinoma.

## V. CONCLUSÃO

No presente estudo, tendo em conta as limitações já enunciadas, nomeadamente o baixo número de casos, a inexistência de um teste *gold standard* efectuado em todos os animais, e as importantes condicionantes económicas, as conclusões são essencialmente de ordem prática.

O diagnóstico da doença inflamatória pancreática em cães é actualmente ainda um desafio que se põe diariamente aos MV, aquando a apresentação de um animal com um quadro de gastro-enterite. Apesar dos avanços nesta área durante as últimas décadas, o diagnóstico de pancreatite permanece, na maior parte dos casos, como um diagnóstico de exclusão. Esta forma de encarar a doença impossibilita a acção atempada dos MV na instituição de terapêutica adequada. Neste sentido, a ecografia abdominal tem-se mostrado um óptimo meio de diagnóstico rápido da doença inflamatória, adicionalmente à sua importante função de exclusão de muitos outros diagnósticos de quadros de abdómen agudo. Steiner (in Relford et al., 2006) afirma que o índice de suspeição relativamente a esta doença é cada vez maior e que isso permite o diagnóstico atempado de cada vez mais casos, melhorando o seu prognóstico. O mesmo autor relata que, no futuro, os MV irão requisitar a avaliação de marcadores específicos de pancreatite, como o cPL, muito mais frequentemente, tal como acontece actualmente com a avaliação dos parâmetros renais ou hepáticos na avaliação geral de um paciente.

O tratamento da pancreatite continua a ser essencialmente sintomático e a inexistência de indicadores de prognóstico rapidamente disponíveis tornam-na numa doença imprevisível e muito difícil de abordar clinicamente. Os MV apenas podem estar atentos a complicações sistémicas típicas de pancreatite e agir atempada e adequadamente em cada caso.

A doença neoplásica exócrina enfrenta os mesmos problemas de diagnóstico da doença inflamatória, em que a histopatologia, raramente efectuada neste estudo, assume um papel fundamental na confirmação da doença.

Relativamente à doença neoplásica endócrina, representada neste estudo como insulinoma, o seu diagnóstico parece ser um pouco menos complexo, no sentido em que todo o quadro clínico e meios necessários para a sua confirmação estão disponíveis mais rapidamente. O tratamento desta doença é conhecido e, quando efectuado precocemente permite uma recuperação rápida com remissão de sintomas prolongada. O prognóstico nestes casos depende do estadiamento do tumor, sendo essencial a pesquisa de metastização.

## BIBLIOGRAFIA

---

- Bailey, D.B & Page, R.L. (2007) Tumors of the Endocrine System In Withrow, S.J. & Vail, D.M. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (4ª edição). Saunders
- Beall, M.J., Cahill, R., Pigeon, K., Hanscom, J. & Huth, S.P. (2011). Performance validation and method comparison of an in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine pancreatic lipase. *J Vet Diagn Invest*, 23(1), 115-9.
- Bell, R., Mooney, C.T., Mansfield, C.S. & Jones, B.R. (2005). Treatment of insulinoma in a springer spaniel with streptozotocin. *J Small Anim Pract*, 46(5), 247-50.
- Bennett, P.F., Hahn, K.A., Toal, R.L. & Legendre, A.M. (2001). Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 37, 466-473.
- Bishop, M.A., Xenoulis, P.G., Levinski, M.D., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2008). Relationship between mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene and pancreatitis in Miniature Schnauzers and dogs of other breeds. *J Vet Intern Med*, 22, 745.
- Cáceres, A.V., Zwingenberger, A.L., Hardam, E., Lucena, J.M. & Schwarz, T. (2006). Helical computed tomographic angiography of the normal canine pancreas. *Vet Radiol Ultrasound*, 47(3), 270-8.
- Carley, S., Robertson, J.E., Newman, S.J., Steiner, J.M., Kutchmarik, D. & Relford, R.L. (2008). Specificity of canine pancreas-specific lipase (spec cpl) in dogs with a histologically normal pancreas. *J Vet Intern Med*, 22, 746.
- Carney, P.C., Ruaux, C.G., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2011). Biological variability of C-reactive protein and specific canine pancreatic lipase immunoreactivity in apparently healthy dogs. *J Vet Intern Med*, 25(4), 825-30.
- Ceron, J.J., Eckersall, P.D. & Martinez-Subiela, S. (2005) Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *VetClinPathol*, 34(2), 85-99
- Chan, D.L., Freeman, L.M., Labato, M.A. & Rush, J.E. (2002). Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 16(4), 440-5
- Cordner, A.P., Armstrong, P.J., Newman, S.J., Novo, R., Sharkey, L.C. & Jessen Emeritus, C. (2010). Effect of pancreatic tissue sampling on serum pancreatic enzyme levels in clinically healthy dogs. *J Vet Diagn Invest*, 22(5), 702-7.
- Dossin, O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Top Companion Anim Med*, 26(2), 86-97.
- Dunn, J. (2001). Disorders of leucocyte number In Day, M., Mackin, A. & Littlewood, J. *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. Londres: BSAVA
- Dunn, J. K., Heath, M. F., Herrtage, M. E., Jackson, K. F. & Walker, M. J. (1992). Clinical diagnosis of insulinoma in the dog; a study of 11 cases. *J Small Anim Pract*, 33, 514-520
- Fittschen, C. & Bellamy, J.E. (1984). Prednisone treatment alters the serum amylase and lipase activities in normal dogs without causing pancreatitis. *Can J Comp Med*, 48(2), 136-40.

- Fossum, T. W. (2007). *Small Animal Surgery*. (3rd ed.). Missouri: Mosby
- Frank, P.M. The Peritoneal Space (2012) In Thrall, D.E. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6ª edição). Saunders
- Galezowski, A.M., Snead, E.C., Kidney, B.A. & Jackson, M.L. (2010). C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *J Vet Diagn Invest*, 22(3), 395-401.
- Gaschen L., Kircher, P. & Wolfram, K. (2007). Endoscopic ultrasound of the canine abdomen. *Vet Radiol Ultrasound*, 48(4), 338-49.
- Gaskill, C.L. & Cribb, A.E. (2000). Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J*, 41(7), 555-8.
- Guija de Arespacochoaga, A., Hittmair, K.M. & Schwendenwein, I.(2006). Comparison of lipase activity in peritoneal fluid of dogs with different pathologies--a complementary diagnostic tool in acute pancreatitis? *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 53(3), 119-22.
- Hayes, G., Mathews, K., Doig, G., Kruth, S., Boston, S., Nykamp, S., Poljak, Z. & Dewey, C. (2010). The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. *J Vet Intern Med*, 24(5), 1034-47.
- Hecht, S. & Henry, G. (2007). Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin Tech Small Anim Pract*, 22(3), 115-21.
- Herdt, H.T. (2007). *Gastrointestinal Physiology and Metabolism* In Cunningham, J.G. & Klein, B.G. *Textbook of Veterinary Physiology*, 4ª edição. Saunders
- Hess, R. S. (2010). Insulin-secreting islet cell neoplasia In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7ª edição. Saunders
- 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. *J Am Vet Med Assoc*, 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 acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc*, 213(5), 665-70.
- Holm, J.L., Chan, D.L. & Rozanski, E.A. (2003). Acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 13, 201-213
- Holm, J.L., Rozanski, E A., Freeman, L.M. & Webster, C.R.L. (2004). C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14, 183–186.
- Huth, S.P., Relford, R., Steiner, J.M., Strong-Townsend, M.I. & Williams, D.A. (2010). Analytical validation of an ELISA for measurement of canine pancreas-specific lipase. *Vet Clin Pathol*, 39(3), 346-53.
- Hyttel, P. (2010). Development of the gastro-pulmonary system In Hyttel, P., Sinowartz, F., Vejlsted, M. & Betteridge, K. *Essentials of Domestic Animal Embryology*. Saunders
- Iseri, T., Yamada, K., Chijiwa, K., Nishimura, R., Matsunaga, S., Fujiwara, R. & Sasaki, N. (2007). Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 48(4), 328-31.

- Ishioka, K., Hayakawa, N., Nakamura, K. & Terashima, K. (2011). Patient-side assay of lipase activity correlating with pancreatic lipase immunoreactivity in the dog. *J Vet Med Sci*, 73(11), 1481-3.
- Jaeger, J.Q., Mattoon, J.S., Bateman, S.W. & Morandi, F. (2003). Combined use of ultrasonography and contrast enhanced computed tomography to evaluate acute necrotizing pancreatitis in two dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 44(1), 72-9.
- 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. *Am J Vet Res*, 70(5), 614-8.
- Kealy, J.K., McAllister, H., Graham, J.P. (2011). *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat*. (5ª edição). Saunders
- Lamb C.R., Simpson K.W., Boswood, A. & Matthewman, L.A. (1995). Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Vet. Rec*, 137, 65-8.
- Lamb, C.R. (1999). Pancreatic edema in dogs with hypoalbuminemia or portal hypertension. *J Vet Intern Med*, 13(5), 498-500
- Lem, K.Y., Fosgate, G.T., Norby, B. & Steiner, J.M. (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 233(9), 1425-31.
- Logan, J.C., Callan, M.B., Drew, K., Marrayott, K., Oakley, D.A., Jefferies, L. & Giger. U. (2001) Clinical indications for use of fresh frozen plasma in dogs: 74 dogs (October through December 1999). *J Am Vet Med Assoc*, 218(9), 1449-55.
- Mansfield, C.S. & Jones, B.R. (2000a). Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust Vet J*, 78(6), 416-22.
- Mansfield, C.S. & Jones, B.R. (2000b). Trypsinogen activation peptide in the diagnosis of canine pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 14, 346
- 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. *J Vet Diagn Invest*, 24(2), 312-8.
- Mansfield, C.S., James, F.E. & Robertson, I.D. (2008). Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *J Am Vet Med Assoc*, 233(6), 936-44.
- Mansfield, C.S., Jones, B.R. & Spillman, T. (2003). Assessing the severity of canine pancreatitis. *Res Vet Sci*, 74(2), 137-44.
- Mansfield, C.S., Watson, P.D. & Jones, B.R. (2011). Specificity and sensitivity of serum canine pancreatic elastase-1 concentration in the diagnosis of pancreatitis. *J Vet Diagn Invest*, 23(4), 691-7.
- McCord, K., Davis, J., Leyva, F., Armstrong, P.J., Simpson, K.W., Rishniw, M., Forman, M.A. & Biller D.S. (2009) A multi-institutional study evaluating diagnostic utility of Spec cPL in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *J Vet Intern Med*, 23, 734
- Meleo, K. (1990). Management of insulinoma patients with refractory hypoglycemia. *Probl Vet Med*, 2, 602–609.

- Mellanby, R.J. & Herrtage, M.E. (2002). Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. *J Small Anim Pract.* 43(11), 506-8
- Mikszewski, J.S., Saunders, H.M. & Hess, R.S. (2003). Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *J Small Anim Pract*, 44, 177 - 80
- Mix, K. & Jones, C.(2006). Diagnosing acute pancreatitis in dogs. *Comp Cont Ed Pract Vet*, 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. *J S Afr Vet Assoc*, 71(4), 232-9
- Moore, A.S., Nelson, R.W., Henry, C.J., Rassnick, K.M., Kristal, O., Ogilvie, G.K. & Kintzer, P. (2002). Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc*, 221(6), 811-8.
- Morita, Y., Takiguchi, M., Yasuda, J., Eom, K. & Hashimoto, A. (1998b). Endoscopic ultrasonographic findings of the pancreas after pancreatic duct ligation in the dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 39(6), 557-62.
- Morita, Y., Takiguchi, M., Yasuda, J., Kitamura, T., Syakalima, M. & Hashimoto, A. (1998a). Endoscopic and transcutaneous ultrasonographic findings and grey-scale histogram analysis in dogs with caerulein-induced pancreatitis. *Vet Q*, 20(3), 89-92.
- Morita, Y., Takiguchi, M., Yasuda, J., Kitamura, T., Syakalima, M., Eom, K. & Hashimoto, A. (1998c). Endoscopic ultrasonography of the pancreas in the dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 39(6), 552-6.
- Nakamura, M.,Takahashi, M., Ohno K, Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2008). C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases, *J Vet Med Sci*, 70(2), 127–131
- 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 diagnosing pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. *Am J Vet Res*, 72(3), 302-7
- Newman, S., Steiner, J., Woosley, K., Barton, L., Ruaux, C. & Williams, D. (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *J Vet Intern Med*, 18(4), 488-93.
- Newman, S.J., Steiner, J.M., Woosley, K., Barton, L. & Williams, D.A. (2005). Correlation of age and incidence of pancreatic exocrine nodular hyperplasia in the dog. *Vet Pathol*, 42(4), 510-3.
- Newman, S.J., Steiner, J.M., Woosley, K., Williams, D.A. & Barton, L. (2006). Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *J Vet Diagn Invest*, 18(1), 115-8.
- Nyland, T.G., Mattoon, J.S., Herrgesell, E.J. & Wisner, E.R. (2002). Pancreas In Nyland, T.G. & Mattoon, J.S. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. (2ª edição). Saunders
- O'Brien, T.D., Hayden, D.W., O'Leary, T.P., Caywood, D.D. & Johnson, K.H. (1987). Canine pancreatic endocrine tumors: immunohistochemical analysis of hormone content and amyloid. *Vet Pathol*, 24(4), 308-14.
- Ohlerth, S. & O'Brien, R.T. (2007). Contrast ultrasound: general principles and veterinary clinical applications. *Vet J.* 174(3), 501-12.

- Pastore, G.E., Lamb, C.R. & Lipscomb, V. (2007). Comparison of the results of abdominal ultrasonography and exploratory laparotomy in the dog and cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 43(5), 264-9
- Piccione, G., Giannetto, C., Fazio, F. & Giudice, E. (2008). Daily rhythm of serum lipase and alpha-amylase activity in fed and fasted dogs. *J Vet Diagn Invest*, 20(6), 795-9.
- Polton, G.A., White, R.N., Brearley, M.J. & Eastwood, J.M. (2007). Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 151-156
- Porterpan, B., Zoran, D. L. & Steiner, J. M. (2006) Serial serum pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in a dog with histologically confirmed pancreatitis. *Vet Med*, 101, 170
- Prior, L.M., Forman, M.A., Shiroma, J., Robertson, J.E., Hostuler, R.A. & Brown, C.D. (2006). Serial evaluation of canine pancreatic lipase (Spec cPL) in dogs with clinical signs of pancreatitis. *Vet Med*, 101, 733
- Probst, A. & Kneissl, S. (2001). Computed tomographic anatomy of the canine pancreas. *Vet Radiol Ultrasound*, 42(3), 226-30.
- Qin, H.L., Su, Z.D., Hu, L.G., Ding, Z.X. & Lin, Q.T. (2002). Effect of early intrajejunal nutrition on pancreatic pathological features and gut barrier function in dogs with acute pancreatitis. *Clin Nutr.* 21(6), 469-73.
- Relford, R., Williams, D. A., Steiner, J., Saunders, H. M., Twedt, D., von Dehn, B. (2006). Diagnosing and treating pancreatitis – a roundtable discussion. Acedido em Agosto 2012. Disponível em:  
[http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en\\_us/smallanimal/education/diagnosing-treating-pancreatitis-roundtable.pdf](http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en_us/smallanimal/education/diagnosing-treating-pancreatitis-roundtable.pdf)
- Robben, J.H., Pollak, Y.W., Kirpensteijn, J., Boroffka, S.A., vandenIngh, T.S., Teske, E. & Voorhout, G. (2005). Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *J Vet Intern Med*, 19(1), 15-22
- Ruau, C.G. & Atwell, R.B. (1998). A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust Vet J*, 76(12), 804-8.
- Ruau, C.G. & Atwell, R.B. (1999). Levels of total alpha-macroglobulin and trypsin-like immunoreactivity are poor indicators of clinical severity in spontaneous canine acute pancreatitis. *Res Vet Sci*, 67(1), 83-7.
- Ruau, C.G. (2000). Pathophysiology of organ failure in severe acute pancreatitis in dogs. *Comp Cont Ed Prac Vet*, 22, 531
- Ruau, C.G. (2003). Diagnostic approaches to acute pancreatitis. *Clin Tech Small Anim Pract*, 18(4), 245-9.
- Ruau, C.G., Pennington, H.L., Worrall, S. & Atwell, R.B. (1999). Tumor necrosis factor-alpha at presentation in 60 cases of spontaneous canine acute pancreatitis. *Vet Immunol Immunopathol*, 72(3-4), 369-76
- Simpson, K.W. (1993). Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat. *Comp Cont Ed Prac Vet* 15(2). 247 - 253.

- Simpson, K.W., Batt, R.M., McLean, L. & Morton, D.B. (1989). Circulating concentrations of trypsin-like immunoreactivity and activities of lipase and amylase after pancreatic duct ligation in dogs. *Am J Vet Res*, 50, 629-632
- Simpson, K.W., Simpson, J.W., Lake, S., Morton, D.B. & Batt, R.M. (1991). Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Res Vet Sci*, 51(1), 78-82
- Spillmann, T., Korrell, J., Wittker, A., Borngen, S. & Kruger, M. (2002) Serum canine pancreatic elastase and canine C-reactive protein for the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis in dogs. *J Vet Intern Med*, 16(5), 635
- Spinella, G., Valentini, S., Spadari, A. & Fedrigo, M. (2006). Laparoscopic ultrasonography in six dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 47(3), 283-6.
- Steiner J.M. & Bruyette D.S. (1998). Canine insulinoma. *Comp Cont Educ Pract Vet*, 18, 13-25.
- Steiner, J. M., Rutz, G.M. & Williams, D.A. (2006). Serum lipase activities and pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Vet Res*, 67(1), 84-7.
- Steiner, J.M. & Williams, D.A. (2003). Development and validation of a radioimmunoassay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum of dogs. *Am J Vet Res*, 64(10), 1237-41.
- Steiner, J.M. (2003). Diagnosis of acute pancreatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 33, 1181-1195
- Steiner, J.M. (2006). Is it pancreatitis? *Vet Med*, 101, 158-167
- Steiner, J.M. (2008). Exocrine pancreas In Steiner, J.M. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover: Schlutersche
- Steiner, J.M. (2010). Canine Pancreatic Disease In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7<sup>a</sup> edição. Saunders
- Steiner, J.M., Berridge, B.R., Wojcieszyn, J. & Williams, D.A. (2002). Cellular immunolocalization of gastric and pancreatic lipase in various tissues obtained from dogs. *Am J Vet Res*, 63(5), 722-7.
- Steiner, J.M., Broussard, J., Mansfield, C.S., Gumminger, S.R. & Williams, D.A. (2001). Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) concentrations in dogs with spontaneous pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 15, 274.
- Steiner, J.M., Finco, D. & Williams, D.A. (2010). Serum Lipase Activity and Canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity (cPLI) concentration in dogs with experimentally induced chronic renal failure. *VetRes*, 3, 58-63.
- Steiner, J.M., Newman, S., Xenoulis, P., Woosley, K., Suchodolski, J., Williams, D. & Barton, L. (2008a). Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet Ther*, 9(4), 263-73.
- Steiner, J.M., Teague, S.R. & Williams, D.A. (2003). Development and analytic validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Can J Vet Res*. 67(3), 175-82.

- 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. *Am J Vet Res*, 70(8), 1001-5.
- Steiner, J.M., Xenoulis, P.G., Anderson, J.A., Barr, A.C. & Williams, D.A. (2008b). Serum Pancreatic Lipase Immunoreactivity Concentrations in Dogs Treated with Potassium Bromide and/or Phenobarbital. *Vet Ther*, 9(1), 37-44.
- Suchodolski, J.S., Ruaux, C.G., Steiner, J.M., Collard, J.C., Simpson, K.W., Williams, D.A. (2001). Serum  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor/trypsin complex as a marker for canine pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 15, 273
- Tobin, R.L., Nelson, R.W., Lucroy, M.D., Wooldridge, J.D. & Feldman, E.C. (1999) Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *J Am Vet Med Assoc*, 215(2), 226-30.
- Trivedi, S., Marks, S., Kass, P., Luff, J., Keller, S., Johnson, E. & 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.
- VanEnkevort, B.A., O'Brien, R.T. & Young, K.M. (1999). Pancreatic pseudocysts in 4 dogs and 2 cats: Ultrasonographic and clinicopathologic findings, *J Vet Intern Med*, 13, 309-313
- Watson, P. (2004). Companion Animal Practice: Pancreatitis in the dog: dealing with a spectrum of disease. *In Practice*, 26, 64-77
- Watson, P.J. (2003). Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *J Small Anim Pract*, 44(7), 306-12.
- Watson, P.J., Archer, J., Roulois, A.J., Scase, T.J. & Herrtage, M.E. (2010a). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Vet Rec*, 167(25), 968-76.
- Watson, P.J., Roulois, A.J., Scase, T., Johnston, P.E., Thompson, H. & Herrtage, M.E. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J Small Anim Pract*, 48(11), 609-18.
- Watson, P.J., Roulois, A.J., Scase, T.J., Irvine, R. & Herrtage, M.E. (2010b). Prevalence of hepatic lesions at post-mortem examination in dogs and association with pancreatitis. *J Small Anim Pract*, 51(11), 566-72.
- Webb, C.B. & Trott, C. (2008). Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 22(6), 1263-6.
- Wiberg, M.E. (2004). Pancreatic acinar atrophy in German shepherd dogs and rough-coated collies. Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. A review. *Vet Q*, 26(2), 61-75.
- Wiberg, M.E., Saari, S.A. & Westermarck, E. (1999). Exocrine pancreatic atrophy in German Shepherd Dogs and Rough-coated Collies: an end result of lymphocytic pancreatitis. *Vet Pathol*, 36(6), 530-41.
- Williams, D.A. (2005). Diseases of the exocrine pancreas In Hall, E., Simpson, J.W. & Williams D.A. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 2<sup>a</sup> edição. Londres: BSAVA

- Withrow, S.J. (2007). Exocrine Pancreatic Cancer In Withrow, S.J. & Vail, D.M. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (4ª edição). 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. *Can J Vet Res*, 73(2), 103-10.
- Xenoulis, P.G., Levinski, M.D., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2011a). Association of hypertriglyceridemia with insulin resistance in healthy Miniature Schnauzers. *J Am Vet Med Assoc*, 238(8), 1011-6.
- Xenoulis, P.G., Levinski, M.D., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2011b). Serum triglyceride concentrations in Miniature Schnauzers with and without a history of probable pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 25(1), 20-5.
- Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2008). Chronic pancreatitis in dogs and cats. *Compend Contin Educ Vet*, 30(3), 166-80
- Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S., Levinski, M.D. & Steiner, J.M. (2007). Investigation of hypertriglyceridemia in healthy Miniature Schnauzers. *J Vet Intern Med*, 21(6), 1224-30.
- Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S., Ruaux, C.G. & Steiner, J.M. (2010). Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. *J Am Anim Hosp Assoc*, 46(4), 229-34.

## Anexo 1

Tabela 9 - Critérios utilizados para quantificação de sistemas de órgãos afectados (Adaptado de Ruaux &amp; Atwell, 1998)

Sistema ou órgão	Critério
Linfático	>10% de neutrófilos ou Leucocitos > 24x10 <sup>9</sup> /L
Renal	Ureia > 14 mmol/L ou Creatinina > 0,3mmol/L
Hepático	AST, ALT ou FAS >3x o intervalo de referência
Ácido-base <sup>a</sup>	Bicarbonato <13 ou >26mmol/L e/ou <i>anion gap</i> <15 ou >38mmol/L
Pâncreas endócrino <sup>a</sup>	Glicémia > 13 mmol/L e/ou $\beta$ -OH butirato > 1mmol/L
<sup>a</sup> Se a hiperglicémia, butirato e acidose estiverem simultaneamente presentes, conta-se apenas como um sistema.	

Tabela 10 - Mortalidade geral de acordo com o número de sistemas de órgãos afectados (Adaptado de Ruaux &amp; Atwell, 1998)

Índice de órgãos	Mortalidade geral (%)
0	0
1	11
2	20
3	67
4	100

## Anexo 2

Tabela 11 - Prognóstico e tratamento de pacientes com pancreatite de acordo com um índice de órgãos prévios desenvolvido por Ruaux e Atwell (1998) (Adaptado de Ruaux, 2000)

Gravidade	Índice	Prognóstico	Tratamento típico
Leve	0	Excelente	Doença resolve espontaneamente e a recuperação é fácil. O tratamento pode ser intermitente se a hidratação for adequada. Tratamento consiste em repouso pancreático (jejum) e controlo da dor
Moderada	1	Bom	Pacientes com desidratação clinicamente significativa. O sistema renal é o sistema mais afectado evidenciado por azotémia pré-renal Tratamento consiste na fluidoterapia com cristalóides ao dobro da taxa de manutenção, jejum e controlo da dor. Recuperação normalmente sem complicações em que a re-hidratação é essencial. Fluidoterapia e jejum devem ser mantidos até 24h após vômito controlado. Considerar colocação de tubo nasogástrico se mantiver anorexia há 2 dias
Moderada	2	Reservado	Pacientes desidratados e hipovolémicos, normalmente com azotémia pré-renal ou insuficiência renal e leucocitose com desvio à esquerda. Terapia inicial com fluidoterapia com cristalóides numa taxa de choque (90ml/kg/h) durante 1 a 2 horas, e avaliar. Monitorizar produção de urina, auscultação pulmonar, ureia e creatinina. Uso de colóides poderá ser útil. Controlo da dor e ponderar a colocação de tubo nasogástrico. Monitorização frequente do hematócrito e proteínas totais e perfil de coagulação. Alterações no perfil de coagulação indicam mau prognóstico, considerar transfusão de plasma fresco congelado e heparina. Muitos pacientes recuperam. O tratamento na clínica ou referência para hospitais depende da resposta à terapia
Grave	3	Sombrio	Pacientes necessitam de terapia agressiva e intervenções de suporte de vida. Monitorização constante. Ponderar intervenção cirúrgica e lavagem peritoneal. Suporte ventilatório, monitorização da pressão venosa central e elevados volumes de fluidoterapia poderá ser necessário.
	4	Grave	Alimentação enterérica por tubo de jejunostomia ou nutrição parentérica total deve ser considerado. A maior parte dos pacientes morre e a eutanásia poderá ser considerada.

### Anexo 3

Tabela 12 - Critérios usados inicialmente como parte do índice de gravidade (Adptado de Mansfield et al., 2008).

Sistema ou órgão	Critério	Pontos
Endócrino	Sem alterações	0
	DM pré-existente	1
	Cetoacidose diabetic	2
Hepático	Sem alterações	0
	Aumento $\geq 2,5$ vezes o valor superior do limite de referencia de pelo menos 2 dos seguintes: FAS, ALT e AST	1
	Aumento $\geq 5$ vezes o valor superior do limite de referencia de pelo menos 2 dos seguintes: FAS, ALT e AST	2
	Obstrução extra-hepática do ducto biliar	3
Renal	Sem alterações	0
	Azotemia ( $\leq 1,5$ vezes o valor superior do limite de referencia na ureia e creatinina plasmáticas)	1
	Anúria ou azotemia ( $\geq 1,5$ vezes o valor superior do limite de referencia na ureia e creatinina plasmáticas)	2
Hematopoiético	Sem alterações	0
	Leucócitos $\geq 20,0 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,0 \times 10^9$ células/L, com $\leq 10\%$ neutrófilos	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	2
	Evidencia clínico-patológica de hipercoaguabilidade ou alterações na coagulação	3
	Evidencia clínica de CID ou diatese hemorrágica	4
Complicações locais	Sem alterações	0
	Peritonite para além da área peri-pancreática	1
	Pseudo-quistos ou acumulação aguda de fluido	2
	Abcesso pancreático	3
<b>Cardíaco *</b>	Sem alterações	0
	$< 60$ CVP/24horas ou FC $>180$ bpm	1
	Taquicárdia ventricular paroxística ou sustentada	2
<b>Respiratório *</b>	Sem alterações	0
	Evidência clínica de dispneia ou taquipneia ( $>40$ rpm)	1
	Evidencia clínica de pneumonia ou ARDS	2

A negrito estão assinalados os sistemas cuja avaliação está relacionada com o resultado final.  
DM: Diabetes Mellitus. FAS: Fosfatase alcalina sérica. ALT: alanina transferase. AST: aspartato aminotransferase. CID: Coagulação intravascular disseminada. CVP: Complexos ventriculares prematuros. FC: Frequência cardíaca. bpm: batimentos por minuto. rpm: respirações por minuto. PAS: Pressão arterial Sistólica.

Tabela 12 (continuação) – Critérios usados inicialmente como parte do índice de gravidade (Adptado de Mansfield et al., 2008).

Sistema	Critério	Pontos
<b>Integridade intestinal*</b>	Sem alterações	0
	Borborigmos intestinais não detectados durante >3 auscultações em 24h	1
	Hematoquézia, melena ou regurgitação	2
	Anorexia durante >3 dias	3
	Anorexia durante >3 dias e pelo menos 2 dos seguintes: hematoquézia, melena, e regurgitação	4
<b>Hemodinâmica *</b>	Sem alterações	0
	PAS <60 ou >180mm Hg ou albumina sérica <18g/L	1
	PAS <60 ou >180mm Hg e albumina sérica <18g/L	2
<p>A negrito estão assinalados os sistemas cuja avaliação está relacionada com o resultado final.  DM: Diabetes Mellitus. FAS: Fosfatase alcalina sérica. ALT: alanina transferase. AST: aspartato aminotransferase. CID: Coagulação intravascular disseminada. CVP: Complexos ventriculares prematuros. FC: Frequência cardíaca. bpm: batimentos por minuto. rpm: respirações por minuto. PAS: Pressão arterial Sistólica.</p>		

## Anexo 4

Tabela 13 – Distribuição dos casos de pancreatite por raça, idade e sexo (N=9)

		Nº	%
Raça	Cocker Spaniel	1	11,1
	Golden Retriever	1	11,1
	Indeterminado	3	33,3
	Labrador Retriever	1	11,1
	Pastor Alemão	1	11,1
	Rottweiler	1	11,1
	Westhighland White Terrier	1	11,1
Idade (anos)	4	2	22,2
	9	1	11,1
	10	1	11,1
	11	1	11,1
	12	3	33,3
	13	1	11,1
Sexo	Masculino	5	55,6
	Feminino	4	44,4

Tabela 14 - Distribuição dos casos de neoplasia por raça, idade e sexo (N=4)

		Nº	%
Raça	Cocker Spaniel	1	25,0
	Indeterminado	1	25,0
	Labrador Retriever	1	25,0
	Pastor Alemão	1	25,0
Idade (anos)	7	1	25,0
	8	1	25,0
	11	1	25,0
	15	1	25,0
Sexo	Masculino	2	50,0
	Feminino	2	50,0

## Anexo 5

Tabela 15 – Análises hematológicas e bioquímicas dos casos de pancreatite

	Total	Diminuído		Normal		Aumentado	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Hemograma</b>							
Leucócitos	8	0	0,0	4	50,0	4	50,0
Eritrócitos	7	3	42,9	3	42,9	1	14,3
Plaquetas	7	0	0,0	6	85,7	1	14,3
Hemoglobina	8	3	37,5	3	37,5	2	25,0
Hematócrito	9	4	44,4	3	33,3	2	22,2
VCM	7	2	28,6	5	71,4	0	0,0
HCM	7	1	14,3	6	85,7	0	0,0
CHCM	7	0	0,0	7	100,0	0	0,0
<b>Leucograma</b>							
Neutrófilos não segmentados	6	0	0,0	6	100,0	0	0,0
Neutrófilos segmentados	7	0	0,0	3	42,9	4	57,1
Linfócitos	6	1	16,7	5	83,3	0	0,0
Monócitos	6	0	0,0	4	66,7	2	33,3
Eosinófilos	6	6	100,0	0	0,0	0	0,0
Basófilos	6	0	0,0	6	100,0	0	0,0
<b>Bioquímicas</b>							
AST	1	0	0,0	0	0,0	1	100,0
ALT	6	0	0,0	4	66,7	2	33,3
FAS	6	0	0,0	3	50,0	3	50,0
Albumina	5	0	0,0	5	100,0	0	0,0
Bilirrubina	2	0	0,0	1	50,0	1	50,0
PT	5	2	40,0	3	60,0	0	0,0
Ureia	7	0	0,0	4	57,1	3	42,9
Creatinina	8	0	0,0	5	62,5	3	37,5
Cálcio	6	2	33,3	4	66,7	0	0,0
Sódio	5	3	60,0	2	40,0	0	0,0
Potássio	7	0	0,0	7	100,0	0	0,0
Cloro	5	2	40,0	3	60,0	0	0,0
Glucose	3	0	0,0	2	66,7	1	33,3
VCM – volume corpuscular médio; HCM – hemoglobina corpuscular média; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase; FAS – fosfatase alcalina sérica; PT – proteínas totais							

Tabela 16 - Análises hematológicas e bioquímicas dos casos de neoplasia pancreática

	Total	Diminuído		Normal		Aumentado	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hemograma							
Leucócitos	4	0	0,0	3	75,0	1	25,0
Eritrócitos	4	1	25,0	3	75,0	0	0,0
Plaquetas	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
Hemoglobina	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
Hematócrito	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
VCM	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
HCM	4	0	0,0	3	75,0	1	25,0
CHCM	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
Leucograma							
Neutrófilos não segmentados	3	0	0,0	3	100,0	0	0,0
Neutrófilos segmentados	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
Linfócitos	4	0	0,0	2	50,0	2	50,0
Monócitos	4	1	25,0	2	50,0	1	25,0
Eosinófilos	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
Basófilos	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
Bioquímicas							
AST	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ALT	4	1	25,0	3	75,0	0	0,0
FAS	4	0	0,0	3	75,0	1	25,0
Albumina	1	0	0,0	1	100,0	0	0,0
Bilirrubina	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
PT	1	0	0,0	0	0,0	1	100,0
Ureia	3	0	0,0	3	100,0	0	0,0
Creatinina	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0
Cálcio	2	0	0,0	1	50,0	1	50,0
Sódio	3	0	0,0	3	100,0	0	0,0
Potássio	3	1	33,3	2	66,7	0	0,0
Cloro	3	0	0,0	3	100,0	0	0,0
Glucose	3	3	100,0	0	0,0	0	0,0
VCM – volume corpuscular médio; HCM – hemoglobina corpuscular média; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase; FAS – fosfatase alcalina sérica; PT – proteínas totais							

## Anexo 6

Tabela 17 – Valores de p de acordo com a análise estatística de associação de diferentes parâmetros pelo teste exacto de Fisher

	Tipo de evolução	Diagnóstico	Alterações ecográficas estruturais do pâncreas	Sinais ecográficos de inflamação local	Sinais de abdómen agudo	Sinais sistémicos
<b>Hemograma</b>						
Leucócitos	0,523	0,576	0,470	0,242	1,000	0,242
Eritrócitos	0,636	0,727	0,564	0,372	1,000	0,113
Plaquetas	1,000	1,000	1,000	0,455	1,000	1,000
Hemoglobina	1,000	0,180	1,000	0,182	0,745	<b>0,015</b>
Hematócrito	1,000	0,178	0,641	0,086	0,765	<b>0,005</b>
VCM	1,000	0,491	1,000	1,000	0,491	0,182
HCM	0,491	0,618	1,000	1,000	0,618	1,000
CHCM	-	-	-	-	-	-
<b>Leucograma</b>						
Neutrófilos não segmentados	-	-	-	-	-	-
Neutrófilos segmentados	1,000	0,194	1,000	0,545	1,000	0,061
Linfócitos	0,067	0,133	0,100	1,000	0,133	0,444
Monócitos	0,158	0,714	1,000	1,000	0,714	1,000
Eosinófilos	0,500	<b>0,005</b>	1,000	0,524	0,190	<b>0,048</b>
Basófilos	-	-	-	-	-	-
<b>Bioquímicas</b>						
AST	-	-	-	-	-	-
ALT	1,000	0,467	0,533	1,000	0,650	1,000
FAS	1,000	0,571	1,000	1,000	0,200	1,000
Albumina	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina	1,000	-	-	-	-	-
PT	-	0,167	0,500	1,000	-	0,100
Ureia	1,000	0,475	1,000	1,000	1,000	1,000
Creatinina	0,491	0,491	<b>0,045</b>	1,000	1,000	1,000
Cálcio	1,000	0,286	0,375	1,000	1,000	0,643
Sódio	1,000	0,196	0,375	0,464	1,000	0,196
Potássio	1,000	0,300	1,000	1,000	1,000	0,300
Cloro	0,464	0,464	0,250	1,000	0,464	0,464
Glucose	1,000	-	-	-	1,000	-

A negrito estão assinaladas as associações estatisticamente significativas (p<0,005).  
VCM – volume corpuscular médio; HCM – hemoglobina corpuscular média; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase;  
FAS – fosfatase alcalina sérica; PT – proteínas totais

Tabela 18 - Valores de p de acordo com a análise estatística de associação entre apresentação e tipo de evolução pelo teste exacto de Fisher

	Tipo de evolução		
	Benigna	Maligna	p
Apresentação clínica			
Obesidade	1	0	1,000
Outras doenças com associação	3	1	1,000
Medicação com associação	1	0	1,000
Padrão respiratório alterado	1	0	1,000
Sinais de abdómen agudo	7	2	0,530
Vómito	3	1	1,000
Dor abdominal	3	1	1,000
Diarreia	4	1	1,000
Sinais sistémicos	5	2	1,000
Anorexia	2	2	0,530
Desidratação	1	1	1,000
Prostração	5	1	0,559
Perda de peso	2	2	0,530
Mucosas pálidas	1	0	1,000
Sinais neurológicos	2	1	1,000
Ecografia			
Alterações ecográficas estruturais pâncreas	7	4	1,000
Hipoecoico	3	2	1,000
Tamanho aumentado	4	3	0,559
Ecotextura alterada	2	2	0,530
<b>Estruturas nodulares</b>	2	4	<b>0,021</b>
Sinais ecográficos de inflamação local	4	3	0,559
Mesentério reactivo	3	3	0,266
Líquido Livre	2	2	0,530
Linfonodos reactivos	1	1	1,000
Sinais de inflamação intestinal	2	2	0,530
Intervalo de cPL diagnóstico	4	3	0,475
A negrito estão assinaladas as associações estatisticamente significativas (p<0,005)			

Tabela 19 - Análise estatística de associação entre apresentação clínica e diagnóstico pelo teste exacto de Fisher

	Diagnóstico		
	Inflamação	Neoplasia	p
Sinais de abdómen agudo	8	1	0,052
<b>Sinais sistémicos</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0,021</b>
<b>Sinais neurológicos</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0,014</b>
A negrito estão assinaladas as associações estatisticamente significativas (p<0,005)			

Tabela 20 - Análise estatística de associação entre alterações ecográficas e intervalo de cPL pelo teste exacto de Fisher

	Intervalo cPL		
	Suspeito	Diagnóstico	p
Alterações ecográficas estruturais do pâncreas	2	6	1,000
Hipoecoico	1	4	1,000
Tamanho aumentado	2	5	1,000
Ecotextura alterada	1	3	1,000
Estruturas nodulares	0	3	0,475
Sinais ecográficos de inflamação local	2	5	1,000
Mesentério reactivo	2	4	1,000
Líquido Livre	1	3	1,000
Linfonodos reactivos	1	1	1,000
Sinais de inflamação intestinal	1	3	1,000
Sinais de abdómen agudo	3	5	1,000
Sinais sistémicos	1	6	0,183

Tabela 21 - Análise estatística de associação entre apresentação clínica e alterações ecográficas pelo teste exacto de Fisher

	Alterações ecográficas estruturais pâncreas			Sinais ecográficos de inflamação local		
	Ausente	Presente	p	Ausente	Presente	p
Sinais sistémicos	1	6	1,000	2	5	0,286
Sinais de abdómen agudo	2	7	1,000	4	5	1,000

## Anexo 7

Tabela 22 - Análise estatística de associação entre o tratamento dos animais hospitalizados e o tipo de evolução pelo teste exacto de Fisher

	Tipo de evolução		
	Benigna	Maligna	p
Fluidoterapia	-	-	-
Cloreto de Sódio (NaCl)	2	2	0,467
Lactato de Ringer (LR)	2	2	0,467
Antibióticos	2	2	0,467
Ampicilina	1	2	0,400
Metronidazol	1	0	1,000
Marbofloxacina	0	1	0,333
Enrofloxacina	1	1	1,000
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	0	1	0,333
Anti-eméticos	4	1	0,333
Metoclopramida	2	1	1,000
Maropitant	3	1	1,000
Protectores gástricos	-	-	-
Sucralfato	4	1	0,333
Omeprazol	2	0	0,467
Ranitidina	3	2	1,000
Analgésicos	4	1	0,333
Tramadol	1	0	1,000
Butorfanol	1	0	1,000
Penso de fentanil	1	1	1,000

**Anexo 8**

Tabela 23 – Análise estatística de correlação entre parâmetros hematológicos e bioquímicos pelo coeficiente de correlação de Spearman

		Leucócitos	Eritrócitos	Plaquetas	Hemoglobina	Hematócrito	VCM	HCM	Neutrófilos segmentados	Linfócitos	Monócitos	Eosinófilos
Eritrócitos	Coeficiente de correlação N	-0,034 11										
Plaquetas	Coeficiente de correlação N	-0,239 11	0,168 11									
Hemoglobina	Coeficiente de correlação N	-0,14 11	<b>,867**</b> 11	0,117 11								
Hematócrito	Coeficiente de correlação N	-0,279 12	<b>,867**</b> 11	0,117 11	<b>1,000**</b> 12							
VCM	Coeficiente de correlação N	-0,134 11	-0,125 11	0,149 11	-0,087 11	-0,087 11						
HCM	Coeficiente de correlação N	0 11	0 11	0 11	0,395 11	0,395 11	0,553 11					
Neutrófilos segmentados	Coeficiente de correlação N	<b>,828**</b> 11	-0,126 10	-0,218 10	-0,217 10	-0,369 11	-0,218 10	0 10				
Linfócitos	Coeficiente de correlação N	0,22 10	-0,211 10	-0,072 10	0,086 10	0,086 10	0,108 10	0,433 10	-0,141 10			
Monócitos	Coeficiente de correlação N	0,122 10	0,127 10	-0,133 10	0,087 10	0,087 10	-0,249 10	0 10	0,522 10	-0,356 10		
Eosinófilos	Coeficiente de correlação N	-0,25 10	0,118 10	-0,272 10	0,325 10	0,325 10	0,408 10	0,456 10	-0,535 10	0,615 10	-0,244 10	

A negrito estão assinaladas as correlações estatisticamente significativas (p<0,005)

Tabela 23 (continuação)– Análise estatística de correlação entre parâmetros hematológicos e bioquímicos pelo coeficiente de correlação de Spearman

		Leucócitos	Eritrócitos	Plaquetas	Hemoglobina	Hematócrito	VCM	HCM	Neutrófilos segmentados	Linfócitos	Monócitos	Eosinófilos
ALT	Coeficiente de correlação	-0,141	-0,327	-0,082	-0,436	-0,329	-0,371	-0,436	0	0	-0,441	-0,5
	N	10	9	9	9	10	9	9	9	8	8	8
FAS	Coeficiente de correlação	-0,089	-0,316	-0,316	-0,598	-0,356	-0,395	-0,474	0,189	-0,195	0,516	-0,258
	N	10	9	9	9	10	9	9	9	8	8	8
PT	Coeficiente de correlação	0,224	0	-0,559	0	-0,1	-0,304	-0,186	0		0,707	0,816
	N	6	5	5	5	6	5	5	5	4	4	4
Ureia	Coeficiente de correlação	0,5	-0,467	-0,293	<b>-,709*</b>	-0,522		-0,293	<b>,745*</b>	0	0,3	-0,548
	N	9	8	8	9	10	8	8	8	7	7	7
Creatinina	Coeficiente de correlação	-0,149	-0,13	-0,218	-0,339	-0,22	0,218	-0,218	0,102	-0,557	0,231	-0,478
	N	11	10	10	11	12	10	10	10	9	9	9
Cálcio	Coeficiente de correlação	0	0		-0,316	-0,313	0		-0,632		0,408	0,612
	N	7	6	6	7	8	6	6	6	5	5	5
Sódio	Coeficiente de correlação	-0,3	0,171		0	0	-0,4	0	-0,3	0,592	-0,091	0,548
	N	7	7	7	8	8	7	7	7	7	7	7
Potássio	Coeficiente de correlação	0,316	-0,271		-0,073	-0,124	-0,218	0	0,316	0	-0,488	-0,488
	N	9	8	8	9	10	8	8	9	8	8	8
Cloro	Coeficiente de correlação	0,258	-0,22		-0,408	-0,408	-0,258	0	0,258	<b>,764*</b>	0,354	0,354
	N	7	7	7	8	8	7	7	7	7	7	7
Intervalo de cPL	Coeficiente de correlação	0,316	-0,276	-0,655	-0,111	0,081	-0,333	-0,218	0	0	0,114	0,167
	N	9	8	8	9	10	8	8	8	7	7	7

A negrito estão assinaladas as correlações estatisticamente significativas ( $p < 0,005$ )

Tabela 23 (continuação)– Análise estatística de correlação entre parâmetros hematológicos e bioquímicos pelo coeficiente de correlação de Spearman

		ALT	FAS	PT	Ureia	Creatinina	Cálcio	Sódio	Potássio	Cloro
FAS	Coeficiente de correlação N	0,327 9								
PT	Coeficiente de correlação N	-0,583 6	0,304 5							
Ureia	Coeficiente de correlação N	<b>,764*</b> 7	<b>,745*</b> 8	-0,544 4						
Creatinina	Coeficiente de correlação N	0,567 9	0,189 9	-0,559 5	0,524 10					
Cálcio	Coeficiente de correlação N	<b>-1,000**</b> 5	0 5	<b>1,000**</b> 4	-0,242 7	-0,364 8				
Sódio	Coeficiente de correlação N	0 6	0,408 5		-0,447 6	-0,73 7	0,645 5			
Potássio	Coeficiente de correlação N	<b>,764*</b> 7	-0,471 7	<b>-1,000**</b> 4	0,218 8	0,189 9	<b>-,764*</b> 7	-0,293 8		
Cloro	Coeficiente de correlação N	0 6	0,408 5		0,316 6	-0,3 7	0,791 5	<b>,745*</b> 8	-0,218 8	
Intervalo de cPL	Coeficiente de correlação N	-0,091 7	0,167 7	0,667 5	0,167 7	0 9	0,25 6			5

A negrito estão assinaladas as correlações estatisticamente significativas ( $p < 0,005$ )