



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

INCIDÊNCIA E VALOR DO CÁLCIO IONIZADO NO PROGNÓSTICO EM GATOS
COM PANCREATITE

Cláudia Maria Da Costa Dias

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza
Doutor António José De Freitas Duarte
Doutor Luis Miguel Alves Carreira

ORIENTADOR

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

2013

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

INCIDÊNCIA E VALOR DO CÁLCIO IONIZADO NO PROGNÓSTICO EM GATOS
COM PANCREATITE

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Cláudia Maria Da Costa Dias

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

ORIENTADOR

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

2013

LISBOA

Para a minha gata, Mel...

“Lots of love and cats!

With cats, for cats, to cats...

cats cats cats and Love”

Patrícia Dias

Agradecimentos

Aos meus pais, um aplauso! Por acreditarem e me apoiarem sem qualquer condicionalismo... Consegui!

Ao Professor Miguel Carreira, obrigada por ter aceitado orientar-me e pela capacidade distinta que tem para ensinar. Por me inculir o desejo de querer saber sempre mais e acima de tudo, pela dedicação e respeito que tem pelos animais.

Ao Professor Telmo Nunes, pela disponibilidade para me ajudar na componente experimental, essencial à realização deste trabalho. A toda a equipa do HE-FMV, desde Médicos Veterinários, Enfermeiros, Auxiliares, Rececionistas... Obrigada por me receberem, ensinarem e ajudarem.

À minha mãe, a minha companheira... Pela força nos momentos mais frágeis. A tua paciência, nesta última fase não tem preço! Ao meu herói... O meu pai, por me inculires a determinação e o esforço para construir os meus próprios sonhos. À minha irmã, a minha metade... Obrigada!

Aos meus avós, pela felicidade de cada reencontro. À minha prima, por fazeres das minhas preocupações as tuas, por acreditares em mim. Aos meus padrinhos, Amélia e Alberto e ao meu primo André, por todo o carinho. Aos meus tios, Maria Helena e Raul por me acompanharem de longe, mas ao mesmo tempo de tão perto. Às minhas primas, Elisabete e Ana Sofia. Aos meus tios, Odete e Joaquim e aos meus primos Sofia, Bruno e Sérgio. Obrigada, pelo apoio incansável!

Aos meus amigos, um brinde! Ao Pedro, ao Jorge, ao Márcio, ao Rocha, ao Francisco, ao Artur, ao Rui F., ao Rui C., à Vanessa e à Lita por serem amigos tão especiais e me fazerem sentir tão bem! Para a minha Flan, um bem haja pela inspiração e alegria, insular e continental, particularmente nesta última fase. Ao meu DJ, H30H! Obrigada, pelo bom gosto e por tornares o meu percurso tão musical.

À Joana, à Sofia, à Tânia, à Telma, ao David, ao Gonçalo, ao Edgar, porque a vida académica não é só trabalho e vocês são tão importantes para mim! À Joana pelo abraço incomparável... À Sofia pela cumplicidade...

À Ana, à Marta, à Georgiana, ao Radu, por todos os momentos do estágio e apoio nesta fase. À Mariana P. pela ajuda e meias emprestadas! Ao Rodolfo L. por acreditar nas minhas capacidades. À Inês M. pelo sorriso e carinho singular!

INCIDÊNCIA E VALOR DO CÁLCIO IONIZADO NO PROGNÓSTICO EM GATOS COM PANCREATITE.

Resumo

A pancreatite é uma doença catabólica grave, alvo de diversas investigações que visam a melhor compreensão dos mecanismos histológicos, etiológicos e fisiopatológicos associados à doença, e de avanços significativos no diagnóstico, tratamento e prognóstico, no Homem e em animais de companhia.

No presente estudo avaliou-se a concentração de cálcio sérico ionizado em indivíduos com diagnóstico de pancreatite, enfatizando-se o valor que este parâmetro pode ter como indicador do prognóstico, se for rotineiramente avaliado. O estudo incidiu numa amostra de 12 felinos (*felis silvestris catus*) (n=12), e teve como objetivos: 1) verificar a possível influência de determinados fatores fisiológicos (género, idade, peso vivo e raça) na evolução da pancreatite; 2) comparar as variações séricas do cálcio ionizado na pancreatite, no dia do diagnóstico da doença e no dia da alta médica/morte ou eutanásia do doente; 3) determinar a incidência dos baixos valores séricos de cálcio ionizado na doença; e 4) avaliar o valor no prognóstico da baixa concentração de cálcio sérico ionizado na pancreatite em gatos com sinais clínicos e diagnóstico presuntivo de pancreatite.

Os resultados obtidos sugerem que a hipocalcémia é uma alteração eletrolítica comum em indivíduos com pancreatite, e que a concentração sérica de cálcio ionizado baixa corresponde a um prognóstico reservado, sendo prudente iniciar uma terapêutica médica agressiva, principalmente em doentes cuja concentração sérica de cálcio ionizado seja ≤ 1 mmol/L.

Palavras-chave: Pancreatite; Cálcio sérico ionizado; Incidência; Indicador de prognóstico; Gato.

INCIDENCE AND VALUE OF IONIZED CALCIUM ON PROGNOSTIC OF CATS WITH PANCREATITIS.

Abstract

Pancreatitis is a severe metabolic disease, which has been target of several investigations regarding the understanding of histological, etiological and pathophysiological mechanisms of the disease, and significant advances in the diagnosis, treatment and prognosis, in human and small animals patients.

The present study evaluated the plasma ionized calcium concentration during pancreatitis, emphasizing the value that this parameter can take as an indicator of prognosis, if it is routinely evaluated. The study was developed in a sample of 12 cats (*felis silvestris catus*) (n=12), and had the following aims: 1) to verify the possible influence of the physiologic factors sex, age, weight and breed in the evolution of pancreatitis; 2) to study the plasma ionized calcium variations in pancreatitis, on the day of diagnosis and on the day of discharge/death or euthanasia; 3) to determine the incidence of low serum ionized calcium concentration; and 4) to evaluate the prognostic significance of low plasma ionized calcium concentration in cats with clinical signs and presumptive diagnosis of pancreatitis.

The results obtained suggest that the low plasma ionized calcium concentration is a common electrolyte abnormality in patients with pancreatitis. In addition, when plasma ionized calcium concentration is low the cats have a poorer outcome, being prudent to assign a more aggressive medical therapy, particularly in cats with pancreatitis that have a plasma ionized calcium concentration ≤ 1 mmol/L.

Key-words: Pancreatitis; Plasma ionized calcium; Incidence; Prognostic indicator; Cat.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	iv
Resumo	vi
Abstract	viii
ÍNDICE GERAL	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xiv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xv
ÍNDICE DE TABELAS.....	xv
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xvi
ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xvii
ÍNDICE DE SÍMBOLOS	xxi
Introdução.....	1
Capítulo 1. Revisão teórica	3
1. Desenvolvimento embrionário.....	3
2. Anatomia do pâncreas	4
3. Histologia do pâncreas exócrino	4
4. Fisiologia pâncreas exócrino.....	6
4.1 -Composição da secreção pancreática exócrina.....	6
4.1.1- Enzimas proteolíticas.....	7
4.1.2- Lipase.....	8
4.1.3- Amilase.....	8
4.1.4- Nucleases.....	9
4.1.5- Água e eletrólitos	9
4.1.5.1- Captação de HCO_3^- pela membrana basolateral	9
4.1.5.2- Secreção de HCO_3^- na membrana apical.....	11
4.2- Regulação da secreção pancreática exócrina.....	13
4.2.1- Estímulos básicos da secreção pancreática	13
4.2.1.1- Acetilcolina.....	13
4.2.1.2- Colecistocinina	14
4.2.1.3- Secretina.....	14
4.2.2- Fases da secreção pancreática	15
5. Metabolismo e hormonas de regulação do cálcio	15
5.1- Metabolismo do cálcio	16
5.1.1- Homeostasia do cálcio.....	16
5.1.2- Distribuição do cálcio	18
5.1.2.1- Cálcio extracelular.....	18
5.1.2.2- Cálcio intracelular.....	19
5.1.2.3- Recetor sensor de Ca^{2+}_i na membrana celular	19
5.1.3- Funções do cálcio.....	20
5.1.4- Absorção intestinal de cálcio.....	20

5.1.5- Manutenção renal de cálcio	22
5.1.6- Balanço do cálcio no osso	25
5.2- Hormonas reguladoras	26
5.2.1- Paratormona.....	26
5.2.1.1- Anatomia da glândula paratiróide	26
5.2.1.2- Estrutura química da paratormona	27
5.2.1.3- Síntese e secreção de paratormona.....	27
5.2.1.4- Depuração e metabolismo da paratormona.....	29
5.2.1.5- Ações biológicas da paratormona	30
5.2.2- Proteína relacionada à hormona da paratiróide (PTHrP)	31
5.2.2.1- Estrutura química e síntese e secreção da proteína relacionada à hormona da paratiróide	31
5.2.2.2- Ações biológicas da proteína relacionada à hormona da paratiróide	32
5.2.3- Calcitonina.....	32
5.2.3.1- Estrutura química da calcitonina.....	32
5.2.3.2- Síntese e secreção da calcitonina	32
5.2.3.3- Ações biológicas da calcitonina.....	33
5.2.4- Calcitriol.....	33
5.2.4.1- Síntese e secreção de calcitriol.....	33
5.2.4.2- Ações biológicas do calcitriol.....	35
6. Doenças pancreáticas exócrinas felinas	35
6.1- Insuficiência pancreática exócrina	35
6.2- Neoplasia pancreática exócrina	37
6.3- Pseudoquisto pancreático.....	38
6.4- Abscesso pancreático	39
6.5-Parasitas pancreáticos	40
6.6- Pseudovesícula pancreática	40
6.7- Hiperplasia nodular pancreática.....	40
6.8- Atrofia pancreática.....	40
7- Pancreatite felina	41
7.1- Classificação histopatológica.....	41
7.2- Epidemiologia	42
7.3- Fisiopatologia	42
7.4- Etiologia.....	45
7.5- Diagnóstico.....	47
7.5.1-Apresentação clínica	47
7.5.2- Exames complementares	50
7.5.2.1- Exames laboratoriais.....	50
7.5.2.1.1- Hemograma.....	50
7.5.2.1.2- Bioquímicas sanguíneas e alterações eletrolíticas.....	50
7.5.2.1.3- Urinálise.....	51

7.5.2.1.4- Imunorreatividade da lipase pancreática felina (PLIf).....	51
7.5.2.1.5- Imunorreatividade do tripsinóide sérico semelhante à tripsina felina (TLIf)	54
7.5.2.1.6- Atividade sérica da lipase e amilase	54
7.5.2.1.7- Outros exames complementares	55
7.5.2.1.7.1- Avaliação da amilase e lipase no líquido abdominal.....	55
7.5.2.1.7.2- Dosagem do péptido ativador do tripsinogénio (PAT).....	55
7.5.2.1.7.3- Dosagem dos complexos séricos de tripsina inibidor α 1-proteinase e tripsina α -macroglobulina	56
7.5.2.1.7.4- Amilóide A Sérica.....	56
7.5.2.1.7.5- Elastase	57
7.5.2.2- Avaliação por imagem.....	58
7.5.2.2.1- Radiografia	58
7.5.2.2.2- Ecografia	59
7.5.2.2.3- Tomografia computadorizada (TC)	60
7.5.3- Exploração abdominal	61
7.5.3.1- Histopatologia	61
7.6- Indicadores do prognóstico.....	62
7.7- Tratamento médico.....	62
7.7.1- Fluidoterapia.....	63
7.7.2- Analgesia.....	63
7.7.3- Anti-eméticos.....	64
7.7.4- Anti-inflamatórios	65
7.7.5- Antibióticos	66
7.7.6- Antiácidos	66
7.7.7- Antioxidantes	67
7.7.8- Ácidos gordos.....	67
7.7.9- Cobalamina	67
7.7.10- Insulinoterapia	67
7.7.11- Outras terapêuticas	68
7.8- Tratamento cirúrgico.....	69
7.9- Maneio nutricional.....	69
7.10- Monitorização da pancreatite aguda	71
7.11- Monitorização da pancreatite crónica.....	72
7.12- Complicações	72
7.13- Prognóstico.....	73
8- Relação pancreatite e a hipocalcémia	74
Capítulo 2. Componente experimental.....	78
1. Objetivos.....	78
2. Material e métodos	78
2.1- Amostra	78

2.2- Procedimentos.....	79
2.3- Doseamento de cálcio ionizado	79
2.4- Análise estatística.....	80
3. Resultados.....	80
3.1- Caraterização da pancreatite em função do género, idade, peso e raça.....	80
3.1.1- Pancreatite & género	80
3.1.2- Pancreatite & idade	81
3.1.3- Pancreatite & peso	82
3.1.4- Pancreatite & raça	82
3.2- Caraterização da $[Ca^{2+}_i]$ na amostra	83
3.3- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e a pancreatite	84
3.3.1- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e sinais clínicos	84
3.3.2- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e alterações laboratoriais	86
3.3.3- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e alterações ecográficas.....	88
3.3.4- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e evolução da doença	91
4. Discussão dos resultados	92
5. Conclusões e perspetivas futuras	99
Bibliografia.....	102
Anexos	116

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Frequência absoluta do género nos diferentes grupos.	81
Gráfico 2- Distribuição ordenada dos valores da idade (anos) nos diferentes grupos da amostra.....	81
Gráfico 3- Distribuição ordenada dos valores do peso (Kg) nos diferentes grupos da amostra.....	82
Gráfico 4- Frequência absoluta da raça nos diferentes grupos.	83
Gráfico 5- Distribuição ordenada dos valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) na amostra em T1 (A) e em T2 (B).	84
Gráfico 6- Distribuição ordenada dos valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) em T1 e T2, no grupo EB (A) e no grupo EM (B).....	92
Gráfico 7- Distribuição dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) em T1 em função dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ em T2, no grupo EB (A) e no grupo EM (B).....	92
Gráfico 8- Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados nas áreas de Medicina Preventiva, Patologia Médica e Patologia Cirúrgica.	116
Gráfico 9- Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados nas áreas de Medicina Preventiva referente à vacinação e identificação eletrónica, por espécie.....	116
Gráfico 10- Frequência relativa (%) das diferentes espécies animais na área da Patologia Médica.....	117
Gráfico 11- Frequências relativas (%) dos casos acompanhados nas diferentes áreas da Patologia.....	117
Gráfico 12- Frequências relativas (%) dos casos acompanhados nas diferentes áreas da Patologia Médica, por espécie.	118
Gráfico 13- Frequências relativas (%) das análises efetuadas no âmbito da Medicina Laboratorial.....	118
Gráfico 14- Frequências relativas (%) das análises efetuadas no âmbito da Medicina Laboratorial, por espécie.	119
Gráfico 15- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Imagiologia.	121
Gráfico 16- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Imagiologia, por espécie.	121
Gráfico 17- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada em Patologia Cirúrgica.	123
Gráfico 18- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada em Patologia Cirúrgica, por espécie.	123

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Modelo reconstruído do intestino numa posição crânio-caudal, de um embrião humano de 7,5 mm.....	3
Figura 2- Vias de acumulação do ião bicarbonato através da membrana basolateral do epitélio do ducto pancreático	10
Figura 3- Modelo de secreção de bicarbonato	12
Figura 4- Transporte transcelular de cálcio	22
Figura 5- Modelo de reabsorção de cálcio renal transcelular	23
Figura 6- Alopécia paraneoplásica num gato	37
Figura 7- Comparação entre os resultados do SNAP fPL® e as concentrações do Spec® fPL.	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Composição principal da secreção pancreática exócrina	6
Tabela 2- Sinais clínicos da pancreatite felina	49
Tabela 3- Testes não invasivos para o diagnóstico de pancreatite felina	61
Tabela 6- Valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) nos animais amostrados.....	83
Tabela 7- Sinais clínicos dos casos de pancreatite.....	85
Tabela 8- Valores de p de acordo com a análise estatística de associação entre os valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) e os sinais clínicos pelo teste exato de Fischer.	85
Tabela 9- Análises hematológicas e bioquímicas dos casos de pancreatite.	87
Tabela 10- Valores de p de acordo com a análise estatística de associação entre os valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) e os parâmetros laboratoriais pelo teste de Wilcoxon.....	87
Tabela 11- Análise estatística de correlação entre os valores de $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) e as parâmetros laboratoriais pelo coeficiente de correlação de Spearman.	88
Tabela 12- Alterações ecográficas dos casos de pancreatite.....	89
Tabela 13- Valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) em função das alterações ecográficas da pancreatite em T1, no grupo EB.....	89
Tabela 14- Valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) em função das alterações ecográficas da pancreatite em T1, no grupo EM.	90
Tabela 15- Valores de p de acordo com a análise estatística de associação entre os valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) e as alterações ecográficas pelo teste exato de Fischer.....	90
Tabela 18- Frequências relativas (%) referentes ao Painel Bioquímico Sanguíneo efetuado, por espécie.....	119
Tabela 19- Frequências relativas (%) referentes aos exames serológicos efetuados, em canídeos e respetivos resultados.....	120

Tabela 20- Frequências relativas (%) referentes aos exames serológicos efetuados, em canídeos e respetivos resultados.....	120
Tabela 21- Frequências relativas (%) referentes aos diversos tipos de urianálise efetuadas, por espécie.....	120
Tabela 22- Frequências relativas (%) referentes aos exames de radiologia simples, por espécie.....	122
Tabela 23- Frequências relativas (%) referentes a outros exames realizados e/ou interpretados, por espécie.....	122
Tabela 24- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da Cirurgia Geral, por área e espécie.....	124
Tabela 25- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da Ortopedia/Traumatologia, por área e espécie.....	125
Tabela 26- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da neurocirurgia, por espécie.....	126
Tabela 27- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da Cirurgia Oftálmica.....	126
Tabela 28- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da Pequena Cirurgia.....	126
Tabela 29- Frequências relativas (%) referentes à casuística dos procedimentos médicos, por espécie.....	127
Tabela 30- Frequências absolutas e relativas (%) referentes ao ato de Eutanásia, por espécie.....	127
Tabela 4- Valores da idade (anos) nos diferentes grupos de evolução da pancreatite.....	128
Tabela 5- Valores do peso (Kg) nos diferentes grupos de evolução da pancreatite.....	128
Tabela 16- Valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) nos diferentes grupos de evolução da pancreatite em T1.....	128
Tabela 17- Valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) nos diferentes grupos de evolução da pancreatite em T2.....	128

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1- Estatística descritiva da casuística acompanhada durante o estágio curricular realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, no período de 1 de Março até 31 de Agosto.....	116
Anexo 2- Estatística descritiva da componente experimental.....	128

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

[Cl ⁻] _i	Concentração de cloro intracelular
[HCO ₃ ⁻] _i	Concentração de bicarbonato intracelular
7-DHC	7-dehidrocolesterol
AAS	Amilóide A sérica
ACh	Acetilcolina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE1	Transportador aniônico cloro-bicarbonato
AGP	α1-ácido glicoproteína
ALT	Alanina aminotransferase
AMPc	Adenosina monofostato cíclica
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
BID	Duas vezes ao dia
Ca ²⁺ -ATP ase	Bomba de cálcio
cADPR	Adenosina difosfato ribose cíclica
CCK	Colecistocinina
CCK-A	Recetor A da colecistocinina
CCK-B	Recetor B da colecistocinina
CEC	Compartimento extracelular
CFTR	Gene regulador da condutância transmembranar da fibrose cística
CID	Coagulação intravascular disseminada
CMVAA	Centro de Medicina Veterinária Anjos de Assis
CNT	Túbulo conetor
CRI	<i>Constant rate infusion</i>
CT	Calcitonina
CVD	Complexo vagal dorsal
DAG	Diacilglicerol

DCT2	Parte final do túbulo distal convoluto
EB	Evolução benigna
EM	Evolução maligna
EDTA	Ácido etileno diamino tetra-acético
FAS	Fosfatase alcalina sérica
FE	Fêmea esterilizada
FeLV	Vírus da leucemia felina
FGE	Fator de crescimento epidérmico
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblastos 23
FI	Fêmea inteira
FIV	Vírus da imunodeficiência felina
FP	Falsos positivos
GTP	Guanidina trifosfato
H ⁺ -ATPase	Bomba de prótons de hidrogénio
HE-FMV	Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa
HMH	Hipercalcémia maligna humoral
IBD	Doença inflamatória intestinal
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
IgG4	Imunoglobulina G4
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
ILPf	Imunorreatividade da lipase pancreática felina
IP ₃	Inositol-1,4,5-trifosfato
IPE	Insuficiência pancreática exócrina

IV	Via endovenosa
M-CSF	Fator de estimulação de colónias de macrófagos
ME	Macho esterilizado
MI	Macho inteiro
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídica
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Bomba de sódio/potássio
NaPi-IIa	Co-transportadores de sódio e fosfato IIa
NaPi-IIc	Co-transportadores de sódio e fosfato IIc
NBC1	Co-transportador de bicarbonato dependente de sódio
NCX1	Co-transportador sódio/ cálcio
NHE1	Co-transportador de sódio e hidrogénio
NK ₁	Neurocinina 1
NPO	<i>Nil per os</i>
OSR1	“Oxidative stress-responsive kinase 1”
PAF	Fator de ativação plaquetária
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PAT	Péptido ativador do tripsinogénio
PD	Polidipsia
PFA	Proteínas de fase aguda
PIP ₂	Fosfatidilinositol bifosfato
PLIf	Imunorreatividade da lipase pancreática felina
PMCA1b	Bomba de cálcio da membrana basolateral
PO	<i>Per os</i>
PPN	Nutrição parenteral parcial
PSTI	Inibidor da tripsina na secreção pancreática
PU	Poliúria
PT	Proteínas totais
PTH	Paratormona

PTH/PTHrP	Recetor da paratormona e da proteína relacionada à hormona da paratormona
PTH1	Recetor da paratormona 1
PTHrP	Proteína relacionada à hormona da paratiróide
PV	Parvalbumina
RANKL	Recetor ativador do fator nuclear Kappa B ligante
RER	Retículo endoplasmático rugoso
RIA	Radioimunoensaio
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SAMe	S-adenosilmetionina
SC	Via subcutânea
SDOM	Síndrome de disfunção orgânica múltipla
SDRA	Síndrome de dificuldade respiratória aguda
SIBO	Síndrome de Hiperproliferação Bacteriano do Intestino Delgado
SID	1 vez ao dia
SRIS	Síndrome de resposta inflamatória sistémica
SLC26A6	Transportador aniónico cloro-bicarbonato eletrogénico (1:2)
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sistema nervoso entérico
SPAK	“SPS1-related proline/alanine-rich kinase”
STE20	“Sterile 20-like kinases”
T1	Dia do diagnóstico da doença
T2	Dia da alta médica/morte ou eutanásia do doente
TC	Tomografia computadorizada
TGF-β	Fator de transformação do crescimento beta
TID	3 vezes ao dia
TIP39	Péptido tuberoinfundibular com 39 resíduos
TLIf	Teste de imunorreatividade tipo tripsina felina
TNF-α	Fator-alfa de necrose tumoral

TPN	Nutrição parenteral total
TRP	Família dos recetores de potencial transitório
TRPV5	Recetor de potencial transitório vanilóide tipo 5
TRPV6	Recetor de potencial transitório vanilóide tipo 6
TSA	Teste de sensibilidade aos antibióticos
VDR	Recetor da vitamina D
VDRE	Elemento de resposta à vitamina D
WNK	“With-no-lysine kinases”
WNK1	“With-no-lysine kinases 1”
ZQD	Zona de disparo do quimiorreceptor

ÍNDICE DE SÍMBOLOS

μg	Micrograma
$\mu\text{g/L}$	Micrograma por litro
Ca^{2+}	Ião cálcio
Ca^{2+}_i	Cálcio ionizado
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Cristais de hidroxiapatite cálcica
Cl^-	Ião cloro
cm	Centímetros
CO_2	Dióxido de carbono
g	Gramma
H^+	Ião hidrogénio
HCL	Ácido clorídrico
HCO_3^-	Ião bicarbonato
H_2CO_3	Ácido carbónico
HPO_4^{2-}	Ião fosfato de hidrogénio
H_2O	Água
K^+	Ião potássio

Kg	Quilograma
Mg ²⁺	Ião magnésio
Mg ²⁺ _i	Magnésio ionizado
mg/dl	Miligrama por decilitro
mg/kg	Miligrama por quilograma
mmol/L	Milimol por litro
mM	Milimolar
Na ⁺	Ião sódio
NaCl	Cloreto de sódio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sódio
pH	Potencial hidrogeniônico
°C	Grau Celsius
pmol/L	Picomol por litro
r	Correlação
SO ₄ ²⁻	Ião sulfato
UI/kg	Unidades internacionais por quilograma

Introdução

O estágio curricular realizado na área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia e Exóticos, sob a orientação do Professor Doutor Miguel Carreira, decorreu no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, durante um período de seis meses, de Março de 2012 a Setembro de 2012, perfazendo um total de aproximadamente 1700 horas.

Durante este estágio foi-me permitido participar nas atividades relacionadas com a Medicina Interna e de Especialidades (acompanhamento da consulta e contenção dos doentes para a realização dos procedimentos médicos; colheita de amostras biológicas; e comunicação aos proprietários acerca dos resultados obtidos em exames complementares, da terapêutica instituída, assim como do prognóstico), Prática de internamento (monitorização e prestação de cuidados aos doentes; preparação e administração de medicação), Medicina Laboratorial (colheita e preparação de amostras biológicas para realização de hemogramas, bioquímicas sanguíneas, urianálises, exames coprológicos, serológicos e histopatológicos; interpretação dos resultados obtidos), Imagiologia (estudos radiográficos simples ou contrastados, assim como estudos por tomografia axial computadorizada; observação de exames ecográficos), Cirurgia Geral e de Especialidades (desempenhando os papéis de cirurgião secundário, anestesta e circulante, nos períodos pré, intra e pós-cirúrgico). A análise descritiva relativa à casuística acompanhada encontra-se referida em anexo (Anexo I).

Durante o estágio foi desenvolvido o presente estudo, intitulado de “Incidência e valor do cálcio ionizado no prognóstico em gatos com pancreatite”. A escolha do tema prende-se não só pelo particular interesse por felinos e pelo equilíbrio hidroeletrolítico, mas também pela necessidade de pesquisa e uma maior compreensão da doença inflamatória pancreática. Neste contexto, os principais objetivos deste estudo foram: 1) verificar a possível influência de determinados fatores fisiológicos (género, idade, peso vivo e raça) nos níveis de cálcio sérico ionizado e na evolução da pancreatite; 2) comparar as variações séricas do cálcio ionizado na pancreatite, no dia do diagnóstico da doença e no dia da alta médica/morte ou eutanásia do doente; 3) determinar a incidência dos baixos valores séricos de cálcio ionizado na doença; e 4) avaliar o valor no prognóstico da baixa concentração de cálcio sérico ionizado na pancreatite em gatos com sinais clínicos e diagnóstico presuntivo de pancreatite.

A estrutura da presente dissertação de mestrado integrado em Medicina Veterinária compreende duas partes. A primeira consiste numa revisão bibliográfica sobre o desenvolvimento embrionário, anatomia, histologia e fisiologia do pâncreas, classificação, prevalência, fisiopatologia, etiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico da pancreatite, e ainda o metabolismo e fisiopatologia do cálcio, assim como a relação dos baixos valores

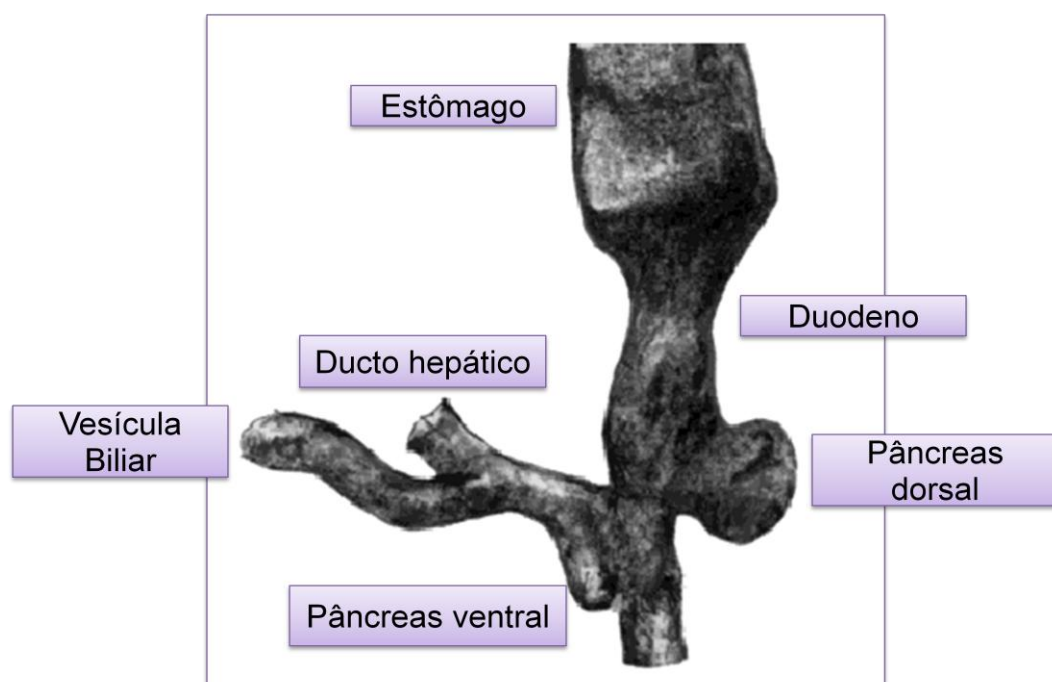
séricos deste ião na doença inflamatória pancreática. A segunda inclui a componente experimental realizada, com os seus procedimentos, resultados, discussão e conclusões.

Capítulo 1. Revisão teórica

1. Desenvolvimento embrionário

O pâncreas desenvolve-se a partir de 2 divertículos da região proximal do duodeno, dando origem a um botão pancreático ventral e um botão pancreático dorsal (Figura 1). O botão ventral, junto com a abertura do ducto colédoco, altera a sua posição para a direita e fica numa posição dorsal, fundindo-se posteriormente com o botão dorsal. O botão dorsal forma parte da cabeça, do corpo e cauda do pâncreas, enquanto que o botão ventral contribui apenas para a formação da cabeça pancreática (Böck, Abdel-Moneim, & Egerbacher, 1997). As porções ventral e dorsal emergem de evaginações intestinais diferentes, que servem como sistemas de ductos individuais, sendo o ducto da porção ventral denominado de ducto pancreático maior (ou ducto de Wirsung), e o ducto da porção dorsal denominado de ducto menor (ou ducto de Santorini). Aquando da fusão dos 2 botões pancreáticos, o sistema de ductos de excreção de ambas as partes unem-se, tornando-se o ducto ventral, o ducto definitivo ou principal, que vai drenar o seu conteúdo juntamente com o ducto biliar, na papila duodenal maior. Ocasionalmente, a abertura do ducto pancreático dorsal pode permanecer no animal adulto e nesse caso o ducto menor acessório vai drenar o seu conteúdo na papila duodenal menor, localizada aproximadamente a 2 centímetros caudais da papila duodenal maior (Böck et al.,1997; Schenck, Chew, Nagode, & Rosol, 2012).

Figura 1- Modelo reconstruído do intestino numa posição crânio-caudal, de um embrião humano de 7,5 mm. (Adaptado de Thyng)



2. Anatomia do pâncreas

O pâncreas é uma glândula alongada e lobulada, intimamente relacionada com o duodeno (Dyce et al.,2010), localizado na parte dorsal da região cranio lateral direita abdominal caudalmente ao fígado (Evans & de Lahunta, 2012), sendo constituído por 1 corpo e 2 lobos longos e estreitos (Noort, 2010), os quais formam um ângulo agudo entre eles, caudal ao piloro (Getty, 1975). O lobo direito é fino e delgado e segue no mesoduodeno, enquanto que o lobo esquerdo é mais espesso e curto estendendo-se sobre a superfície caudal do estômago, em direção ao baço, no omento maior (Dyce et al., 2010).

Um pâncreas acessório (*pancreas accessorium*) pode ser encontrado no gato, na parede da vesícula biliar e na parte caudal do mesentério (Evans & de Lahunta, 2012).

Os felinos geralmente têm 1 único ducto pancreático principal, que se une ao ducto biliar comum antes de alcançar o duodeno, formando a ampola hepatopancreática (ou ampola de Vater) na papila duodenal maior, aproximadamente a 3 centímetros distais do piloro (Haines, Brown, Hruban, & Huso, 1996). Nesta ampola há um espessamento da camada muscular circular, formando o esfíncter de Oddi. Vinte por cento dos gatos apresentam também um ducto acessório secundário (Nelson & Couto, 2010).

O pâncreas possui uma irrigação tripartida, respeitando as porções constituintes do órgão. O aporte sanguíneo do lobo direito do pâncreas é garantido pelas artérias pancreático-duodenais cranial e caudal, as quais por sua vez, têm origem respetivamente, na artéria celíaca e na artéria mesentérica cranial. O lobo esquerdo do pâncreas recebe sangue de um ou mais ramos pancreáticos da artéria esplénica, a qual por sua vez, tem origem na artéria celíaca. Pequenos ramos da artéria celíaca, artéria hepática comum e ramos das artérias gastro-duodenais, podem também contribuir para o suprimento sanguíneo do órgão. A drenagem venosa é feita pela veia pancreático-duodenal e veia esplénica, as quais vão terminar na veia porta. No que respeita à drenagem linfática, ela faz-se para os linfonodos adjacentes: duodenais, hepáticos, esplénicos e jejunais (Evans & de Lahunta, 2012).

O tecido pancreático possui uma inervação simpática e parassimpática, assegurada por fibras provenientes dos plexos celíaco e mesentéricos, os quais atingem o órgão através do percurso das artérias. Assim, muitos dos axónios simpáticos provêm do plexo celíaco e algumas fibras simpáticas do plexo mesentérico cranial. Finas fibras vagais chegam ao pâncreas pelo percurso, da artéria esplénica e com a artéria mesentérica cranial (Evans & de Lahunta, 2012).

3. Histologia do pâncreas exócrino

O pâncreas caracteriza-se por ser dividido funcionalmente em duas porções: o pâncreas exócrino e o pâncreas endócrino, sendo o suco pancreático o produto da atividade exócrina, que constitui a secreção digestiva com maior importância, transportada até ao duodeno

descendente por 1 ou 2 ductos (Evans & de Lahunta, 2012). O componente endócrino é menor e compreende as ilhotas pancreáticas, agregados celulares dispersos entre os ácinos exócrinos (Dyce et al., 2010). No presente trabalho vamos considerar apenas o pâncreas exócrino.

O pâncreas exócrino é uma glândula serosa, revestida por uma fina cápsula de tecido conjuntivo, que envia septos para o interior da glândula, dividindo-a em lóbulos bem definidos (Junqueira & Carneiro, 2004). Ao longo desses septos interlobulares, encontram-se os vasos sanguíneos, linfáticos, nervos e ductos, que nutrem e auxiliam a glândula nas suas funções (Motta, Macchiarelli, Nottola & Correr, 1997). No tecido conjuntivo circundante ao ducto pancreático, existem pequenas glândulas mucosas que libertam o seu conteúdo para dentro do ducto (Ross & Pawlina, 2005).

As unidades secretoras são constituídas por um número variável de ácinos, formados por células piramidais dispostas numa camada simples (Motta et al., 1997), as quais se ligam no pólo apical, por complexos juncionais formando um lúmen isolado, onde pequenas microvilosidades se estendem da superfície apical e onde são libertados os grânulos de zimogénio, por exocitose (Ross & Pawlina, 2005).

Dos ácinos partem ductos intercalares, sendo a porção intra-acinar constituída por células serosas centroacinares. Os ductos intercalares, são tributários de ductos intralobulares maiores revestidos por epitélio colunar, que drenam posteriormente o seu conteúdo para ductos interlobulares maiores, os quais por sua vez, estão ligados ao ducto pancreático principal e ocasionalmente ao ducto acessório, que comunica com o duodeno (Ross & Pawlina, 2005).

Para que a célula glandular secrete os precursores das enzimas no lúmen acinar, é necessário que os nutrientes se difundam ou sejam transportados ativamente do sangue dos capilares sanguíneos, para a base da célula. Muitas mitocôndrias próximas da base da célula utilizam energia oxidativa para formar adenosina trifosfato (ATP). A energia fornecida pelo ATP e os substratos adequados dos nutrientes são então utilizados para a síntese das substâncias orgânicas no retículo endoplasmático rugoso (RER) e complexo de Golgi. Os ribossomas aderentes ao RER, são responsáveis pela formação das proteínas secretadas, os quais são transportados pelos canais do RER para as vesículas do complexo de Golgi, onde são modificados, concentrados e libertados para o citoplasma sob a forma de vesículas secretoras, sendo armazenadas no pólo apical da célula glandular. No instante em que a célula recebe sinais de controlo hormonal e neuronal, há um aumento da permeabilidade da membrana para os iões cálcio (Ca^{2+}), os quais ao entrarem na célula, induzem a fusão das vesículas com as membranas apicais e a libertação do material sintetizado no lúmen glandular (Guyton & Hall, 2006).

A estimulação nervosa na porção basal da membrana, ativa também o transporte de iões cloro (Cl^-) para o interior da célula criando um aumento da eletronegatividade, o que faz com

que também os iões sódio (Na^+) se desloquem a favor do seu gradiente eletroquímico. Estes movimentos geram uma força osmótica que obriga à entrada de água, aumentando o volume e a pressão hidrostática da célula. Quando a pressão atinge determinados valores, verifica-se a passagem de água, eletrólitos e por conseguinte a saída dos produtos orgânicos (os precursores enzimáticos) da membrana apical da célula glandular (Guyton & Hall, 2006).

4. Fisiologia pâncreas exócrino

4.1 -Composição da secreção pancreática exócrina

A secreção pancreática exócrina é constituída por 1 conjunto de enzimas digestivas (essenciais para iniciar e continuar a digestão de proteínas, de gorduras e hidratos de carbono) (Noort, 2010), e por água e iões (principalmente bicarbonato) que neutralizam o pH no duodeno (Washabau et al., 2010) (Tabela 1).

Tabela 1- Composição principal da secreção pancreática exócrina. (Adaptado de Barrett, et al. 2010)

Enzimas digestivas	Pró-enzimas	Outros produtos
Tripsina	Tripsinogénio	Inibidor da tripsina (PSTI)
Quimotripsina	Quimotripsinogénio	
Elastase	Pró-elastase	Catiões (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+})
Carboxipeptidase A	Pró-carboxipeptidase A	
Carboxipeptidase B	Pró-carboxipeptidase B	Aniões (HCO_3^- , Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-})
Colipase	Pró-colipase	
Lipase pancreática		
Colesterolesterase		
Ribonuclease		
Desoxirribonuclease		
Fosfolipase A_2	Pró-fosfolipase A_2	
Amilase pancreática		

Para além disso, contém outros componentes como a colipase e o fator intrínseco, a primeira para facilitar a ação da lipase pancreática e o segundo que permitirá a absorção de cobalamina ao nível do íleo distal. Possui ainda proteínas antibacterianas, que regulam a flora bacteriana no intestino delgado e que juntamente com a secreção biliar exercem um efeito trófico sob a mucosa duodenal. Por último, o inibidor da tripsina em conjunto com as

enzimas digestivas previne a ativação pancreática (Williams, 2005). As enzimas digestivas são secretadas pelas células acinares, enquanto que os restantes produtos são secretados pelas células dos ductos (Washabau et al., 2010).

4.1.1- Enzimas proteolíticas

As enzimas proteolíticas do pâncreas são responsáveis pela maior parte da hidrólise proteica, sendo divididas em 2 grupos de peptidases (endo e exopeptidases) que exercem funções complementares, de modo a obter aminoácidos livres ou cadeias de péptidos de pequenas dimensões. A tripsina, quimotripsina e a elastase são endopeptidases, que quebram as proteínas em pontos internos ao longo da cadeia polipeptídica para produzir aminoácidos; enquanto que a carboxipeptidase A e a carboxipeptidase B são as principais exopeptidases que libertam aminoácidos individuais da extremidade amínica ou carboxílica da proteína (Kaneko, Harvey, & Bruss, 2008).

Quando sintetizadas nas células pancreáticas, as enzimas digestivas proteolíticas estão inativas na forma de zimogénios: o tripsinogénio, o quimotripsinogénio, a pró-elastase, e a pró-carboxipeptidase A e B; os quais só são ativados no lúmen intestinal de modo a não digerirem as células onde são sintetizadas (Steiner, 2012). O tripsinogénio é ativado em tripsina pela *enteroquinase* (uma enzima produzida pelas células duodenais) quando o quimo entra em contacto com a mucosa. Para além desta via de ativação, a própria enzima (tripsina) já ativada funciona como um agente autocatalítico, ativando o tripsinogénio adicional bem como outras enzimas proteolíticas (Noort, 2010). O quimotripsinogénio é ativado pela tripsina, para formar quimotripsina e as pró-carboxipeptidases A e B, assim como a pró-elastase, são ativadas de forma similar (Guyton & Hall, 2006; Cunningham, 2007).

Segundo Kaneko et al. (2008), o tripsinogénio pode ser convertido na sua forma ativa por mais de uma via. Em pH alcalino, ele sofre uma ação autocatalítica e converte-se em tripsina a qual posteriormente ativa os restantes zimogénios.

O pâncreas produz ainda uma substância no citoplasma glandular, denominada de inibidor da tripsina (PSTI), a qual é uma proteína que bloqueia a conversão do tripsinogénio em tripsina e conseqüentemente a ativação das restantes enzimas. No espaço vascular circulam 2 inibidores das proteinases, o inibidor α 1-proteinase e a α -macroglobulina. O primeiro liga-se reversivelmente às enzimas (tripsina e elastase neutrofílica) no espaço extravascular e transporta-as até à α -macroglobulina, que ao estabelecer ligação, altera a sua conformação, causando a rápida eliminação do complexo pelo sistema reticuloendotelial (Hibbetts, Hines, & Williams, 1999; Noort, 2010).

4.1.2- Lipase

A hidrólise dos triglicéridos ocorre pela ação combinada, da lipase e colipase. Para iniciar a cascata hidrolítica, a lipase necessita de uma interface entre a fase aquosa e a fase lipídica dos triglicéridos, isto é, só atua em partículas emulsificadas (Kaneko et al.,2008). A enzima é secretada na forma ativa, mas não pode atacar diretamente as gotículas lipídicas em emulsão, já que não consegue penetrar na camada de sais biliares que rodeia os lípidos. Desta forma, a colipase permite que a lipase exerça a sua função, aumentando a capacidade de aderência desta às gotículas lipídicas. A lipase separa os ácidos gordos, de cada extremidade da molécula do triglicérido, formando 2 ácidos gordos livres não esterificados e 1 monoglicérido, como produtos finais da reação de hidrólise (Cunningham, 2007). Os sais biliares e o bicarbonato pancreático transferem estes produtos da interface gordura/água para a fase aquosa, evitando a inibição da atividade da lipase (Kaneko et al.,2008). Para além da colipase, o cálcio também parece ser um importante cofator, da ativação da lipase (Kaneko et al.,1997).

As outras enzimas pancreáticas que digerem os lípidos são, a colesteroesterase e fosfolipase A₂. A primeira hidrolisa os ésteres de colesterol, e a segunda é responsável pela separação dos ácidos gordos dos fosfolípidos (Guyton & Hall, 2006), e pela conversão da lecitina em lisolectina (que é um potente detergente para emulsificação de dietas gordas) na presença de bílis (Kaneko et al.,2008).

4.1.3- Amilase

A principal enzima participante no metabolismo dos hidratos de carbono é a α -amilase, a qual hidrolisa amido, glicogénio e outros hidratos de carbono (exceto celulose), formando principalmente, dissacarídeos e alguns trissacarídeos (Guyton & Hall, 2006). A amilase quebra as ligações internas dos açúcares (ligações α ,1-4), resultando em polissacarídeos de cadeia intermédia, denominados de dextrinas. Da molécula amilose, que é constituída apenas por ligações α 1-4, formam-se como produtos da hidrólise, a maltose e a maltotriose. Da digestão da amilopectina resultam oligossacarídeos de cadeia ramificada, chamados de dextrinas-limite e um dissacarídeo com ligação α 1-6, apelidado de isomaltose. A hidrólise da amilopectina ocorre da mesma forma que a da amilose, mas como a primeira possui ligações α 1-6, os produtos finais vão ser diferentes (Cunningham, 2007).

A amilase, encontrada no pâncreas mas também em outros tecidos e fluidos, caracteriza-se por ser uma metaloenzima com exigência absoluta em iões Ca^{2+} e outros aniões inorgânicos, como o Cl^- . A remoção dos iões Ca^{2+} por diálise, inativa esta enzima reduzindo drasticamente a estabilidade da apoenzima. O valor ótimo de pH para exercer a sua função é de 6,7-7,2 (Kaneko et al.,2008).

4.1.4- Nucleases

As nucleases, ribonuclease e desoxirribonuclease são enzimas que quebram as ligações nucleotídicas dos nucleótidos que formam o material genético (DNA e RNA), das células animais ou vegetais ingeridas (Tartaglia & Waugh, 2002).

4.1.5- Água e eletrólitos

Próximo à junção dos ácinos e ductos existem umas células especializadas, as células centroacinares, as quais são responsáveis pela produção de uma secreção aquosa rica em bicarbonato de sódio (Cunningham, 2007). A estimulação destas células leva à produção de um grande volume de suco pancreático, com uma concentração de HCO_3^- que pode chegar a 140-160 mmol/L (Kaneko et al., 1997).

Como todas as glândulas exócrinas, o pâncreas secreta uma solução isotônica primariamente rica em Na^+ e Cl^- , que ao passar pelo sistema ductal glandular, é modificada. A concentração de Na^+ e K^+ tende a ser paralela às suas concentrações no plasma, sendo o cátion Na^+ o mais predominante, e as suas concentrações e osmolaridades parecem ser independentes da taxa de secreção pancreática (Kaneko et al., 2008). O Ca^{2+} aparece numa menor concentração na secreção pancreática, mas quando o pâncreas está em elevada taxa de produção enzimática, este ião eleva a sua concentração, o que sugere que a sua presença resulta da sua participação na estrutura de certos componentes não eletrólitos, como a amilase, e não da parte eletrolítica da secreção (Kaneko et al., 1997). O volume da secreção pancreática está diretamente relacionado com a concentração de HCO_3^- , verificando-se um aumento do pH e uma diminuição da concentração de Cl^- , à medida que a taxa de fluxo aumenta (Kaneko et al., 2008).

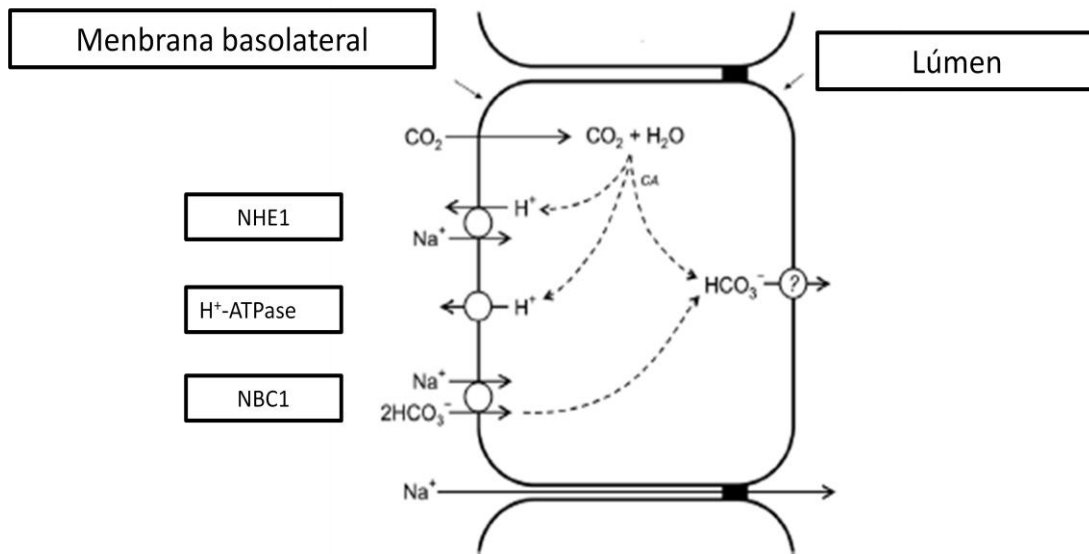
A alcalinidade do suco pancreático é fundamental tanto para as enzimas obterem a máxima atividade, como para regular a flora da região proximal do intestino delgado. Uma diminuição de pH favorece o desenvolvimento de certos microrganismos bacterianos, como o *Lactobacillus* e o *Streptococcus* e permite o sobrecrescimento de bactérias que sintetizam folatos, interferindo com a absorção da vitamina B_{12} (Kaneko et al., 1997). A concentração de bicarbonato também é importante para a manutenção de uma apropriada viscosidade das moléculas de mucina, que aumentam a sua solubilidade, hidratação e expansão nos fluidos epiteliais (Park et al., 2010).

4.1.5.1- Captação de HCO_3^- pela membrana basolateral

O ião HCO_3^- pode entrar na membrana basolateral da célula ductal de duas formas distintas (Figura 2): uma envolve a difusão de dióxido de carbono (CO_2), do sangue para a célula sob a influência da anidrase carbónica, combinando-se com a água para formar ácido carbónico

(H_2CO_3), o que por sua vez se dissocia em iões HCO_3^- e iões hidrogénio (H^+). Os iões H^+ , são transportados através da membrana basolateral, pela bomba de prótons de hidrogénio (H^+ -ATPase) (Kim & Steward, 2009) ou pelo co-transportador de sódio e hidrogénio (NHE1), e deste modo os iões Na^+ contribuem para a neutralidade eletrolítica, à face dos iões HCO_3^- intracelulares (Guyton & Hall, 2006; Kim & Steward, 2009).

Figura 2- Vias de acumulação do ião bicarbonato através da membrana basolateral do epitélio do ducto pancreático. (Adaptado de Kim & Steward, 2009)



A segunda via, envolve a captação de HCO_3^- por um co-transportador de bicarbonato dependente de sódio (NBC1) (Kim & Steward, 2009).

Como os inibidores da anidrase carbónica, exercem pouco efeito na secreção de HCO_3^- no período de maior secreção, a maior parte de HCO_3^- entra na célula por esta via (NBC1). Como o NBC1 é eletrogénico, e transporta 2 iões HCO_3^- por cada ião Na^+ , ele mantém o potencial da membrana contrabalançando o efeito do fluxo despolarizante do ião Cl^- e HCO_3^- , através da membrana apical (Kim & Steward, 2009).

Estes transportadores participam na regulação do pH intracelular, o qual é de aproximadamente 7,2, garantindo assim que a concentração de HCO_3^- seja de aproximadamente de 20 mM, com um potencial de membrana perto dos -60 mV. Este potencial de membrana é determinado essencialmente pelo gradiente de concentração de K^+ na membrana basolateral, e a combinação destes 3 gradientes (pH, concentração e potencial de membrana) mostram que o ião HCO_3^- é aparentemente influenciado eletroquimicamente (Kim & Steward, 2009).

4.1.5.2- Secreção de HCO_3^- na membrana apical

Existem 3 conceitos fundamentais, para a compreensão da secreção de HCO_3^- na membrana apical, que despoletaram os múltiplos estudos e controvérsias: 1) a secreção estabelece um potencial elétrico negativo no lúmen dos ductos pancreáticos; 2) a concentração da secreção pode atingir valores de 140 a 160 mmol/L; e 3) a concentração de Cl^- é inversamente proporcional à concentração de bicarbonato sendo menor nos ductos distais comparativamente aos proximais (Kim & Steward, 2009; Park et al., 2010).

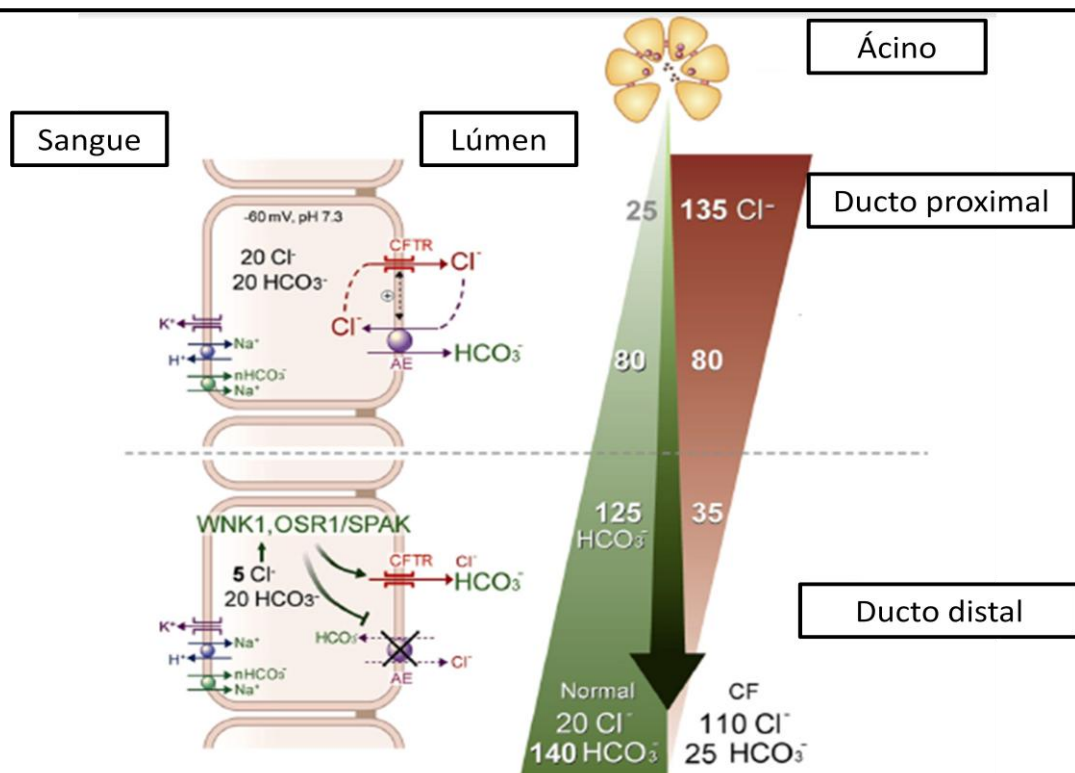
É conhecido que existem transportadores aniônicos cloro-bicarbonato (AE1) na membrana apical dos ductos pancreáticos eletricamente neutros, uma vez que medeiam a troca de um íon Cl^- por um íon HCO_3^- . Como a secreção ductal estabelece um potencial elétrico negativo no lúmen do ducto, foi proposto que o AE1 funcionava em conjunto com um canal de Cl^- mediado pela adenosina monofostato cíclica (AMPC), posteriormente identificado como o gene regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR). Deste modo, o íon HCO_3^- é secretado para o lúmen por troca com um íon Cl^- luminal, sendo o suprimento de Cl^- para o lúmen feito por um fluxo eletrogénico via CFTR (Kim & Steward, 2009; Park et al., 2010).

Este modelo foi alterado, pois o AE1 neutro apenas conseguia secretar até uma concentração máxima de 80 mmol/L HCO_3^- , quando a concentração de Cl^- ($[\text{Cl}^-]_i$) e a concentração de HCO_3^- ($[\text{HCO}_3^-]_i$) são estimadamente iguais a nível intracelular (Kim & Steward, 2009; Park et al., 2010). A partir destes estudos, foi possível concluir que os transportadores aniônicos cloro-bicarbonato são eletrogénicos, com diferentes estequiometrias e que o transportador com estequiometria de 1 $\text{Cl}^-/2 \text{HCO}_3^-$ (SLC26A6), poderia conseguir grandes concentrações luminiais de HCO_3^- . Porém, o transportador não pode explicar por inteiro a secreção de HCO_3^- , uma vez que não consegue atingir os 140 mmol/L de HCO_3^- no lúmen do ducto pancreático. Como este transportador requer sempre um fluxo de Cl^- para a secreção de HCO_3^- , a força de secreção do HCO_3^- iria atenuar-se acentuadamente à medida que a concentração de Cl^- diminuía nos últimos passos de secreção pancreática. Tal situação não se verifica, pois uma fração importante de secreção de HCO_3^- é mantida apesar da ausência de Cl^- luminal, o que implica que um mecanismo ainda desconhecido será responsável pela secreção de HCO_3^- (Kim & Steward, 2009; Park et al., 2010).

Park et al. (2010), propuseram um novo mecanismo constituído por quinases sensitivas à $[\text{Cl}^-]_i$, as quais desempenham um papel fundamental na secreção de HCO_3^- em tecidos pancreáticos humanos. Estas quinases, expressam-se de forma abundante nas células ductais CFTR positivas e funcionam como sensores osmóticos, que modelam diversos transportadores iónicos e que pertencem às sub-famílias, WNK (*With no lysine = K*) e *sterile 20 like* [(STE20)-like], sendo ativados pela baixa $[\text{Cl}^-]_i$. Em geral, as quinases WNK incluindo a WNK1, são ativadas pelo stress osmótico, fosforilando e ativando por sua vez as

quinases STE20-like, especialmente a quinase responsiva ao stress oxidativo 1 (*oxidative stress-responsive kinase 1* -OSR1) e a STE20/SPS1- quinase rica em prolina/alanina (*proline/alanine-rich kinase* -SPAK). A ativação da cascata WNK1-OSR1/SPAK, faz com que a permeabilidade do CFRT para o ião HCO_3^- aumente significativamente, tornando este canal seletivo para o HCO_3^- , permitindo a produção de uma secreção pancreática com uma concentração de HCO_3^- maior que 140 mmol/L. Por outro lado, a ativação da OSR1 e SPAK, inibem a atividade do canal CFRT dependente da troca de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ prevenindo a reabsorção de HCO_3^- do suco pancreático, que contém elevadas concentrações de HCO_3^- (Figura 5).

Figura 3- Modelo de secreção de bicarbonato. (Adaptado de Park et al., 2010)



Em suma, uma refeição faz com que a informação neuronal e hormonal seja libertada das terminações nervosas vagais, estimulando as células dos ductos pancreáticos a gerarem sinais AMPc. Em primeira instância, há uma ativação da secreção de HCO_3^- pelos CFRT dependentes da troca de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. O contínuo aumento da concentração de HCO_3^- e uma consequente redução de Cl^- luminal, causa uma redução da $[\text{Cl}^-]_i$ pela atividade do CFRT Cl^- . A baixa $[\text{Cl}^-]_i$, ativa a cascata WNK1-OSR1/SPAK. A ativação das quinases OSR1 e SPAK, produz 2 efeitos nos transportadores iônicos proteicos: 1º) aumenta a permeabilidade do CFRT para o HCO_3^- permitindo concentrações de mais 140 mmol/L de HCO_3^- , no suco pancreático, 2º) inibe a atividade do CFRT dependente da troca de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, evitando a reabsorção de HCO_3^- do suco pancreático com elevadas concentrações de HCO_3^- (Park et al., 2010).

4.2- Regulação da secreção pancreática exócrina

A secreção pancreática é controlada por um complexo mecanismo neuro-hormonal, ativado por nutrientes (Jaworek, Nawrot-Porabka, Leja-Szpak & Konturek, 2010). A regulação endócrina é realizada pelo sistema gastroenteropancreático, que é constituído por inúmeras células endócrinas dispersas ao longo do trato gastrointestinal, responsáveis pelo controlo da secreção (Rodrigues, Fonseca, & Neves, 2005). Esta estimulação direta envolve variadas hormonas, que se ligam aos recetores localizados nas células acinares e ductais pancreáticas (Jaworek et al., 2010).

A via indireta depende da ativação de reflexos nervosos autonómicos. A regulação neural das funções gastrointestinais está a cargo de um controlo nervoso extrínseco, exercido pelo sistema nervoso autónomo simpático e parassimpático, e por um controlo nervoso intrínseco, representado pelo sistema nervoso entérico. Os nervos autonómicos do pâncreas formam um “pequeno cérebro”, que partem do sistema nervoso entérico e que são responsáveis pela regulação da secreção e do fluxo sanguíneo pancreático. A regulação central por sua vez depende da ativação do núcleo vago-vagal, do complexo vagal dorsal (CVD) do tronco cerebral (Jaworek et al., 2010).

Os terminais aferentes vagais responsáveis pelo reflexo entero-pancreático, localizam-se na camada muscular intestinal não havendo projeção das fibras para o interior do lúmen. Assim, para que se inicie a resposta neural, tem que ocorrer ativação pelos nutrientes absorvidos ou pelo aparecimento de mensageiros químicos libertados pelas células da mucosa intestinal. O complexo vagal dorsal integra os sinais do córtex olfatório e do hipotálamo com os impulsos gerados pelo intestino, utilizando a via de fibras aferentes do nervo vago; enviando depois a sinalização eferente para o pâncreas, o qual produz uma resposta secretória à presença de alimento. O CVD é influenciado por péptidos e hormonas em circulação, que exercem um retrocontrolo negativo sobre a secreção pancreática (Jaworek et al., 2010).

4.2.1- Estímulos básicos da secreção pancreática

Os 3 estímulos básicos mais importantes que causam a secreção pancreática são: a acetilcolina, a colecistocinina e a secretina (Guyton & Hall, 2006).

4.2.1.1- Acetilcolina

A acetilcolina (ACh) é libertada das terminações nervosas das fibras eferentes do nervo vago e de outros nervos colinérgicos do sistema nervoso entérico, estimulando a secreção pancreática (Guyton & Hall, 2006).

4.2.1.2- Colecistocinina

A colecistocinina (CCK) é secretada pelas células I da mucosa do intestino delgado proximal (Guyton & Hall, 2006; Cunningham, 2007; Barrett et al., 2010), sendo formas predominantes nas respostas hormonais gastrointestinais a: CCK 33, CCK 39 e CCK 59 (Kaneko et al., 2008). Tem como principais funções a: 1) estimulação da secreção de enzimas pancreáticas pelas células acinares; 2) a contração da vesícula biliar; 3) o relaxamento do esfíncter de Oddi; 4) a potencialização da ação da secretina; 5) o aumento da síntese de enteroquinase; 6) o aumento da motilidade intestinal; 7) o aumento da contração do esfíncter pilórico (em conjunto com a secretina); 8) a estimulação da produção de glucagon (Barrett et al., 2010); 9) a inibição da secreção ácida das células parietais; 10) o aumento da atividade motora e do esvaziamento gástrico; 11) a promoção da contração do esfíncter esofágico inferior; e o 12) aumento da absorção de fluidos e eletrólitos no jejuno e íleo (Rodrigues et al., 2005). A secreção da CCK é exacerbada pelo contacto da mucosa intestinal com produtos de digestão, particularmente péptidos e aminoácidos, iões H^+ e ácidos gordos com mais de 10 átomos de carbono (Kaneko et al., 2008; Barrett et al., 2010). A ação do fator libertador de CCK e o péptido monitor de CCK, produzidos na mucosa intestinal e pâncreas, respetivamente, também contribuem para a sua secreção. Este retrocontrolo positivo, termina quando os produtos da digestão se deslocam nas porções mais distais do intestino e as enzimas proteolíticas já sem substrato proteico, degradam o fator libertador e o péptido monitor de CCK (Guyton & Hall, 2006; Barrett et al., 2010). As enzimas pancreáticas libertadas no lúmen intestinal, exercem assim um retrocontrolo negativo na secreção hormonal (Rodrigues et al., 2005).

4.2.1.3- Secretina

A secretina é um polipéptido, presente na forma inativa (pró-secretina) nas células S da mucosa do duodeno e jejuno (Guyton & Hall, 2006). Tem como funções aumentar a secreção de HCO_3^- pelas células dos ductos pancreáticos e do trato biliar (via AMPc) e por conseguinte aumentar a secreção de água. Potencializa a ação da CCK na secreção de enzimas digestivas; estimula a secreção de pepsinogénio; diminui a secreção de ácido gástrico; inibe as contrações gástricas; estimula as secreções intestinais e a libertação de insulina e pode ainda causar a contração do esfíncter pilórico (Rodrigues et al., 2005; Barrett et al., 2010).

A presença de produtos proteicos da digestão e do ácido clorídrico, em contacto com a mucosa do intestino proximal exerce um retrocontrolo na libertação desta substância. Após a neutralização do ácido gástrico, o estímulo desaparece e a sua secreção cessa (Guyton & Hall, 2006; Barrett et al., 2010).

4.2.2- Fases da secreção pancreática

A secreção pancreática ocorre em 3 fases (as mesmas que ocorrem na secreção gástrica): a fase cefálica, a fase gástrica e a fase intestinal, pela combinação de mecanismos hormonais e neurais. A secretina e colecistocinina são secretadas quando o alimento chega ao intestino delgado, estimulando a secreção de bicarbonato e enzimas digestivas, respetivamente. Os mecanismos neurais ocorrem pela estimulação cefálica (cheiro ou visualização da comida) e pela estimulação gástrica e intestinal (presença e movimento de alimento no trato gastrointestinal) (Noort, 2010).

Durante a fase cefálica, quantidades moderadas de enzimas são secretadas dos ácinos pancreáticos, representando 20 % da secreção total que se produz após a passagem do alimento (Guyton & Hall, 2006).

Quando o alimento é deglutido e chega ao estômago, a distensão da parede gástrica causa um reflexo mecânico vagovagal (Noort, 2010), que é responsável pela secreção de mais 5 a 10 % da totalidade das enzimas pancreáticas (Guyton & Hall, 2006).

A fase intestinal é a mais intensa e com maior relevância funcional, envolvendo estímulos hormonais e neurais (Cunningham, 2007), contribuindo para 70 a 80 % do total da secreção pancreática, após uma refeição (Guyton & Hall, 2006). Quando o quimo chega ao duodeno, leva à distensão do órgão produzindo de novo um reflexo mecânico vagovagal. E as células da mucosa em contacto com o pH ácido libertam a pró-secretina, que após a sua ativação é absorvida pela corrente sanguínea e atinge as células dos ductos pancreáticos estimulando a secreção de bicarbonato que irá neutralizar o ácido gástrico, possibilitando deste modo a atuação das enzimas digestivas pancreáticas que só exercem atividade num pH alcalino (Cunningham, 2007; Guyton & Hall, 2006). No duodeno, como produtos de reação do ácido clorídrico (HCL) com o bicarbonato de sódio (NaHCO_3), obtêm-se o ácido carbónico (H_2CO_3) e cloreto de sódio (NaCl). O H_2CO_3 dissocia-se rapidamente em água (H_2O) e dióxido de carbono (CO_2), o qual é absorvido para a corrente sanguínea e libertado nas vias aéreas pulmonares, ficando apenas uma solução neutra de NaCl no duodeno (Guyton & Hall, 2006). Os péptidos resultantes da digestão gástrica ao chegarem ao intestino, assim como as gorduras, estimulam a produção de CCK (Noort, 2010). Após a sua absorção sanguínea, ela vai atuar nas células acinares pancreáticas para que ocorra a libertação de enzimas digestivas as quais vão hidrolisar os péptidos e as gorduras presentes no lúmen intestinal (Cunningham, 2007; Guyton & Hall, 2006).

5. Metabolismo e hormonas de regulação do cálcio

O cálcio (Ca^{2+}) é o mineral mais abundante no corpo dos mamíferos (Tryfonidou, Hazewinkel, & Kooistra, 2010). Participa em múltiplos processos fisiológicos, como reações enzimáticas; estabilidade e transporte membranar; condução nervosa; transmissão

neuromuscular; contração muscular; tónus do músculo liso vascular; secreção hormonal; formação e reabsorção óssea; controlo do metabolismo hepático do glicogénio e crescimento e divisão celular (Neiger, 2011).

As necessidades em cálcio estão dependentes do estado metabólico do cálcio, o qual é regulado por 3 mecanismos principais: 1) absorção intestinal; 2) reabsorção renal; 3) remodelação óssea. Para que isto aconteça, é necessário um controlo endócrino, que envolve a interação de várias hormonas, como a paratormona (PTH), o calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol D₃) e a calcitonina (Peacock, 2010). Esta homeostasia é regulada de forma rigorosa e os ajustes à concentração de cálcio, pelas hormonas calciotrópicas são feitos a partir de uma variação de 5 % dos valores normais (Cunningham, 2007). Para além destas hormonas, sabe-se ainda que os estrogénios, os androgénios, os glucocorticóides, as tiroxinas, o glucagon, a prolactina e a hormona de crescimento têm uma influência importante no metabolismo ósseo e mineral (Schenck et al., 2012).

A regulação do balanço de cálcio é inseparável do balanço de fósforo, sendo o último secundário à regulação do primeiro, pelo que quando se observam sinais de desequilíbrios do cálcio, ambos os eletrólitos têm que ser considerados (Barber, 2004). Grandes desvios dos valores normais de cálcio não são muito frequentes, mas pequenas variações são importantes, uma vez que a sua interpretação pode fornecer pistas no diagnóstico de uma doença subjacente. No entanto a magnitude do desequilíbrio eletrolítico, não sugere um diagnóstico específico ou a extensão da doença em causa (Schenck et al., 2012). Se os valores de cálcio estão aumentados ou diminuídos, isto é, se o doente está com hiper ou hipocalcémia, é porque existe um desequilíbrio no balanço do cálcio, contudo uma normocalcémia não exclui o diagnóstico de uma doença que interfira com a homeostasia cálcica (Barber, 2004).

5.1- Metabolismo do cálcio

5.1.1- Homeostasia do cálcio

A regulação da concentração do cálcio e do fósforo é complexa e depende da integração de 3 componentes chave: 1) células, tecidos e órgãos envolvidos no transporte de cálcio para dentro ou para fora do compartimento extracelular (rim, intestino, osso, placenta e glândula mamária); 2) hormonas que regulam o fluxo de cálcio para dentro ou para fora do compartimento extracelular (paratormona, calcitriol, calcitonina e proteína relacionada com a hormona paratiróide); 3) recetores de cálcio que controlam a síntese e secreção destas hormonas e os fluxos de cálcio por si (Riccardi & Brown, 2010). A PTH e o calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol D₃) são as hormonas hipercalcemiantes que exercem maior controlo e possuem fortes efeitos reguladores entre si (Schenck et al., 2012), a primeira é responsável

pelo controlo minuto-a-minuto, enquanto que, a segunda exerce um controlo de dia-a-dia (Neiger, 2011). Para além das hormonas citadas, foi identificada uma proteína no rim e na glandula paratiróide -a alfa-klotho, que inibe a síntese de calcitriol e promove a secreção de PTH, assim como a reabsorção de cálcio tubular (Brown, 2009).

Durante o desenvolvimento fetal, as glândulas paratiróides e a placenta produzem uma proteína relacionada à hormona da paratiróide (PTHrP), que ao ligar-se a receptores PTH/PTHrP, garante a transferência de cálcio maternofetal, essencial para o desenvolvimento (Bond et al., 2008). Após o nascimento, as glândulas paratiróides alteram o padrão de produção e secretam essencialmente PTH. Outras hormonas, apesar de influenciarem de forma ligeira a homeostasia do cálcio, são determinantes no seu controlo durante as fases de crescimento, lactação e doença. Dentro deste grupo temos: os estrogénios, os glucocorticóides, as tiroxinas, a hormona de crescimento, a prolactina, e o glucagon (Schenck et al., 2012).

A ação das hormonas calcitroóficas ocorre principalmente no intestino e rim, e conduz à conservação do cálcio no compartimento extracelular (CEC) pela: 1) reabsorção renal tubular; 2) aumento da absorção intestinal do cálcio da dieta; e 3) redistribuição interna do cálcio ósseo (Lambers, Bindels, & Hoenderop, 2006).

Uma diminuição da concentração de cálcio sanguíneo inativa o recetor de cálcio na glândula paratiróide de modo a aumentar a secreção de PTH, que atua em 2 grupos de órgãos: os diretos que possuem recetores para a PTH que são o osso e os rins, e o indireto que é o intestino que não tem recetores para a PTH. No rim para aumentar a reabsorção tubular de cálcio, e no osso para aumentar a fração de cálcio disponível para trocas com o compartimento extracelular. Simultaneamente estimula a produção de calcitriol renal, que ativa os recetores do calcitriol intestinais para o aumento da absorção de cálcio, diminuição nas glândulas paratiróides da secreção de PTH e aumento da reabsorção do osso. Para além disso, a diminuição de cálcio inativa os recetores de cálcio renais para aumentar a reabsorção tubular e potencializar o efeito da PTH. Com o aumento da concentração sanguínea de cálcio, a cascata de efeitos é revertida, de modo a reduzir os níveis deste ião (Peacock, 2010). Assim, a PTH é responsável pelo aumento da concentração de cálcio e diminuição da concentração de fósforo.

Diariamente o cálcio é absorvido no intestino e a sua concentração sérica tende a aumentar. Para que ocorra a normalização da concentração de cálcio no fluído extracelular, o organismo exerce um tipo de regulação direta independente do controlo hormonal, permitindo que as concentrações se mantenham constantes apesar das variações diárias associadas à ingestão e excreção do mesmo. Quando os animais estão sobre variações dietéticas extremas (ambiente e alimentação pobre em cálcio), o sistema hormonal desempenha uma função fulcral, uma vez que permite o seu armazenamento para utilização posterior (Tryfonidou et al., 2010). Isto permite que em circunstâncias normais, o cálcio

ambiental seja utilizado primariamente, caso contrário, ou seja, se este cálcio não está disponível, as reservas internas serão utilizadas (DeLuca, 2004). Nos animais adultos, o consumo de pequenas quantidades de cálcio é suficiente para repor as perdas pela urina e pelas fezes. Nos animais jovens, especialmente nas raças de grande porte, em que grandes quantidades de cálcio estão a ser depositadas no osso, ou em animais em situações de stress homeostático como a gravidez, a lactação e sobre ou sub-suplementações, o metabolismo do cálcio é regulado pelas hormonas calcitróficas (Tryfonidou et al., 2010).

5.1.2- Distribuição do cálcio

Cerca de 99% do cálcio corporal está no esqueleto ósseo, sob a forma de complexos de fosfato de cálcio, essencialmente como cristais de hidroxiapatite cálcica ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). No tecido ósseo, a porção insubstituível (98%) contribui para a força esquelética, enquanto que a porção de cálcio amorfo e solúvel (1%) presente entre os osteoblastos, osteócitos e a matriz óssea, proporciona uma reserva dinâmica para a manutenção das frações de cálcio intra e extracelulares (Cunningham, 2007; Peacock, 2010; Schenck et al., 2012). O balanço ósseo depende da taxa de formação e reabsorção óssea, que em animais jovens em crescimento é positivo e em animais geriátricos tende para a negatividade (Peacock, 2010). A maior parte do cálcio que não faz parte do esqueleto (1%), encontra-se no espaço extracelular, apesar de pequenas quantidades biologicamente importantes serem encontradas a nível intracelular (Baird, 2011), e é responsável pela sinalização extra e intracelular, transmissão de impulsos nervosos e contração muscular (Peacock, 2010).

5.1.2.1- Cálcio extracelular

O cálcio extracelular compreende o cálcio intersticial e o sanguíneo, constituindo o depósito mais importante no controlo fisiológico das concentrações sanguíneas deste elemento (Cunningham, 2007). No plasma ou soro existe sob 3 formas: ionizado (55%), complexo ou quelatizado (10%) e ligado a proteínas (35%) (Neiger, 2011). A maioria do cálcio ligado a proteínas interage com a albumina e globulina sanguíneas (Peacock, 2010) e não foi encontrado outro papel biológico para esta forma de Ca^{2+} , a não ser a sua função de armazenamento ou sistema de tamponamento para o Ca^{2+} intracelular (Baird, 2011). O cálcio complexo estabelece ligações de baixo peso molecular com o bicarbonato, lactato, citrato, sulfato e fosfato, e o cálcio ionizado é a forma biologicamente ativa e sujeita a um elevado controlo homeostático (Grüdtner, Weingrill, & Fernades, 1997).

5.1.2.2- Cálcio intracelular

O cálcio intracelular constitui um segundo mensageiro que regula a resposta das células a vários sinais bioquímicos (Barber, 2004). É encontrado, em níveis bastante baixos no citoplasma de células inativas (Cunningham, 2007), em concentrações 10.000 vezes menores que no fluido extracelular. Na célula é rapidamente tamponado por proteínas citoplasmáticas (calmodulina, troponina C, calbindina); sequestrado por organelas (retículo endoplasmático ou mitocôndrias) (Neiger, 2011), ou transportado para fora da célula (Barber, 2004). Estas baixas concentrações permitem a rápida difusão do cálcio do CEC ou do retículo endoplasmático para o citoplasma, quando necessário. As proteínas, para além de tamponarem o cálcio atuam ainda como mensageiros, quando a sua configuração e atividade é alterada pela ligação ao ião (Barber, 2004). Concentrações aumentadas indicam um estado de atividade celular aumentado (Cunningham, 2007). Contudo o aumento acentuado da concentração intracelular pode levar à disfunção ou mesmo morte celular (Barber, 2004).

5.1.2.3- Recetor sensor de Ca^{2+}_i na membrana celular

O recetor sensor de Ca^{2+}_i que se expressa nas membranas das células da glândula paratiróide, nas células C da glândula tiróide, nas células epiteliais renais, nas células epiteliais intestinais e no osso, quando deteta alterações dos níveis de cálcio sanguíneo, modela direta ou indiretamente a função destes tecidos de modo a que ocorra a normalização da sua concentração (Riccardi & Brown, 2010). A ativação deste recetor acoplado à proteína transportadora G, leva a ativação da via de sinalização fosfatidilinositol, sendo a sua expressão genómica influenciada pelo cálcio ionizado, calcimiméticos, vitamina D e algumas citocinas inflamatórias. Para além do cálcio, outros catiões e policatiões ativam o recetor, como por exemplo, o magnésio e antibióticos aminoglicosídeos, assim como aminoácidos aromáticos, calcimiméticos e calcilíticos (Brown, 2009).

Na glândula paratiróide, o recetor regula a síntese e secreção da PTH consoante as concentrações sanguíneas de cálcio, e ainda controla a proliferação celular da paratiróide. Exerce um controlo semelhante na células C da glândula tiróide, para a maior ou menor secreção de calcitonina (Brown, 2009). A estimulação deste recetor nas células renais permite o controlo da reabsorção de cálcio e fósforo, o transporte de catiões, a acidificação e concentração urinária e ainda o controlo da libertação de renina. A nível gastrointestinal, estimula a secreção de gastrina, colecistocinina, e atua na regulação de proteínas envolvidas na absorção duodenal e cólica, aumenta a diferenciação das células e evita a perda de fluidos e eletrólitos (Riccardi & Brown, 2010). Encontra-se na superfície das células da linha osteoclástica e osteoblástica, inibindo a diferenciação celular na primeira e

promovendo a diferenciação e mineralização da segunda, quando as concentrações de cálcio aumentam (Brown, 2009). Participa ainda no transporte de cálcio através da placenta e para o leite nos períodos reprodutivos (Riccardi & Brown, 2010).

Têm sido descritas doenças genéticas, relacionadas com mutações de inativação ou ativação do recetor sensor de Ca^{2+}_i . As mutações inativantes, provocam graves hipercalcémias neonatais em homozigóticos e hipercalcémias hipocalcúricas familiares em casos de heterozigotia. As alterações ativantes conduzem a uma hipocalcémia e um hipoparatiroidismo (Egbuna & Brown, 2008).

O sistema imunológico também pode alterar a regulação deste sensor, com a produção de auto-anticorpos, os quais podem de igual forma levar a uma hipercalcémia e hiperparatiroidismo, ou a uma ativação com conseguinte hipoparatiroidismo (Brown, 2009).

Assim, os fármacos que se ligam ao recetor sensor de Ca^{2+}_i , calciomiméticos ou calcilíticos, podem ser úteis no tratamento de doenças da glândula paratiróide, tirando partido do seu mecanismo de homeostasia do Ca^{2+}_i (Egbuna & Brown, 2008).

5.1.3- Funções do cálcio

O cálcio é o mineral essencial na estrutura do esqueleto ósseo, contribuindo também para numerosas funções fisiológicas intra e extracelulares. O cálcio intracelular é o primeiro regulador das resposta a muitos agonistas, convertendo sinais elétricos e químicos, na superfície da membrana celular em respostas celulares. No CEC, o cálcio ionizado controla a função celular de muitos órgãos, como a glândula paratiróide, o rim e as células C glândula da tiróide, quando se liga ao recetor sensor de Ca^{2+}_i , que se expressa na membrana destas células (Feldman & Nelson, 2004). O cálcio ionizado é a forma com maior relevância fisiológica, tendo reflexos na atividade cardíaca, nervosa e óssea e é requerido para a secreção hormonal, formação óssea, contração muscular, condução nervosa, excitose e ativação ou inativação enzimática (Lambers et al., 2006).

5.1.4- Absorção intestinal de cálcio

O intestino funciona como uma fonte de cálcio para o organismo, possibilitando o seu transporte ativo que está dependente da ação do calcitriol, e a sua difusão passiva que ocorre em elevadas concentrações no lúmen intestinal (Peacock, 2010).

A absorção de cálcio depende de fatores da dieta, do lúmen intestinal e do próprio estado fisiológico do intestino. Como fatores dietéticos e luminiais considera-se: o pH intestinal, a relação cálcio-fósforo, a ingestão de lactose, e os níveis de vitamina D, ferro, alumínio, magnésio, aminoácidos e de gordura (Soetan, Olaiya, & Oyewole, 2010). A absorção é facilitada num pH intestinal baixo e pela presença de aminoácidos lisina e arginina, já que

umentam a sua solubilidade, evitando a precipitação na forma de fosfato de cálcio, o qual é insolúvel e eliminado nas fezes (Grüdtner et al., 1997). A lactose, além de aumentar a solubilidade do cálcio (Grüdtner et al., 1997), estimula ainda a absorção transcelular pela hiperpolarização da bordadura em escova intestinal através da redução dos níveis de sódio da mucosa (Favus & Angeid-Backman, 1984). A presença de triglicéridos de cadeia longa em quantidades adequadas, conduz a um aumento do trânsito intestinal, prolonga o tempo de contacto do cálcio com a mucosa e deste modo a sua absorção. Por outro lado, em condições patológicas como pancreatite e doenças intestinais, que resultem em má absorção e excesso de gorduras intraluminais, surge a precipitação do cálcio sob a forma de sais insolúveis como o estereato de cálcio (Grüdtner et al., 1997). O grau de integridade das vilosidades, a presença de doença intestinal e o grau de estimulação do enterócito pelo calcitriol, são ainda outros determinantes da absorção, a qual ocorre com mais ou menos expressão (Schenck et al., 2012).

A absorção ocorre principalmente nos segmentos distais do intestino delgado (no íleo), onde o tempo de trânsito é mais longo. Apenas 8 a 10 % do cálcio é absorvido no duodeno, mas a sua capacidade de absorção é muito mais rápida do que em qualquer outro segmento intestinal. Os recetores da vitamina D (VDR) expressam-se em todos os segmentos do intestino delgado e grosso e têm como principais alvos, a proteína de ligação calbindina-D_{9k} e o recetor de potencial transitório epitelial tipo 6 (TRPV6) vanilóide (Christakos, 2012). Existem 2 mecanismos propostos para o processo de absorção: um processo transcelular (saturável e ativo) e outro paracelular (não saturável), sendo a magnitude de cada processo definida pela quantidade de cálcio na dieta (Hoenderop, Nilius, & Bindels, 2005).

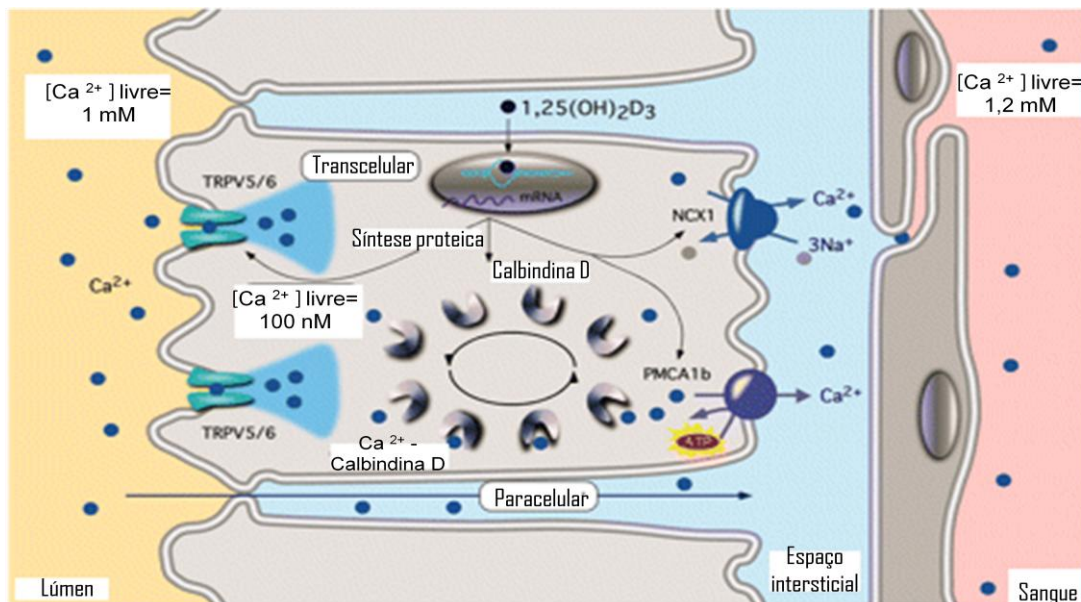
O processo transcelular consiste no influxo de cálcio através da membrana apical, utilizando o TRPV6. No citoplasma da célula intestinal, os iões cálcio ligam-se à proteína intracelular calbindina-D_{9k} (Barrett et al., 2010) e ainda a outras proteínas ligantes de cálcio (Christakos, 2012). Estas ligações previnem os efeitos tóxicos da acumulação de cálcio (Christakos, 2012) e a interferência com processos sinalizadores fisiológicos, que envolvem o cálcio como segundo mensageiro (Barrett et al., 2010). O cálcio também pode ser sequestrado pelas organelas intracelulares, como o RER e a mitocôndria, prevenindo o efeito acumulativo tóxico (Christakos, 2012). Porém, estudos recentes indicam que a absorção de cálcio ocorre na ausência do TRPV6 e da calbindina-D_{9k}, sugerindo que outras vias de absorção possam estar envolvidas neste processo (Barrett et al., 2010). Na membrana basolateral a extrusão faz-se pela bomba de cálcio (PMCA1b) e pelo co-transportador de sódio e cálcio (NCX1), não sofrendo este último regulação pelo calcitriol (Christakos, 2012) (Figura 7).

Por outro lado, a entrada de cálcio para as células intestinais pela via transcelular, sofre influência de diversas hormonas como: a prolactina, o estrogénio e os glucocorticóides. As duas primeiras hormonas estimulam o transporte ativo intestinal do cálcio, o que justifica os

maiores níveis desse durante a gestação e lactação. Esta estimulação é feita, via recetor α de estrogénio, ou pela prolactina na indução do TRPV6. A prolactina tem também efeitos cooperativos com o calcitriol, na indução de genes transportadores de cálcio intestinal. Os glucocorticóides exercem um efeito inibitório associado a uma diminuição de TRPV6 e calbindina- D_{9k} . O efeito da idade também diminui a absorção de cálcio, devido ao aumento da resistência do intestino à ação do calcitriol, e conseqüente diminuição da expressão de TRPV6 e calbindina- D_{9k} , reguladas por esta (Christakos, 2012).

A absorção paracelular ocorre através das junções firmes (que ligam as células intestinais) e das estruturas presentes dentro do espaço intercelular, e ocorre quando a concentração luminal de cálcio é maior que 2-6 mmol/L, predominantemente nos segmentos distais, quando a dieta é elevada ou adequada em cálcio (Christakos, 2012).

Figura 4- Transporte transcelular de cálcio. (Adaptado de Hoenderop, 2005)



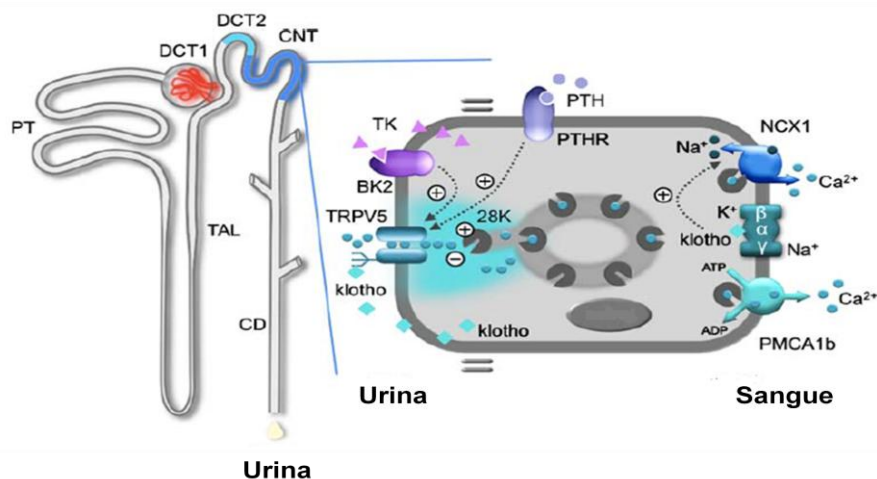
5.1.5- Manutenção renal de cálcio

Os rins permitem o balanço da quantidade de cálcio da dieta ingerida com a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular, desempenhando um papel crucial na manutenção do balanço deste no organismo (Lambers et al., 2006). O cálcio ligado a proteínas (35%) devido ao seu peso molecular, não é filtrado pelos capilares glomerulares, ao contrário do cálcio complexo e ionizado (10% e 55%, respetivamente) que são filtrados através do glomérulo para os túbulos renais (Guyton & Hall, 2006). Em condições fisiológicas, os túbulos renais reabsorvem a maior parte do cálcio filtrado, resultando numa perda de apenas 2%, a qual é compensada pela absorção do cálcio a nível intestinal (Hoenderop et al., 2005). Ao nível do túbulo próximal do nefrónio, 65% do cálcio filtrado é reabsorvido passivamente, e na

passagem pela ansa de Henle ascendente são reabsorvidos mais 20% pela via paracelular, mediada pela proteína claudina-16. Esta reabsorção ocorre sem gasto energético e depende apenas do gradiente estabelecido pela reabsorção de NaCl e água (Boros, Bindels, & Hoenderop, 2009). A reabsorção tubular ativa restringe-se aos 2 segmentos distais do nefrônio, nomeadamente à parte final do túbulo contornado distal (DCT2) e ao túbulo conector (CNT) (Lambers et al., 2006). Este transporte transcelular mediado pelo recetor de potencial transitório vanilóide tipo 5 (TRPV5) é regulado por diversas hormonas, como por exemplo, a PTH, o calcitriol e o estrogénio, sendo responsável pela reabsorção de 10 a 15% do cálcio restante (Boros et al., 2009).

Apenas os túbulos distais estão sobre controlo hormonal e apenas nesta região é que se expressam apicalmente os canais epiteliais de cálcio (TRPV5), que se co-localizam com a calbindina-D_{28k}, NCX1 e com o PMCA1b. O influxo de cálcio mediado pelo TRPV5 para o citoplasma, é sequestrado pela proteína de transporte celular- a calbindina-D_{28k}. Ao nível da membrana basolateral ocorre a extrusão dos iões cálcio através do NCX1 (aproximadamente 70%) e do PMCA1b (cerca de 30%) da célula epitelial para a corrente sanguínea (Boros et al., 2009) (Figura 5).

Figura 5- Modelo de reabsorção de cálcio renal transcelular. (Adaptado de Boros et al., 2009)



O TRPV5 pertence à mesma família do TRPV6 a nível intestinal, sendo contudo o primeiro o canal de cálcio mais seletivo de todos os membros da superfamília TRP. A calbindina-D_{28k}, cumpre a mesma função que a calbindina-D_{9k}, evitando a apoptose e a precipitação proteica e permitindo a sinalização celular fisiológica. Juntamente com outras proteínas ligantes de cálcio, como a parvalbumina (PV), calmodulina e a troponina C, permite o aumento de cálcio intracelularmente sem prejuízos celulares. Para além da função de transporte, a calbindina-D_{28k} está diretamente associada à maior expressão do TRPV5 ao nível da membrana, quando há diminuições da concentração de cálcio intracelular (Boros et al., 2009).

Existem vários fatores que contribuem para a regulação do transporte de cálcio nos segmentos dos nefrônios, alguns são responsáveis pelo controlo dos transportadores de cálcio, como a PTH, o calcitriol, o estrogénio e o cálcio dietético (Lambers et al., 2006). Outros, como o complexo S100A10/Anexina 2, o Rab11a, a clatrina e caveolina, intervêm no controlo do tráfego intracelular. O próprio ião cálcio, o magnésio, o fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) e a 80K-H agem como fatores intracelulares que alteram a atividade dos transportadores de membrana. E extracelularmente, o controlo da atividade destes transportadores é feito por componentes presentes no lúmen tubular, como a calicreína, o pH, o magnésio e o Klotho (Boros et al., 2009).

Em resumo, a PTH, o calcitriol, o estrogénio e o cálcio dietético aumentam a expressão dos transportadores de cálcio TRPV5, calbindina-D_{28k}, NCX1 e PMCA1b (Lambers et al., 2006). O controlo exercido pelo calcitriol nos transportadores de cálcio, tem sido alvo de controvérsia e de inúmeros estudos. Alguns autores sugerem mesmo que o transportador PMCA1b renal, não é significativamente influenciado pelo calcitriol (Lambers et al., 2006; Boros et al., 2009), por outro lado, uma outra corrente de estudos acredita que o PMCA1b é positivamente regulado a nível intestinal e que o co-transportador NCX1, não tem controlo pelo calcitriol na membrana basolateral intestinal (Lambers et al., 2006; Boros et al., 2009; Christakos, 2012). O S100A10 funciona como uma proteína auxiliar para o TRPV5 e em associação com a Anexina-2, atuam nos processos de endocitose, exocitose e interação entre a membrana e o citoesqueleto (Hoenderop et al., 2005). O Rab11a é uma GTPase, com ligação ao terminal carboxílico da TRPV5 que possibilita a reciclagem dos canais transportadores membranares mais antigos por ação direta no transporte de vesículas do complexo de Golgi até à membrana plasmática apical. A clatrina confere estabilidade aos endossomas que contêm o TRPV5, enquanto que a caveolina é crucial para a estabilização da membrana apical (Boros et al., 2009).

A concentração do cálcio e do magnésio intracelular exerce um retrocontrolo negativo na atividade do TRPV5, por outro lado o PIP₂ exerce um retrocontrolo positivo que se sobrepõe ao retrocontrolo do ião magnésio (Boros et al., 2009). A 80K-H é uma proteína sensor do cálcio, que aumenta a sensibilidade do TRPV5 para a concentração desse, acelerando o retrocontrolo inibitório deste canal (Hoenderop et al., 2005).

Por último, os fatores luminiais como a calicreína, aumentam o transporte de cálcio na membrana apical. Um pH alcalino leva ao recrutamento de vesículas que contêm TRPV5 e conseqüentemente, ao aumento da atividade deste canal e o magnésio urinário inibe a sua atividade (Boros et al., 2009). O Klotho é uma proteína membranária tipo-I, que se encontra predominantemente nos tecidos envolvidos na homeostasia do cálcio (rim, glândula paratiróide) e que a nível renal aumenta a atividade do TRPV5, da bomba de sódio/potássio (Na⁺/K⁺-ATPase) (Boros et al., 2009) e do recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23) (Gattineni & Baum, 2010), o qual por sua vez diminui a expressão renal dos co-

transportadores de sódio e fosfato (NaPi-IIa e do NaPi-IIc) e inibe a produção de 1- α -hidroxilase, reduzindo os níveis de calcitriol (Gattineni & Baum, 2010).

5.1.6- Balanço do cálcio no osso

O osso proporciona um fornecimento de cálcio e fósforo quando a absorção intestinal e a reabsorção renal não conseguem manter as concentrações de cálcio adequadas e/ou em situações crônicas (Schenck et al., 2012). O tecido ósseo contém uma porção solúvel, constituída por cristais amorfos e cálcio solúvel (Cunningham, 2007), que está em equilíbrio com os íons cálcio no CEC, permitindo um mecanismo de tamponamento rápido quando os íons cálcio sobem para níveis excessivos ou níveis demasiado baixos (Guyton & Hall, 2006). Todas as superfícies ósseas em contacto com o CEC, estão preenchidas por uma camada de células de revestimento, das quais saem projeções citoplasmáticas que se estendem até à matriz óssea e se ligam com os osteócitos. Cada uma das células de revestimento que teve origem num osteoblasto, está separada das células vizinhas por canais abertos, que se ligam por junções comunicantes, permitindo o movimento livre de fluido extracelular entre as células e ao longo das superfícies ósseas (Talmage & Talmage, 2007).

O plasma contém uma quantidade adequada de cálcio necessária para a integridade das membranas celulares, que está muito acima da solubilidade do componente inorgânico do endoesqueleto que contacta com o CEC. Para que as concentrações de cálcio se mantenham em níveis adequados, é necessário um mecanismo que contrarie este gradiente, de modo a que uma quantidade suficiente de cálcio retorne do osso para o CEC saturado com estes íons (Talmage, Matthews, Mobley, & Lester, 2003).

Segundo Talmage e Talmage (2003) a maior parte das superfícies ósseas está revestida de matéria orgânica, constituída por proteínas não colagénicas com elevada capacidade de ligação ao cálcio. As mais conhecidas são a osteocalcina e a osteonectina que são capazes de se ligar diretamente aos cristais de hidroxiapatite cálcica, por troca de 2 íons sódio (ligados à proteína) por 1 íão cálcio do cristal de hidroxiapatite, ou por alteração conformacional das proteínas, mantendo as proteínas da superfície do osso saturadas de íons cálcio. Ambos os processos necessitam de pouca ou nenhuma energia, de uma fonte externa. Para além disso, a osteonectina é uma proteína fosforilada, o que pode fornecer uma possível fonte de energia para a eluição acelerada do cálcio e fosfato do osso. De acordo com este conceito, o equilíbrio consegue-se por uma transferência de cálcio do osso mineral para a proteína, e da proteína para o fluido do osso (Talmage & Talmage, 2006).

Para além da capacidade do cálcio se ligar a proteínas, a baixa solubilidade dos cristais de fosfato de cálcio, é uma propriedade importante no controlo da concentração de íons cálcio livres nos fluidos corporais. Ambos são processos reversíveis e encontram-se em equilíbrio. A solubilidade dos cristais de fosfato de cálcio permite que os íons em questão estejam

constantemente a entrar e a sair da fase sólida do osso, mesmo que o seu influxo e efluxo seja igual (Talmage & Talmage, 2007).

O local de síntese das proteínas não-colagénicas ainda é desconhecido e a questão permanece sobre a possibilidade de ser nas células de revestimento da superfície óssea. Porém, apesar do osteoblasto ter uma elevada capacidade de sintetizar proteínas colagénicas e não colagénicas, quando dá origem a uma célula de revestimento, cessa a sua capacidade de síntese proteica assumindo um aspeto quiescente, o que mantém a presente questão ainda em aberto (Talmage & Talmage, 2007).

A PTH no processo de equilíbrio proposto por estes autores (Talmage & Talmage, 2003) tem como função aumentar o tamanho da fração de cálcio complexo disponível para troca com as proteínas de superfície. A hormona ao interagir com os recetores de membrana das células de revestimento e dos osteócitos, estimula estas células a libertar um mensageiro, o qual altera a conformação da proteína permitindo que mais cálcio se ligue à sua superfície. Um segundo mensageiro suposto por estes autores é a fosfatase, secretada pelas células de revestimento, que ao reagir com o fosfato orgânico, pode determinar o nível de equilíbrio entre o cálcio complexo e os iões cálcio em solução.

Apesar da regulação do metabolismo do cálcio entre o osso e o CEC ser efetuado maioritariamente pelo processo de equilíbrio de influxo e efluxo de iões cálcio, por contacto com proteínas não colagénicas da superfície óssea (Talmage & Talmage, 2007); o processo de remodelação óssea também é considerado um contributo para a sua homeostasia. Esta remodelação contínua, envolve a quebra dos cristais de hidroxiapatite cálcica pelos osteoclastos, através das vilosidades que se projetam no osso e a libertação de enzimas proteolíticas dos lisossomas, os quais digerem ou dissolvem a matriz orgânica (Guyton & Hall, 2006). Posteriormente, ocorre a deposição de matriz orgânica pelos osteoblastos, nos túneis feitos pelo osteoclastos e a mineralização da matriz orgânica pelos cristais de hidroxiapatite (Cunningham, 2007).

Os níveis de fosfato plasmáticos determinam a atividade da hormona PTH, o que pode implicar um prejuízo nos 2 processos de homeostasia do cálcio. O cortisol eleva ligeiramente o equilíbrio base por atuar na estrutura, conformação e quantidade de proteínas de ligação ao cálcio (Talmage et al., 2003).

5.2- Hormonas reguladoras

5.2.1- Paratormona

5.2.1.1- Anatomia da glândula paratiróide

Existem 2 pares de glândulas paratiróides no gato, as externas (craniais) e as internas (caudais), ambas intimamente associadas à glândula tiróide (Barber, 2004). O par externo é

maior e localiza-se no pólo craniolateral da glândula tireóide; o par interno está dentro da cápsula da glândula tireóide, na superfície medial do pólo caudal (Cunningham, 2007). A existência de glândulas paratiróides ectópicas paratraqueais e acessórias não são incomuns (Barber, 2004). Tratam-se de glândulas que apresentam uma forma arredondada ou oval com 1-4 cm de diâmetro (Tryfonidou et al., 2010) e que contêm 2 tipos de células distintos (Barrett et al., 2010). As células que estão em processo ativo de secreção hormonal, denominadas de células principais, e as inativas ou degeneradas que são as oxifílicas (Cunningham, 2007). As células principais caracterizam-se pela presença de um complexo de Golgi e um RER muito desenvolvido, e muitas vesículas secretoras de PTH, enquanto que as oxifílicas são menos abundantes e maiores, e contêm grânulos oxifílicos e muitas mitocôndrias no seu citoplasma (Barrett et al., 2010). A sua função não está esclarecida, mas acredita-se que são células principais modificadas que já não secretam PTH (Guyton & Hall, 2006) e o seu aparecimento está associado à idade (Barber, 2004).

5.2.1.2- Estrutura química da paratormona

A PTH é um polipeptídeo com uma cadeia simples de 84 aminoácidos, que é sintetizada e secretada pelas células principais da glândula paratiróide (Pioszak, Parker, Gardella, & Xu, 2009). A sequência de aminoácidos da PTH é conhecida na maioria das espécies e tem um elevado grau de conservação dos terminais, principalmente do terminal amino (aminoácidos 1-34), que é considerado biologicamente ativo (Murray, Rao, Divieti, & Bringhurst, 2005). Este terminal é essencial para a ligação da hormona com os recetores de membrana das células, enquanto que o terminal carboxílico serve como guia para a secreção celular de PTH e parece ter ações anticalcémicas nas células ósseas e renais (Divieti, John, Jüppner, & Bringhurst, 2002).

5.2.1.3- Síntese e secreção de paratormona

No RER é sintetizado uma pré-pró-PTH de 115 aminoácidos, a qual é clivada em 25 aminoácidos para formar a pró-hormona. No complexo de Golgi uma porção de 6 aminoácidos são removidos da pró-hormona, resultando na formação de PTH com 84 aminoácidos. O terminal carboxílico da PTH garante a eficiência do processamento e transporte da hormona, através do aparelho de secreção da glândula paratiróide (Murray et al., 2005). A PTH é secretada pela célula principal por exocitose e tem um tempo de semi-vida no soro muito curto (3 a 5 minutos) (Schenck et al., 2012), podendo ser rapidamente metabolizada periféricamente no fígado, baço e rim (Goodman et al., 2002).

O produto de secreção das glândulas principais para além de conter a hormona PTH intacta, possui grandes quantidades de fragmentos carboxílicos (principalmente inativos), que em

circulação podem induzir erros na interpretação de alguns métodos analíticos para a determinação de PTH (Murray et al., 2005). Quando a concentração de cálcio ionizado no plasma aumenta, a quantidade de fragmentos PTH aumenta e menor PTH-(1-84) intacta é detetada no plasma, e inversamente quando a concentração de cálcio ionizado diminui (Goodman et al., 2002). Mas apesar dos níveis plasmáticos de cálcio ionizado influenciarem a degradação de PTH intracelular, eles não alteram a tradução de mRNA PTH, nem a conversão de pré-PTH para pró-PTH, a curto prazo (Murray et al., 2005).

O principal estímulo para a secreção de PTH é a baixa concentração de cálcio ionizado extracelular, numa relação inversa sigmóide. Uma diminuição de 10% na concentração de cálcio ionizado no soro desencadeia uma resposta de secreção de PTH quase máxima, e uma taxa de diminuição de cálcio ionizado de 2% a 3% muito acentuada, pode resultar em aumentos de PTH na ordem dos 400%. A secreção é relativamente constante, exceto na variação diurna ou quando há pequenas flutuações na concentração de cálcio ionizado no soro, e responde com um padrão pulsátil leve. Uma secreção basal constante de cerca de 25% da secreção máxima é necessária para manter a normocalcemia. Mesmo quando temos um aumento da concentração de cálcio ionizado no soro, apesar de haver um aumento na taxa de degradação de PTH na glândula paratiróide (para evitar a hipercalcemia) a completa inibição da secreção de PTH não acontece (Schenck et al., 2012).

A quantidade de PTH disponível para ser secretada é estabelecida pelo balanço de síntese e degradação da hormona nas células principais, e é controlado pelo calcitriol e pela concentração de cálcio extracelular via VDR e recetor de cálcio, respetivamente (Kumar & Thompson, 2011). O calcitriol exerce um efeito transcricional no gene PTH, enquanto que o cálcio ionizado extracelular restringe a sua regulação a um nível pós-transcricional (Sela-Brown et al., 1998).

O aumento da concentração de cálcio ionizado no soro, inibe a secreção de PTH através de um processo mediado pelo recetor de cálcio membranar da célula principal, por meio de uma cascata de efeitos intracelulares via fosfolipase A₂, que resulta no aumento do ácido araquidónico e subsequente produção de ácido eicosanóide, que bloqueia a libertação de PTH (Almadén et al., 2002).

O calcitriol é um importante inibidor da secreção de PTH, estabelecendo um duplo retrocontrolo, uma vez que é a PTH que estimula a secreção de calcitriol a nível renal. No retrocontrolo curto, o calcitriol liga-se ao VDR presente na célula principal diminuindo a transcrição do gene PTH (Sela-Brown et al., 1998). O complexo VDR-calcitriol liga-se a uma região específica do gene PTH denominada elemento de resposta à vitamina D (VDRE), inibindo a transcrição do gene PTH. Para além disso, estimula a síntese do recetor de cálcio (Hoenderop et al., 2005; Kumar & Thompson, 2011). O aumento de cálcio ionizado intracelular pode cooperar com o calcitriol, para a redução da síntese de PTH por inibição da

expressão da proteína ligante de cálcio - a calreticulina, a qual bloqueia a ligação do complexo VDR-calcitriol ao VDRE em situações de hipocalcémia (Sela-Brown et al., 1998). O retrocontrole longo, completa-se quando o aumento da concentração de cálcio ionizado resulta da estimulação de PTH na produção de calcitriol renal e subsequente aumento da absorção de cálcio a nível intestinal (Schenck et al., 2012).

Outros estímulos menores para a secreção de PTH para além da hipocalcémia, são a adrenalina, o isoproterenol, a secretina, a prostaglandina E₂ e a estimulação dos terminais nervosos da glândula paratiróide. Um estímulo patológico para a maior secreção de PTH é a hiperfosfatémia observada nos estadios mais avançados de insuficiência renal (Schenck et al., 2012).

Na presença de grandes quantidades de magnésio ionizado no soro, a secreção de PTH também diminui, mas baixas concentrações deste ião causam o mesmo efeito nas células principais, eventualmente pela diminuição da sensibilidade dos recetores de membrana para o cálcio. O FGF-23 contribui para a inibição da secreção de PTH (Schenck et al., 2012). O sono também afeta a secreção de PTH e os valores são mais altos num estado fisiológico normal, após o despertar (Cunningham, 2007).

5.2.1.4- Depuração e metabolismo da paratormona

Após a secreção da PTH pelas células principais, o seu tempo de semi-vida é curto, sendo removida pelos macrófagos hepáticos que são responsáveis pela completa degradação do terminal amino da PTH. Para além dos macrófagos, o rim também pode participar na remoção de PTH intacta através da captação peritubular ou por meio de filtração glomerular com posterior reabsorção tubular (Murray et al., 2005). É neste órgão que são excretadas as maiores quantidades de terminais carboxílicos libertados pela glândula paratiróide (Goodman et al., 2002). O tempo de semi-vida dos fragmentos de terminais carboxílicos é maior do que para a PTH intata e pode encontrar-se em elevadas concentrações no soro em doenças do tipo insuficiência renal e hiperparatiroidismo primário ou secundário (Murray et al., 2005).

Na ausência de estímulos para a secreção de PTH, há um aumento da degradação da PTH intacta levando à libertação dos fragmentos terminais carboxílicos na circulação. Os quais, embora não estabeleçam ligação com os recetores de PTH e sejam considerados inativos, podem exercer efeitos opostos aos dos fragmentos amino e causar resistência à PTH, de acordo com estudos recentes. Um antagonista da ação PTH-(1-84) conhecido é a PTH-(7-84) que se liga a um recetor alternativo, inibindo as ações calcémicas desta nas células ósseas (Divieti et al., 2002).

5.2.1.5- Ações biológicas da paratormona

A paratormona é o maior regulador sistémico das concentrações de cálcio, fósforo e dos metabólitos ativos da vitamina D no sangue, assim como da atividade celular óssea (Murray et al., 2005).

Até agora são conhecidos 3 tipos de recetores. O primeiro com grande expressão no osso e no rim permite a ligação da PTH e PTHrP e é denominado de recetor PTH/PTHrP ou PTH1 (Dean et al., 2008); o segundo é o recetor PTH2 específico para a PTH, encontrado no cérebro, tiróide, aparelho gastrointestinal, endotélio, músculo liso vascular, pulmões, placenta, testículos, pâncreas e zona vascular do glomérulo renal, e ausente nos túbulos renais e osso. O terceiro recetor C-PTH, tem ligação preferencial pelo terminal carboxílico da PTH e encontra-se no rim e no osso (Murray et al., 2005). Os 2 primeiros estão acoplados à proteína G_s e ativam a via de sinalização intracelular de AMPc. O recetor PTH1 também ativa a fosfolipase D, fosfolipase A_2 , fosfolipase C. A última via, atua na proteína G_q , aumentando o cálcio intracelular e a atividade da proteína quinase C (Murray et al., 2005).

As ações clássicas da PTH incluem o efeito fosfatúrico renal e direto através da regulação do NaPi-IIa e a elevação da concentração sanguínea de cálcio ionizado por um efeito combinado de: 1) reabsorção do cálcio tubular renal, devido ao aumento da expressão dos transportadores de cálcio TRPV5, calbindina- D_{28k} , NCX1 e PMCA1b (Lambers et al., 2006) 2) síntese renal do calcitriol e o aumento indireto da absorção de cálcio e fosfato a nível intestinal, quando a concentração de PTH está persistentemente elevada; e por fim 3) o aumento da reabsorção óssea osteoclástica por estimulação do recetor ativador do fator nuclear K B ligante (RANKL) na superfície dos osteoblastos, do fator de estimulação de colónias de macrófagos (M-CSF), citocinas (IL-1, IL-6, e TNF- α), e redução da produção da proteína anti-reabsortiva - a osteoprotegerina, que promovem a diferenciação de células precursoras da medula óssea em osteoclastos (Murray et al., 2005).

Os fragmentos carboxílicos ao estabelecerem ligação com o recetor C-PTH, tem um efeito protetor do esqueleto ósseo, limitando a reabsorção e favorecendo o balanço de formação óssea durante estados de relativa hipercalcémia ou mesmo de normocalcémia, quando a concentração destes fragmentos excede de forma notável a concentração de PTH intata. Este antagonismo funcional ocorre na linhagem osteoblástica ao promover a síntese de fosfatase alcalina, osteocalcina, pró-colagénio tipo 1, e a apoptose (Murray et al., 2005).

Para além destas funções clássicas promove ainda a reabsorção renal de magnésio, hidrogénio e diminui a reabsorção de sódio, potássio e aminoácidos na mesma proporção que o ião fosfato (Guyton & Hall, 2006). Possui efeitos proliferativos sobre as células sanguíneas e hepáticas. A PTH-(1-84) estimula a gluconeogénese e a captação de alanina hepática, inibe a formação de colónias eritróides, aumenta a fibronectina em circulação, aumenta a migração aleatória de neutrófilos e a libertação de elastase para eliciar os

transientes citoplasmáticos de cálcio nos timócitos e adipócitos e para estimular o volume de secreções pancreáticas. A PTH-(1-34) apesar de ser menos potente do que a PTH-(1-84), possui efeitos cronotrópicos positivos nos cardiomiócitos, estimula a resposta do cálcio citoplasmático nas ilhotas pancreáticas, hepatócitos, células tubulares proximais e inibe a proliferação de linfócitos B (Murray et al., 2005).

5.2.2- Proteína relacionada à hormona da paratiróide (PTHrP)

5.2.2.1- Estrutura química e síntese e secreção da proteína relacionada à hormona da paratiróide

A PTHrP é um peptídeo de 139 a 173 aminoácidos, implicado na regulação do transporte de cálcio placentar, que é produzido pela placenta, assim como por outros tecidos adultos e fetais (Bond et al., 2008) e é o principal fator no desenvolvimento da fisiopatologia da hipercalemia maligna humoral (HMH) (Pioszak et al., 2009). A PTHrP e a PTH partilham um elevado grau de homologia nos terminais amino, ligando-se ambas ao mesmo recetor (Dean et al., 2008). O recetor PTH1 expressa-se maioritariamente no tecido ósseo e no rim, mas também é encontrado numa série de tecidos que não são considerados tecidos alvo da PTH, o que reflete a ação parácrina da PTHrP em tecidos como a glândula mamária, pele, coração, vasos sanguíneos, pâncreas, entre outros (Murray et al., 2005).

Estas proteínas, nos primeiros 13 aminoácidos têm uma correspondência de 70% na sua sequência (Schenck et al., 2012) e possuem uma relação de identidade muito próxima com os terminais amino e a região média da PTHrP de outras espécies (Mannstadt, Jüppner, & Gardella, 1999). A conservação deste terminal reflete a importância funcional destes resíduos na sinalização do recetor. O terminal carboxílico é o mais heterogénico de todas as regiões proteicas (Clemens et al., 2001).

As diferenças conformacionais entre a PTH e a PTHrP permitem efeitos biológicos distintos, endócrinos e parácrinos/autócrinos, respetivamente, apesar de estabelecerem ligação com o mesmo recetor. A ação parácrina da PTHrP permite que esta proteína esteja em maiores concentrações em determinados locais, enquanto que a PTH é secretada na circulação (Dean et al., 2008).

Existem muitos fatores que regulam a expressão do gene PTHrP, por alteração da taxa de transcrição e/ou alteração da estabilidade do RNAm. Os glucocorticóides por exemplo, inibem a transcrição; o calcitriol (dependendo do tipo de célula, estadio de diferenciação e interação com outras citocinas) aumenta ou diminui a expressão de PTHrP. No tecido ósseo, esta proteína é produzida pelos osteoblastos e a sua secreção encontra-se aumentada com o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), o fator de crescimento epidérmico (FGE), o calcitriol e glucocorticóides (Martim, Moseley, & Williams, 1997).

5.2.2.2- Ações biológicas da proteína relacionada à hormona da paratiróide

Cada região da molécula PTHrP exerce uma função predominante, variando a sua ação com a fase de desenvolvimento do animal, apresentando diferentes funções no feto e no adulto (Clemens et al., 2001). O terminal carboxílico está associado à inibição da reabsorção osteoclástica (Schenck et al., 2012) e regula a mobilização de cálcio a partir da placenta juntamente com a região média (Bond et al., 2008). O terminal amino (aminoácidos 1 a 34) por sua vez modera a ligação aos recetores PTH e incentiva a sua expressão no osso e rins (Martim et al., 1997).

Nos casos de HMH regula o metabolismo do cálcio de forma sistémica e anómala, mimetizando as funções da PTH a nível ósseo e renal (Clemens et al., 2001).

5.2.3- Calcitonina

5.2.3.1- Estrutura química da calcitonina

A calcitonina é uma hormona polipeptídica com 32 aminoácidos produzida pelas células C ou parafoliculares da glândula tiróide (Davey et al., 2008), com ações opostas à paratormona, muito embora os seus efeitos para manter a homeostasia do cálcio são mínimos quando comparados com a PTH. É secretada em maiores quantidades em situações de hipercalcémia ou após refeições ricas em cálcio, evitando o desenvolvimento de hipercalcémia pós-prandial (Schenck et al., 2012).

5.2.3.2- Síntese e secreção da calcitonina

O primeiro estímulo para a secreção de calcitonina é a concentração cálcio ionizado aumentada na circulação sanguínea. O cálcio liga-se aos recetores de cálcio localizado na membrana plasmática das células C da glândula tiróide (Schenck et al., 2012), estimulando-as para a produção de uma pré-pró-hormona calcitonina (Schoenmakers, Nap, Mol, & Hazewinkel, 1999). Após a clivagem de pró-calcitonina em calcitonina, a hormona é secretada das células por um processo de exocitose em grânulos (Schoenmakers et al., 1999).

Em situações de hipercalcémia há um estímulo para a secreção de calcitonina e inibição coexistente da secreção de PTH (Schoenmakers et al., 1999).

Diversas hormonas gastrointestinais promovem a sua secreção, controlando a hipercalcémia pós-prandial, como é o caso da gastrina, colecistocinina, secretina e do glucagon, sendo a primeira a que possui maior influência nesta secreção. Os agonistas β -adrenérgicos, a dopamina e o estrogénio também estimulam a secreção de calcitonina (Barrett et al., 2010).

Em animais com menos de 3 meses de idade, a hormona é secretada em maiores concentrações, devido ao provável envolvimento no desenvolvimento ósseo (Tryfonidou et al., 2010).

5.2.3.3- Ações biológicas da calcitonina

A calcitonina previne situações de hipercalcémia e hiperfosfatémia (Cunningham, 2007), atuando principalmente a nível ósseo: 1) pela diminuição da quantidade de cálcio ósseo disponível para trocas com o CEC (Davey et al., 2008); 2) pela retração da bordadura em escova do osteoclasto e conseqüente diminuição da secreção enzimática lisossomal deste (Tryfonidou et al., 2010); e 3) pelo aumento da deposição óssea de fosfato a partir do CEC (Cunningham, 2007). O efeito mais prolongado desta hormona em situações de hipercalcémia de longo prazo é a diminuição do número de células da linha osteoclástica a nível medular, acompanhada de uma diminuição do número de osteoblastos (Guyton & Hall, 2006).

A nível renal aumenta a excreção de cálcio e regula a produção de calcitriol (Davey et al., 2008). Segundo Tryfonidou et al. (2010) a calcitonina não exerce ações diretas no intestino e rins, apenas influi o centro da saciedade hipotalâmico e a síntese do calcitriol, para a menor absorção de cálcio do aparelho gastrointestinal.

Para além destas funções, a calcitonina detém um efeito anti-ácido gástrico e indiretamente diminui a secreção de gastrina. A importância deste retrocontrolo não tem significado fisiológico ainda conhecido (Cunningham, 2007).

5.2.4- Calcitriol

5.2.4.1- Síntese e secreção de calcitriol

O calcitriol ou 1,25-dihidroxicolecalciferol é o único metabólito da vitamina D que tem capacidade biológica para regular a concentração de cálcio (DeLuca, 2004). Em humanos a vitamina D é sintetizada na pele através da ação da luz ultravioleta no 7-dehidrocolesterol (7-DHC) e uma outra parte é obtida através da dieta (Glossmann, 2010; Holick, 2011). No cão e no gato, o processo de fotólise é insuficiente, devido aos baixos níveis de 7-dehidrocolesterol cutâneos resultantes da ação da enzima redutase 7-dehidrocolesterol, e estão dependentes do cálcio da dieta para satisfazer as suas necessidades em vitamina D₃ (Morris, 1999; Dittmer & Thompson, 2011).

Após a sua absorção intestinal por difusão simples, atinge o fígado onde ocorre a primeira hidroxilação no carbono 25, produzindo 25-hidroxivitamina D (calcidiol) (Barral, Barros, & Araújo, 2007). Este é o metabólito mais abundante da vitamina D em circulação, apesar de

ser inerte e não ter outra ação conhecida para além de servir como fonte para a ativação por α -hidroxilação ou catabolismo por 24-hidroxilação (Schenck et al., 2012). O calcidiol ligado à proteína de transporte- transcalciferina, atinge os túbulos renais proximais e sofre outra hidroxilação pela ação da enzima 1- α -hidroxilase no carbono 1, formando a 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol). O calcitriol entra na corrente sanguínea e é transportado até aos órgãos que expressam os recetores VDR, nomeadamente o intestino, o rim, a glândula paratiróide e o osso (Reichrath, 2007). O complexo VDR-calcitriol ao estabelecer ligação com o elemento de resposta à vitamina D (VDRE) desencadeia mecanismos de ação genómicos no intestino, rim e osso (Reichrath, 2007), que levam 10 a 14 dias a provocarem alterações na expressão genética (Tryfonidou et al., 2010).

A atividade da 1- α -hidroxilase é regulada pelas concentrações séricas de calcitriol, cálcio e fósforo, sendo que concentrações reduzidas de qualquer uma destas substâncias estabelecem um retrocontrolo positivo na síntese de calcitriol (Dittmer & Thompson, 2011). Concentrações séricas baixas de calcitriol e cálcio, estimulam o aumento da concentração sérica de PTH, que leva à desfosforilização da renoredoxina, constituinte essencial para a atividade da enzima 1- α -hidroxilase. Concentrações séricas altas de fósforo e cálcio exercem um efeito inibidor na fosforilização da renoredoxina (Miller, 2005; Schenck et al., 2012) e permitem que a ação de uma outra enzima, a 24R-hidroxilase, se sobreponha à ação da 1- α -hidroxilase, gerando um metabólito inativo, a 1,24,25-trihidroxivitamina D, diminuindo a absorção de cálcio a nível intestinal (Dittmer & Thompson, 2011).

A síntese de calcitriol a nível renal também é regulada pelas concentrações séricas de estrogénios, testosterona, calcitonina e FGF-23, sendo que as 3 primeiras estabelecem um retrocontrolo positivo e o último cria um retrocontrolo negativo (Schenck et al., 2012).

A concentração de calcitriol em cães jovens de raças grandes é duas vezes maior do que em cães de raça pequena, uma vez que o catabolismo do calcitriol é menor em raças gigantes devido às elevadas concentrações da hormona de crescimento (GH) e ao fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), permitindo uma maior gestão do rápido crescimento do esqueleto destes animais (Tryfonidou et al., 2003).

Para além da conversão renal, o calcidiol pode sofrer uma metabolização extra-renal, em células que possuem a enzima 1- α -hidroxilase como as da pele, da placenta, do cólon, da próstata, da glândula mamária, do cérebro, dos pulmões, e ainda nos monócitos e macrófagos (Reichrath, 2007). Nesta via autócrina, o calcidiol é convertido intracelularmente e quando se forma o complexo VDR-calcitriol, induz-se a transcrição de substâncias necessárias para a expressão de certas ações celulares. Em concentrações celulares elevadas a enzima 24R-hidroxilase degrada o excesso de calcitriol evitando a acumulação deste (Lappe, 2011). A produção de calcitriol nestes locais, está associada aos benefícios não calcémicos da vitamina D, como por exemplo: 1) a inibição da proliferação celular; 2) a indução da maturação e diferenciação celular; 3) a interação com os VDR para a diminuição

da produção de renina e o aumento da produção de insulina; e 4) interage com os linfócitos B e T ativados para a modulação da resposta imune e a estimulação macrofagocitária para a produção de catelicidina, o que desempenha um papel fundamental no combate de doenças infecciosas (Holick, 2011).

5.2.4.2- Ações biológicas do calcitriol

A principal ação do calcitriol é aumentar a absorção de cálcio e fósforo nas células epiteliais intestinais, através: 1) da indução da síntese da bomba de cálcio (PMCA1b) e dos co-transportadores de sódio e fosfato (NaPi-IIa e NaPi-IIc); 2) do aumento da permeabilidade da membrana epitelial e do número de recetores de potencial transitório vanilóide tipo 6 (TRPV6); 3) da indução da síntese de calbindina-D_{9k}; e da 4) transcaltaquia.

No tecido ósseo, ele garante: 1) a sua formação e mineralização da matriz osteóide, ao fornecer as concentrações de cálcio e fósforo disponíveis (ação indireta); 2) a regulação da produção de proteínas osteoblásticas como a fosfatase alcalina, a osteocalcina, a osteopontina e o colagénio tipo I; e 3) a reabsorção óssea normal por estimulação do RANKL na superfície dos osteoblastos, que promove a diferenciação de células precursoras da medula óssea, em osteoclastos.

A nível renal, exerce uma inibição direta na 1- α -hidroxilase e facilita a reabsorção de cálcio e fósforo no filtrado glomerular, por: 1) aumento da expressão dos recetores de potencial transitório vanilóide tipo 5 (TRPV5); 2) indução da síntese de calbindina-D_{28k}; e 3) indução da síntese do co-transportador de sódio e cálcio (NCX1).

Nas glândulas paratiróides: 1) diminui a produção de PTH, através do aumento da sensibilidade da glândula à concentração de cálcio ionizado, via recetor sensor de Ca²⁺; e 2) inibe a hiperplasia paratiróide, por diminuição dos fatores de crescimento e aumento dos inibidores (Holick, 2011; Dittmer & Thompson, 2011).

6. Doenças pancreáticas exócrinas felinas

6.1- Insuficiência pancreática exócrina

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) é um síndrome caracterizado por uma insuficiência de síntese e secreção de enzimas digestivas pela porção exócrina do pâncreas (Watson, 2007), o que leva a uma ineficiente atividade das enzimas digestivas no lúmen do intestino delgado (Marks, 2008), quando cerca de 90% das reservas funcionais são destruídas de forma irreversível (Noort, 2010). As causas mais frequentes no gato são, a pancreatite crónica, o parasita pancreático *Eurytrema procyonis*, e o adenocarcinoma (Steiner & Williams, 1999). Esporadicamente pode resultar de 3 situações: 1) atrofia idiopática acinar pancreática; 2) hipoplasia ou 3) aplasia pancreática congénita (Steiner, 2012). Na IPE

secundária, o pâncreas tem uma atividade normal, mas as enzimas não chegam ao duodeno por obstrução do ducto, ou então não são ativadas no duodeno por falta de enteropeptidase (Noort, 2010). Felinos com IPE desenvolvem má assimilação de nutrientes, lesão da mucosa duodenal pelo baixo pH, má absorção de cobalamina e vitaminas lipossolúveis e proliferação bacteriana intestinal (Washabau et al., 2010). Os sinais clínicos mais frequentes são polifagia, perda de peso e diarreia. As fezes são comumente pálidas, inconsistentes e volumosas. As análises sanguíneas e bioquímicas estão geralmente dentro dos parâmetros normais, mas em alguns animais pode verificar-se linfopénia, linfocitose, neutrofilia, eosinofilia e aumento das enzimas hepáticas. A concentração sérica de cobalamina está diminuída na maioria dos doentes e se a concentração sérica de folato se encontrar diminuída indica doença intestinal concomitante (Steiner, 2012). O diagnóstico definitivo é obtido quando as concentrações séricas do tripsinogénio, tripsina e moléculas de tripsina ligadas a inibidores da protease, são menores que 8 µg/L (intervalo de referência = 17 a 49 µg/L), quando testados com a técnica de imunorreatividade tipo tripsina felina (TLIf) (Washabau et al., 2010). Para o diagnóstico de IPE secundária a obstrução do ducto, é necessário recorrer à ecografia abdominal e à endoscopia a qual permite o diagnóstico de enterite, capaz de reduzir a quantidade de enteropeptidase produzida pelo duodeno (Noort, 2010). O tratamento consiste na modificação da dieta, suplementação enzimática desta com extratos de pâncreas em pó ou pâncreas cru de porco ou bovino, e suplementação parenteral de cobalamina (Steiner, 2008). Inicialmente uma colher de chá, de extratos de pâncreas em pó ou 30-60 g de pâncreas cru por refeição, é o suficiente para controlar os sinais clínicos, e à medida que estes são resolvidos vai-se diminuindo gradualmente a quantidade do suplemento até à dose mínima eficaz (Marks, 2008). Cerca de 250 µg cobalamina são administradas pela via subcutânea (SC), uma vez por semana, durante 6 semanas, seguida de uma injeção mensal e reavaliação da concentração de cobalamina sérica, 1 mês após a última dose. Alguns doentes necessitam apenas de um tratamento, enquanto que outros requerem tratamento parenteral de cobalamina para o resto da vida (Steiner, 2012). Se houver evidências clínicas ou laboratoriais de coagulopatia, deverá administrar-se vitamina K por via parenteral (2.5 mg/kg), seguido de vitamina K₁ por via oral (0.25-2.5 mg/kg), a cada 12 horas (BID). Os doentes que não respondem de forma apropriada podem ter uma doença intestinal concomitante, como por exemplo, o Síndrome de Hiperproliferação Bacteriana do Intestino Delgado (SIBO), podendo beneficiar do recurso a uma antibioterapia oral com metronidazol (15-25 mg/kg), tilosina (25 mg/kg) (Steiner, 2012) ou oxitetraciclina (10-20 mg/kg), BID, por 2-3 semanas (Marks, 2008). Quando a IPE resulta de uma pancreatite crónica por vezes é preciso recorrer a uma terapêutica adicional com insulina em casos de diabetes mellitus concomitante (Watson, 2007). A introdução de um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazol (0,7 mg/kg, BID), pode também ser benéfico em alguns casos, mas a inibição que este fármaco induz na lipase gástrica não

contribui de forma acentuada para o aumento da absorção de gorduras pela lipase intestinal (Steiner, 2012). Em termos dietéticos, os animais são favorecidos com uma dieta altamente digestível com pouca fibra e moderada em gordura (Noort, 2010). Muitos felinos respondem de forma adequada a dietas hipoalergénicas intestinais, devido à elevada incidência de doença inflamatória intestinal, nesta espécie (Watson, 2007). Com o manejo e a monitorização apropriada, estes doentes têm um bom prognóstico, voltando rapidamente a uma vida normal (Steiner, 2008).

6.2- Neoplasia pancreática exócrina

As neoplasias pancreáticas podem ser primárias (benignas ou malignas) ou secundárias (Washabau, 2006). O adenoma pancreático é um tumor benigno, geralmente singular e que pode ser diferenciado da hiperplasia nodular benigna, pela presença de uma cápsula (Steiner, 2002). O adenocarcinoma pancreático é o principal tumor maligno do pâncreas exócrino, mas em contraste com o Homem, onde ele representa a quinta neoplasia mais frequente, no gato ele é pouco frequente (Noort, 2010) e pode ter origem no sistema ductal ou no tecido acinar (Washabau, 2006). A infiltração neoplásica pode ser acompanhada de necrose, inflamação, fibrose, hemorragia ou mineralização (Washabau, 2006). Os sinais clínicos são inespecíficos e os mais documentados são: anorexia, perda de peso, letargia, vômito, icterícia, obstipação e diarreia. A poliúria pode observar-se em pacientes com diabetes mellitus concomitante e a claudicação, dor óssea e dispneia, podem ser o resultado de lesões metastásicas (Steiner & Williams, 1999). A alopecia paraneoplásica espontânea da superfície ventral do pescoço, axilas, região inguinal e do tronco também já foram citadas, como manifestações cutâneas de adenocarcinoma acinar (Figura 6) (Manzuc & Arias, 2011).

Figura 6- Alopecia paraneoplásica num gato. (Adaptado de Manzuc & Arias, 2011)



Em alguns casos, as análises laboratoriais revelam neutrofilia, anemia, hipocaliémia, bilirrubinémia, azotémia, e aumento das enzimas hepáticas. Quando há concorrente destruição das células β do pâncreas, a hiperglicémia também está presente. Os achados radiográficos anormais são inespecíficos e incluem uma diminuição do contraste do abdómen cranial, sugestivo de efusão peritoneal, deslocamento do baço caudalmente e sombra na região pilórica (Steiner, 2002). A ecografia é o exame mais útil. A aspiração com agulha fina e biópsia transcutânea guiada por ecografia, após identificação da massa de tecido mole pode ser realizada apesar do baixo grau de exfoliação das células neoplásicas. Em muitos casos, o diagnóstico definitivo só pode ser feito por laparotomia exploratória, laparoscopia ou no momento da necrópsia (Noort, 2010). Em teoria, os doentes com adenomas não necessitam de terapêutica a não ser que estes causem sintomatologia, mas como a diferenciação entre tumor benigno ou maligno, só é feita após a histopatologia, uma pancreatectomia parcial é recomendada, mesmo nos casos em que se desconfia do comportamento benigno. No caso dos adenocarcinomas pancreáticos, a resseção cirúrgica do tumor está indicada quando ainda não são visíveis lesões metastásicas, mas raramente se conseguem obter margens cirúrgicas limpas. A pancreatectomia total e a pancreaticoduodenectomia só estão descritas em humanos, e para além de estarem associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, o manejo da IPE e da diabetes mellitus pós-cirúrgico, torna estes procedimentos indesejáveis (Steiner, 2002). A quimioterapia e radioterapia são pouco eficazes (Noort, 2010) e esta doença tem um prognóstico grave (Steiner, 2002).

6.3- Pseudoquisto pancreático

O pseudoquisto pancreático é definido como uma coleção de líquido que contém enzimas e detritos pancreáticos, encerrado por uma parede não epitelizada de tecido fibroso ou de granulação, resultante de reações inflamatórias ao nível peritoneal e mesentérico, na tentativa de bloquear o derrame da secreção pancreática (VanEnkevort, O'Brien, & Young, 1999). No Homem é uma sequela frequente de pancreatite, mas também pode ocorrer secundariamente a trauma ou neoplasia pancreática (Steiner, 2002). Os sinais clínicos no gato são inespecíficos e similares aos da pancreatite, com a presença de vômito, perda de peso e anorexia. Ao exame físico pode ser detetado uma massa à palpação abdominal e a nível ecográfico pode observar-se uma ou várias estruturas anecogénicas, com eventuais detritos ecogénicos contidos no seu interior (Coleman & Robson, 2005). Com a análise do líquido colhido por aspiração com agulha fina, obtém-se um transudado modificado com baixa celularidade e elevado conteúdo proteico. A atividade da amilase e lipase no fluido é elevada, podendo no caso da última estar mesmo em concentrações maiores do que no soro sanguíneo (VanEnkevort et al., 1999). A análise histológica do pseudoquisto

pancreático pode mostrar vários graus de resposta inflamatória, com uma parede de tecido fibroso sem células epitelizadas e um infiltrado de células inflamatórias em todas as amostras. A drenagem percutânea guiada por ecografia é o procedimento de escolha inicial, para o tratamento de pseudoquistos não complicados, ficando a drenagem cirúrgica reservada para doentes que mantêm os sinais clínicos, os quais não diminuem de tamanho ao longo do tempo ou em casos de recorrência (Coleman & Robson, 2005).

Recentemente foi documentado um caso de um gato com quistos pancreáticos múltiplos recorrentes com inflamação e atrofia associada. Estes quistos são classificados como quistos verdadeiros, uma vez que são revestidos por uma camada simples de epitélio cubóide, não comunicam com o ducto pancreático, são menos frequentes que os pseudoquistos e no Homem podem ser benignos ou malignos (Branter & Viviano, 2010).

6.4- Abscesso pancreático

O abscesso pancreático é uma coleção de material purulento circunscrito, que contém pouco ou nenhum material necrótico pancreático (Coleman & Robson, 2005), e é uma complicação rara associada à pancreatite no cão (Noort, 2010). Vários casos foram descritos no cão, mas não no gato (Steiner, 2002) e a maioria dos casos documentados nessa espécie eram estéreis (Noort, 2010). Para além do vômito, anorexia e perda de peso, comuns ao pseudoquisto pancreático, é possível observar-se ainda depressão, letargia, dor abdominal, icterícia e febre. As análises hematológicas podem incluir leucocitose, neutrofilia (com desvio à esquerda), neutrófilos tóxicos, linfopenia e monocitose (Coleman & Robson, 2005). Elevadas atividades de lipase e amilase no soro, aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, são as alterações mais frequentes nas análises bioquímicas (Steiner, 2002). À ecografia abdominal, é possível visualizar-se o efeito de massa e áreas hipocogénicas consistentes com a acumulação de fluido que variam em tamanho, forma e ecogenicidade (Coleman & Robson, 2005). A drenagem cirúrgica e uma antibioterapia agressiva é o tratamento de escolha no Homem, mas nos animais de companhia a intervenção é evitada, a não ser que haja evidência clara do aumento da massa, ou em doentes que não respondem corretamente à terapêutica médica (Steiner, 2002). Segundo Coleman e Robson (2005) a cirurgia é recomendada em todos os indivíduos com abscesso pancreático. A deteção precoce, o desbridamento agressivo e a drenagem combinada com um bom suporte pré e pós-cirúrgico, garante um bom resultado. A terapêutica antibiótica com clindamicina, metronidazol, cloranfenicol ou ciprofloxacina, deve ser reservada para casos com infeção e que não respondem ao tratamento de suporte (Coleman & Robson, 2005).

6.5-Parasitas pancreáticos

O parasita pancreático (*Eurytrema procyonis*) pode ser encontrado no sistema ductal do pâncreas felino. Causa o espessamento da parede dos ductos e fibrose, com consequente desenvolvimento de IPE. O parasita hepático (*Amphimerus pseudofelineus*) é capaz de invadir o pâncreas e provocar pancreatite (Noort, 2010). O diagnóstico de ambos os parasitas é realizado através do exame coprológico (Steiner, 2002). A administração oral de febendazol (30 mg/kg), a cada 24 horas (SID), durante 6 dias é eficaz na terapêutica do parasita pancreático e o uso de praziquantel (40 mg/kg), SID, durante 3 dias é eficaz no tratamento da infestação com o parasita hepático (Xenoulis & Steiner, 2009).

6.6- Pseudovesícula pancreática

A pseudovesícula pancreática é uma extensão anormal do ducto pancreático, congénita ou adquirida, que se manifesta com sinais clínicos compatíveis com obstrução do ducto biliar (Steiner, 2002), como perda de peso, vômito agudo e diarreia (Bailiff, Norris, Seguin, Griffey, & Ling, 2004). A disseção e reconstrução cirúrgica são benéficas em doentes com extensão anormal do ducto pancreático (Bailiff et al., 2004).

6.7- Hiperplasia nodular pancreática

A hiperplasia nodular pancreática consiste em inúmeros nódulos de tecido acinar ou ductal, disseminados pelo parênquima pancreático e que são frequentemente encontrados em gatos, numa ecografia abdominal de rotina ou no momento da necrópsia, uma vez que durante a vida do indivíduo é uma doença que não está associada a alterações funcionais, nem a sinais clínicos. Pode ser diferenciada do adenoma pancreático pela ausência de cápsula (Steiner, 2002).

6.8- Atrofia pancreática

A atrofia pancreática pode resultar da degeneração, involução, necrose ou apoptose da porção exócrina do pâncreas, e em muitos felinos acredita-se que representa mesmo a fase final da pancreatite crónica. Os doentes apresentam síndrome de má assimilação, caracterizado por perda de peso, esteatorreia e diarreia quando mais de 95% da glândula é destruída e se torna insuficiente (Washabau, 2006).

7- Pancreatite felina

A pancreatite é um dos diagnósticos *ante mortem* mais difíceis em pequenos animais, especialmente em casos crônicos ou em gatos que não têm sinais clínicos persistentes, e o tratamento continua a ser sintomático e de suporte. As dificuldades no diagnóstico e tratamento devem-se à falta de sinais clínicos específicos, assim como à escassez de um meio de diagnóstico simples, sensível e específico (Noort, 2010; Zoran, 2012). O suporte nutricional assume uma importância vital, mas ao mesmo tempo continua a ser um desafio em casos mais severos, uma vez que a quebra da barreira intestinal juntamente com a resposta inflamatória local e sistêmica, o catabolismo e a má nutrição predis põem a complicações inflamatórias e sépticas (Watson, 2012).

É necessário ter em conta que a pancreatite aguda é uma doença catabólica grave que conduz a uma inflamação sistêmica, mesmo nos casos mais leves, e a um síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), de disfunção orgânica múltipla (SDOM) e até à morte, em casos mais graves. A forma aguda e severa resulta num balanço nitrogenado negativo tal, que continua a ter uma elevada taxa de mortalidade nos pequenos animais, mas também no Homem (Watson, 2012).

7.1- Classificação histopatológica

O aspeto histológico do pâncreas inflamado é variável, e ainda não existe um consenso quanto à interpretação desta análise (Hernandez, Pastor, Simpson, & Watson, 2010), mas a diferenciação *ante-mortem* das 2 formas da doença só pode ser feita pela avaliação histológica das lesões (Ferreri et al., 2003; De Cock et al., 2007), e de um modo geral a pancreatite felina é classificada como: aguda (necrosante ou supurativa) e crónica (não supurativa) (Washabau, 2010).

A pancreatite aguda necrosante caracteriza-se pela existência de necrose das células acinares e da gordura periférica ao pâncreas (mais de 50%), à qual está associada uma elevada mortalidade e morbidade. Na pancreatite aguda supurativa a inflamação neutrofílica predomina (mais de 50%) (Xenoulis & Steiner, 2008; Washabau et al., 2010), é menos frequente que a anterior e parece afetar animais mais jovens (Mansfield, 2007). Na pancreatite crónica a infiltração linfocítica, a fibrose e atrofia acinar prevalecem na avaliação histológica (Xenoulis & Steiner, 2008; Washabau et al., 2010). Alguns doentes apresentam evidências histológicas de ambas as formas (necrose e fibrose), que é classificada como pancreatite crónica ativa (Xenoulis & Steiner, 2008).

Não é claro se a pancreatite crónica resulta de episódios recorrentes de pancreatite aguda ou se constitui uma doença distinta (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008). Ambas podem estar associadas a quadro ligeiro ou severo (Whittemore & Campbell, 2005), com complicações locais e sistémicas, mas a forma crónica tende a ser um processo com menor

gravidade (Steiner, 2010a) e pode ser reconhecida apenas pelo desenvolvimento de diabetes mellitus secundária e IPE (Rutgers & Biourge, 2009; Simpson, 2012). Na forma ligeira, geralmente subclínica, pouca ou nenhuma necrose e sinais sistêmicos são observados, permitindo a recuperação do indivíduo. Em contraste, a forma grave envolve uma necrose pancreática extensa, o envolvimento de múltiplos órgãos e está associada a um pior prognóstico (Steiner, 2011), mas este caráter fulminante é pouco observado em gatos (Rutgers & Biourge, 2009).

7.2- Epidemiologia

A incidência das doenças pancreáticas exócrinas em gatos é elevada, e num estudo retrospectivo 1,3% de 6504 apresentavam lesões pancreáticas significativas no ato de necrópsia. Posteriormente, no estudo realizado por Steiner (1999) apenas 0,57% de 180,648 doentes foram diagnosticados, evidenciando que apesar dos gatos serem afetados por doenças pancreáticas exócrinas, estas não são diagnosticadas com tanta frequência, devido ao quadro subclínico (Steiner, 2011). Destas doenças pancreáticas felinas aproximadamente 50% correspondem a pancreatite, e 2/3 desta são classificadas como crónica (Steiner, 2006).

Apesar de clinicamente significativa, a prevalência exata da doença é desconhecida (Xenoulis & Steiner, 2008). Evidências clínicas sugerem que a prevalência de pancreatite felina é de cerca 0,6% (Xenoulis & Steiner, 2009), enquanto que um estudo recente da avaliação histopatológica do pâncreas de 115 gatos saudáveis e doentes, evidenciou que a pancreatite tem uma prevalência de 67%, dos quais 45% estavam aparentemente saudáveis, voltando a acentuar a quantidade de casos subclínicos e a importância da avaliação histopatológica no diagnóstico da doença (De Cock, Forman, Farver, & Marks, 2007), tendo em conta que a avaliação histopatológica por outro lado, também pode sobrestimar a prevalência de pancreatite clinicamente relevante (Xenoulis & Steiner, 2009).

A prevalência da pancreatite aguda e da forma crónica ativa varia entre 9% a 33% e 9,6% a 44% dos casos, respetivamente (Xenoulis & Steiner, 2008; Xenoulis & Steiner, 2009). A pancreatite crónica é a apresentação mais comum e em diversos estudos foi documentada entre 65% a 89% dos casos (Xenoulis & Steiner, 2008), e segundo o estudo de De Cock et al. (2007) 50,4% apresentava esta forma de pancreatite, enquanto que apenas 6,1% possuíam a forma aguda.

7.3- Fisiopatologia

O pâncreas possui diversos mecanismos de proteção contra a ativação prematura das enzimas digestivas, como por exemplo: 1) as pró-enzimas encontram-se dentro dos

zimogénios e só se tornam ativas no intestino delgado (Twedt, 2008; Wortinger, 2009); 2) os zimogénios são estritamente separados das enzimas lisossomais aquando da sua síntese, processamento, armazenamento e secreção (Rutgers & Biourge, 2009); 3) a presença do PSTI nas células acinares (Mansfield, 2012); 4) a secreção de zimogénios dentro de estruturas lipídicas num fluxo unidirecional; 5) a manutenção de uma limpeza/lavagem ductular alcalina (Whittemore & Campbell, 2005); e 6) a presença em circulação de inibidores de proteinases, como o inibidor α 1-proteinase e a α -macroglobulina, cujos níveis no pâncreas estão dependentes de um bom aporte sanguíneo. Deste modo, qualquer evento que diminua o suprimento sanguíneo (hipovolémia, choque) conduz a uma diminuição das moléculas inibidoras no órgão (Ludlow, 2009), e juntamente com o stress oxidativo podem constituir a causa inicial da doença, que tende a piorar quanto menor o pH e quanto maior a concentração de cálcio ionizado citoplasmático na célula acinar (Mansfield, 2012).

Os fatores de risco como a hipotensão, hipóxia, obstrução e infeções virais sob a interação das hormonas e dos neurotransmissores (CCK e acetilcolina) induzem o aumento anormal da concentração de cálcio ionizado no citoplasma das células acinares. Em condições fisiológicas, as células acinares mantêm a sua concentração em valores baixos ou regulam criteriosamente o nível e a duração do aumento deste ião aquando da sinalização celular para a exocitose (Ding, Yang, & Chin, 2006). O IP_3 resultante da ativação da fosfolipase C, e a adenosina difosfato ribose cíclica (cADPR) formada a partir da nicotinamida adenina dinucleotídica (NAD^+) são altamente solúveis e difundem-se rapidamente no citoplasma, ligando-se aos respetivos recetores no RER e nos zimogénios, conduzindo à libertação de cálcio a partir destas reservas internas celulares. A maioria dos picos de cálcio no citoplasma está confinado à área de secreção no pólo apical (Ward, Petersen, Jenkins, & Sutton, 1995; Gerasimenko et al., 2009) e são rapidamente revertidos pela: 1) ligação do ião à calmodulina; 2) reentrada de cálcio no RER; e 3) pela extrusão do ião da célula acinar através da bomba de cálcio (Ca^{2+} -ATPase), retomando os níveis de cálcio iniciais (Raraty, Petersen, Sutton, & Neoptolemos, 1999).

Na pancreatite, esta homeostasia é alterada e o aumento anormal do cálcio no citoplasmático em conjunto com a CCK tende a aumentar a quantidade de enzimas lisossomais (Mansfield, 2012), causando o rompimento da estrutura do citoesqueleto e a perda da polaridade celular, que por sua vez é responsável pelo trânsito modificado dos zimogénios e pela formação e acumulação de vacúolos citoplasmáticos nas células acinares (Uruñuela et al., 2002).

Estes vacúolos citoplasmáticos resultam da co-localização das pró-enzimas digestivas com as enzimas lisossomais (Scherk, 2010), através de um processo denominado de crinofagia que possibilita a degradação dos produtos de secreção acumulados. Este processo ocorre sem consequências em diversas células, mas nas células acinares a presença da enzima

lissosomal- catepsina B num pH mais baixo conduz à ativação enzimática, uma vez que o PSTI perde a atividade (Williams, 2005; Steiner, 2006; Washabau, 2009; Scherk, 2010). A teoria da co-localização foi aceite de forma generalizada como o passo inicial do desenvolvimento da pancreatite, apesar de se saber que a administração de um inibidor da catepsina B, diminui significativamente o desenvolvimento da doença, mas não a previne de forma absoluta (Gerasimenko et al., 2009; Mansfield, 2012). A hipotensão causa a ativação da tripsina antes do aparecimento das proteases na superfície apical da célula acinar, o que sugere que outros mecanismos possam estar implicados (Mansfield, 2012). A depleção acinar do antioxidante glutatona é mais um mecanismo proposto, ao estimular o stress oxidativo e contribuir para a lesão tecidual por alteração do processamento e transporte dos zimogénios (Mofleh, 2008; Twedt, 2008), e uma pequena percentagem de casos deve-se ao refluxo duodenal (Whittemore & Campbell, 2005).

Quando o tripsinogénio é convertido em tripsina, inicia-se a cascata de ativação das fosfolipases, elastases e outros mediadores com o aumento da migração neutrófila para o pâncreas (Mofleh, 2008). A elastase é responsável pela degradação da elastina na parede dos vasos sanguíneos e a fosfolipase A₂ pela hidrólise das membranas plasmáticas (Mansfield, 2012). A tripsina e a quimiotripsina ativas no tecido pancreático induzem a produção de citocinas inflamatórias [TNF- α , interferon α e β e o fator ativador de plaquetas (PAF)] e interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10), as quais são responsáveis pela alteração do fluxo sanguíneo e da permeabilidade membranar (Steiner, 2010a), causando a migração neutrófila para o órgão. Os mediadores inflamatórios (principalmente a IL-8) para além de quimiotáxicos, causam o aumento da expressão da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), o que promove uma maior adesão dos neutrófilos à parede endotelial lesada (Mansfield, 2012).

Como os neutrófilos contêm espécies reativas de oxigénio (ROS) que são tóxicas para as células, propôs-se que estes quando chegam ao pâncreas aumentam ainda mais a permeabilidade celular e vascular, assim como a expressão de mediadores inflamatórios (ácido eicosanóide) e do óxido nítrico, o que agrava o processo localmente (Ludlow, 2009; Mansfield, 2012). Experimentalmente já foi testado o bloqueio das ROS, mas não levou à melhoria da pancreatite, pelo que outros fatores poderão estar implicados no desenvolvimento da doença grave (Mansfield, 2012).

Com a contínua infiltração leucocitária e autodigestão do tecido pancreático, o doente tem vômito e dor abdominal (Steiner, 2006) e perpetua-se um estado catabólico com constante inflamação, edema, hemorragia, necrose e supuração da gordura e tecidos peripancreáticos (Steiner, 2006; Washabau, 2010; Serrano, 2011).

A localização muito íntima do pâncreas com outros órgãos abdominais (Wortinger, 2009) em conjunto com a venoconstrição periférica contribui para a libertação de proteases na

cavidade abdominal e na circulação sistêmica (Rothrock & Shell, 2012), e o processo passa a ter um caráter sistêmico com:

- 1) o consumo das moléculas inibidoras séricas (Ludlow, 2009);
- 2) a ativação de cascatas da inflamação (complemento, cininas, coagulação e fibrinolítica) (Whittemore & Campbell, 2005), pela ativação do fator Hageman's (fator XII) e pela tripsina (Galvão, Simpson, & Birnbaum, 2012);
- 3) a produção de mais mediadores inflamatórios (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxano A2, aniões superóxido), que diminuem ainda mais a resistência vascular periférica (hipotensão), aumentam a permeabilidade vascular (edema e hemorragia) e possuem um efeito ionotrópico negativo (Serrano, 2011).

A vasodilatação sistêmica conduz à hipotensão, esta por sua vez pode causar insuficiência renal aguda (por lesão glomerular e tubular), colapso cardíaco (por choque hipovolêmico e lesão miocárdica) e edema pulmonar com consequente falha respiratória. Pode ocorrer coagulação intravascular disseminada (CID), lesão hepática com estase biliar, peritonite local ou generalizada, assim como determinados efeitos metabólicos (lipémia, hipocalcémia, diabetes mellitus, hipoproteinémia), um síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e em certos casos um síndrome de disfunção orgânica múltipla (SDOM) e morte (Steiner, 2006; Ludlow, 2009; Galvão et al., 2012). A translocação bacteriana do intestino inflamado e permeável pode exacerbar o processo, conduzindo ao choque endotóxico, à infecção e necrose pancreática e à formação de abscessos (Galvão et al., 2012; Simpson, 2012). Alguns indivíduos desenvolvem lipodistrofia sistêmica (paniculite ou síndrome Weber-Christian), outros manifestam sinais neurológicos como desorientação (encefalopatia pancreática) (Steiner, 2006).

Para se determinar o caráter da doença a nível local é necessário avaliar o grau de isquemia e o balanço entre as moléculas inibidoras e as proteases (Twedt, 2008). A nível sistêmico a resposta inflamatória correlaciona-se positivamente com a proteína amilóide A sérica (AAS), durante a fase aguda da inflamação (Cray, Zaias, & Altman, 2009). No Homem a par com outros sistemas de predição e biomarcadores do caráter da inflamação, tem sido avaliado a procalcitonina como marcador precoce de fase aguda, na deteção de infecção bacteriana, sepsis e falha orgânica (Woo et al., 2011).

7.4- Etiologia

A pancreatite felina é frequentemente classificada como idiopática (90%) (Scherk, 2010), mas causas conhecidas como doenças do trato biliar e gastrointestinal, isquemia, obstrução do ducto pancreático, infecção, trauma, intoxicação por organofosforados, lipodistrofia (Washabau, 2010), e tumores pancreáticos (adenocarcinoma pancreático) devem ser consideradas (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008). Por outro lado, a hipercalcémia, as

reações idiossincráticas a fármacos e os fatores nutricionais são as causas menos documentadas nos gatos (Washabau, 2010).

Os gatos têm muitas vezes duas ou três doenças inflamatórias concomitantes no fígado, pâncreas ou intestino delgado, a qual se dá o nome de tríade (Ishida, 2011). Apesar de muitos estudos confirmarem esta associação, pouco se sabe sobre qual das doenças ocorre primeiro e sobre a sua relação causa-efeito (Xenoulis & Steiner, 2009), supondo-se que esta tríade se deva, em parte à relação anatômica e funcional entre o ducto biliar comum, o ducto pancreático principal e o duodeno nesta espécie, uma vez que qualquer obstrução mecânica ou funcional permite o refluxo de bÍlis, de secreções pancreáticas e até o desenvolvimento de uma infeção ascendente no sistema de ductos pancreáticos (Weiss, Gagne, & Armstrong, 1996).

Deste modo, qualquer paciente com colangite (em particular a colangite supurativa), neoplasia, cálculos, estenose, tem um risco mais elevado de desenvolver uma pancreatite, assim como os indivíduos com a doença inflamatória intestinal (IBD), devido à sua: 1) elevada incidência; 2) anatomia pancreaticobiliar; 3) sintomatologia clínica, como por exemplo o vómito crónico, que aumenta a pressão intraduodenal causando o refluxo pancreaticobiliar; e à 4) microflora intestinal, que comparativamente com o cão possui uma maior concentração de bactérias aeróbias, anaeróbias e totais (10^9 vs. 10^4 organismos/ml respetivamente) no intestino proximal e que prolifera de forma rápida num intestino delgado com alterações imunológicas e de motilidade (Washabau, 2009a; Washabau, 2010; Rothrock & Shell, 2012). Vários estudos suportam esta associação, referindo a pancreatite em 50% a 64% dos gatos com colangite, 39% dos quais tinham IBD (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008).

Qualquer situação que cause isquémia (hipotensão, doença cardíaca, cirurgia, entre outras) pode ser determinante no desenvolvimento e/ou na progressão da pancreatite, já que leva à retenção das enzimas ativas, à depleção das proteínas anti-proteolíticas e ainda reduz a eliminação dos produtos tóxicos (Wortinger, 2009; Scherk, 2010).

A obstrução do ducto pancreático provocada por neoplasia, parasitas, cálculos e corpos estranhos duodenais também pode estar implicada no desenvolvimento da doença, quando a pressão ductal excede a pressão necessária para a exocitose, permitindo assim que as hidrolases lisossomais fiquem em contacto com os zimogénios digestivos no interior das células acinares (Washabau, 2009a).

Diversos agentes virais e parasitários mostraram (*Toxoplasma gondii*, *Amphimerus pseudofelineus*) ou levantaram suspeitas (*Eurytrema procyonis*, Calicivírus felino, Coronavírus felino, Vírus da panleucopénia felina e o Herpesvírus felino tipo 1) de estarem relacionados com a pancreatite, mas nenhum foi documentado como uma causa importante ou comum (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008; Xenoulis & Steiner, 2009).

A pancreatite traumática por quedas e acidentes rodoviários contribui para uma pequena percentagem de indivíduos doentes, assim como a manipulação e a biópsia cirúrgica que são estímulos traumáticos capazes de induzir a doença (Wortinger, 2009).

A intoxicação por organofosforados (fentião) foi documentada em 2 pacientes após a terapêutica (Scherk, 2010), e a lipodistrofia pode provocar pancreatite no gato de forma ocasional (Washabau, 2010).

A hipercalcémia por hiperparatiroidismo primário ou de malignidade no Homem representa uma causa de pancreatite e de forma menos frequente no cão. No gato a hipercalcémia aguda experimental mostrou uma relação de causa-efeito com a doença, mas clinicamente é pouco relevante e é conhecido que a hipercalcémia crónica não induz alterações morfológicas ou funcionais pancreáticas (Washabau, 2010).

A terapêutica com azatioprina, L-asparaginase, brometo de potássio, estrogénios, furosemida, salicilatos, sulfonamidas, tetraciclina, diuréticos tiazínicos e alcalóides da vinca têm sido considerados como potenciais causas de pancreatite canina, embora não exista uma relação causal absoluta (Steiner, 2010a) e nunca terem sido extrapoladas conclusões para os doentes felinos (Rothrock & Shell, 2012). Os glucocorticóides apesar de controversos, em doses anti-inflamatórias na pancreatite canina experimental favorecem o tratamento de manutenção da doença (Washabau, 2010).

Em termos nutricionais, indivíduos com condição corporal baixa tem maior probabilidade de desenvolvimento da doença (Zoran, 2012), ao contrário do que acontece no cão, em que a obesidade e dietas ricas em gordura são fatores determinantes para o aparecimento desta (Rothrock & Shell, 2012).

No Homem a pancreatite auto-imune tem sido cada vez mais documentada em indivíduos mais velhos, caracterizando-se por uma inflamação linfoplasmocítica onde o aumento de imunoglobulina G4 (IgG4) está associado a uma sensibilidade maior que 65%, sendo comum o envolvimento extrapancreático (biliar, peritoneal, renal, pulmonar, gastrointestinal, entre outros), uma rápida progressão da doença e atrofia com perda completa da função exócrina após semanas/meses do início da apresentação da doença (Webster, 2012).

Por último, um estudo recente de Zoia (2012) mostrou que gatos com pancreatite têm uma maior prevalência de anemia hemolítica auto-imune do que gatos com outras doenças, sendo que a hemólise pode ser a causa de pancreatite nestes doentes, tal como já foi documentado no Homem e no rato.

7.5- Diagnóstico

7.5.1-Apresentação clínica

Animais com doenças concomitantes (lipidose hepática, colangite/colangiohepatite, doença inflamatória intestinal, enterite, diabetes mellitus e coagulopatia responsiva à vitamina K1)

têm uma forte predisposição para desenvolver pancreatite (Whittemore & Campbell, 2005; Scherk, 2010). Cerca de 40% dos gatos com lipidose hepática têm pancreatite, e mais uma vez para além da dificuldade em prever qual das doenças ocorre primeiro, esta associação associa-se a um pior prognóstico (Marks, 2009). A relação entre a diabetes mellitus e a pancreatite não é ainda clara nos gatos, sendo que num estudo com 27 gatos diabéticos, 19 destes tinham pancreatite crónica no ato de necrópsia. Investigações mais recentes constataram que doentes diabéticos tinham elevados níveis de imunorreatividade à lipase pancreática felina (PLIf), com uma prevalência de 82%, sugerindo que a pancreatite pode estar significativamente associada (Forcada et al., 2008; Zini et al., 2010).

Gatos de qualquer idade, raça ou sexo podem desenvolver a doença (Xenoulis & Steiner, 2009), mas no estudo de Forman et al. (2004) e de Cock et al. (2007) animais mais velhos apresentam maior risco. Nos primeiros estudos retrospectivos de pancreatite felina também foi sugerido que gatos siameses teriam mais predisposição para a doença, mas segundo o estudo de Cock et al. (2007) não houve correlação entre a doença e a raça, enquanto que as restantes pesquisas realizadas nos últimos 10 anos, reportam os gatos domésticos de pêlo curto como os mais predispostos (83%) (Zoran, 2006; Washabau, 2009a). No Homem diversas alterações genéticas na síntese dos inibidores proteolíticos têm sido implicados na predisposição genética deste para o desenvolvimento da doença, podendo ser uma explicação para a predisposição de certas raças felinas e caninas (Ludlow, 2009). Não há predisposição de género (Little, 2011; Rothrock & Shell, 2012), no entanto um estudo revela que 54% dos gatos machos castrados têm mais tendência para a doença (Zoran, 2006; Wortinger, 2009).

Os doentes felinos apresentam sinais clínicos vagos e não específicos mesmo com a forma mais grave da pancreatite e muitas vezes refletem doenças concomitantes. Vários estudos realizados nos últimos 15 anos identificaram os sinais clínicos mais frequentes, resumidos na Tabela 2 (Mansfield, 2008), com uma duração entre 3 ou menos dias e 12 semanas (Hernandez et al., 2010). Os sinais clínicos mais comuns são a letargia, a anorexia, a desidratação, e uma temperatura corporal alterada (febre ou hipotermia) (Zoran, 2012), e enquanto que o vômito e a dor abdominal cranial são os sinais clínicos com maior incidência no cão e no Homem, no gato o vômito pode não estar presente ou ser intermitente e a dor abdominal raramente é reconhecida (Steiner, 2011). A diarreia pode estar associada à pancreatite, ou ser secundária a doença gastrointestinal concomitante (IDEXX, 2011). Ocasionalmente podem manifestar icterícia quando a inflamação pancreática causa o bloqueio parcial ou total do ducto biliar comum (Rothrock & Shell, 2012), e em alguns animais os sinais clínicos associados à IBD, à colangite ou lipidose hepática podem ser o único motivo para a apresentação do doente à consulta (Marks, 2009). Outras alterações no exame físico como, a taquipneia e/ou dispneia, a taquicardia e uma massa palpável a nível abdominal também podem ser notados (Xenoulis & Steiner, 2008).

Tabela 2- Sinais clínicos da pancreatite felina. (Adaptado de Mansfield, 2008)

Sinais clínicos	Hill & Van Winkle 1993	Kimmel et al. 2001	Ferreri et al. 2003	
Número de casos	n = 40 PA (baseado na necrópsia)	n = 46 PA	n = 30 PAN	n = 33 PC
Letargia	100%	83%	50%	52%
Anorexia	97%	96%	63%	70%
Desidratação	92%	ND	33%	51%
Hipotermia	68%	ND	ND	ND
Vômito	35%	43%	43%	39%
Dor abdominal	25%	17%	10%	–
Massa palpável abdominal	23%	4%	3%	–
Diarreia	15%	11%	ND	ND
Dispneia	20%	ND	16%	–
Ataxia	15%	ND	ND	ND
Perda de peso	ND	39%	40%	21%
Icterícia	ND	22%	16%	24%
Palidez das mucosas	ND	ND	30%	30%

PA – Pancreatite aguda | PC – Pancreatite crónica | ND – Não documentados

Complicações sistémicas graves podem ocasionalmente ser observadas em gatos com pancreatite, incluindo a coagulação intravascular disseminada (CID), o tromboembolismo pulmonar, o choque cardiovascular, e um SDOM. Outros sinais podem resultar de doenças concomitantes, como por exemplo: a poliúria/polidipsia em gatos com diabetes mellitus; a diarreia e a perda de peso em gatos com IBD; a perda de peso, a polifagia e o mau aspeto do pêlo em doentes com IPE (Xenoulis & Steiner, 2008); ou a caquécia e as alterações na coagulação em indivíduos com lipidose hepática. A pancreatite crónica pode ser subclínica e apenas causar anorexia e perda de peso (Rutgers & Biourge, 2009), não sendo possível apenas pelos sinais clínicos diferenciar a inflamação aguda da inflamação crónica (Gaschen, 2011).

7.5.2- Exames complementares

O diagnóstico de pancreatite é difícil, uma vez que muitos gatos apresentam a forma subclínica da doença ou exibem sinais clínicos e alterações nos exames complementares de rotina, vagos e pouco específicos, que podem até ser atribuídos a doenças concomitantes (Schweighauser et al., 2009; IDEXX, 2011). Mas apesar disso, a frequência do diagnóstico tem vindo a aumentar, em parte pelos avanços na serologia, visto que múltiplos testes serológicos para a pancreatite têm sido desenvolvidos e validados uma com sensibilidade, um valor preditivo negativo, uma especificidade e um valor preditivo positivo estabelecidos (Tabela 3), assim como pelo avanço de diversas técnicas imagiológicas, como a tomografia computadorizada e a ecoendoscopia (Forman, 2012).

7.5.2.1- Exames laboratoriais

7.5.2.1.1- Hemograma

Em gatos com pancreatite as principais alterações sanguíneas observadas são a policitemia relativa (13%) ou a anemia (normocítica, normocrômica, regenerativa ou não regenerativa) (38%), a leucocitose (46%) e menos frequentemente a leucopenia (15%) (Xenoulis & Steiner, 2008; Washabau, 2010; IDEXX, 2011).

A leucocitose geralmente não é acompanhada de um desvio à esquerda (Simpson, 2012) e a presença de leucopenia está associada a um pior prognóstico nestes doentes (Hernandez et al., 2010).

7.5.2.1.2- Bioquímicas sanguíneas e alterações eletrolíticas

Os indivíduos podem apresentar aumentos das enzimas hepáticas [alanina aminotransferase (ALT) (57%) e fosfatase alcalina sérica (FAS) (49%)], hiperbilirrubinemia (58%), hipercolesterolemia (72%), hiperglicemia (45%), hipocalcemia (65%) e hipoalbuminemia (36%) (Washabau, 2010).

A azotemia (33-57%) pode ser o resultado da desidratação, ou menos comumente de uma nefrite concomitante (Xenoulis & Steiner, 2008). Alguns estudos documentam uma elevada frequência de pancreatite e nefrite, enquanto que outros não encontram nenhuma correlação, sendo necessários mais investigações sobre a relação entre estas 2 doenças (Galvão et al., 2012).

Muitos gatos evidenciam hipocobalaminemia, que se pensa refletir uma doença intestinal concomitante, em vez de IPE (Hernandez et al., 2010). E a hiperglicemia é observada mais frequentemente na pancreatite aguda necrosante e promove ainda mais a inflamação pelo

aumento do número de neutrófilos no pâncreas felino, enquanto que a hipoglicémia é encontrada na fase final da pancreatite aguda supurativa (Gaschen, 2007; Zini et al., 2010). A hipocaliémia (56%) e a hipocalcémia (41-49 %) são as alterações eletrolíticas mais frequentes (Xenoulis & Steiner, 2008), e os indivíduos geralmente estão num estado metabólico de acidose, embora a alcalose também possa ser observada (Galvão et al., 2012).

7.5.2.1.3- Urinálise

A urinálise revela muitas vezes um aumento da densidade urinária secundária à desidratação, no entanto em casos de insuficiência renal aguda secundária à pancreatite severa esta pode estar diminuída e podem ser visualizados cristais no sedimento urinário (Rutgers & Biourge, 2009).

Em pacientes com uma hiperglicémia que ultrapasse o limiar renal para a glucose, pode verificar-se glucosúria (Matz, 2006) e cetonúria, que indicam a presença de diabetes mellitus secundária (Hernandez et al., 2010). Mas a cetonúria é uma alteração pouco observada, sugerindo que o stress pode ser a causa mais provável para as alterações glicémicas (Galvão et al., 2012).

7.5.2.1.4- Imunorreatividade da lipase pancreática felina (PLIf)

A técnica de imunorreatividade da lipase pancreática felina é espécie específica e permite avaliar a função pancreática exócrina (Dossin, 2011). Esta enzima não tem imunorreatividade com nenhum dos 37 tecidos testados no cão, excepto com o tecido pancreático, mas a sua distribuição nos tecidos dos gatos nunca foi documentada (Xenoulis & Steiner, 2012).

Vários testes foram desenvolvidos sequencialmente para a determinação desta enzima pancreática:

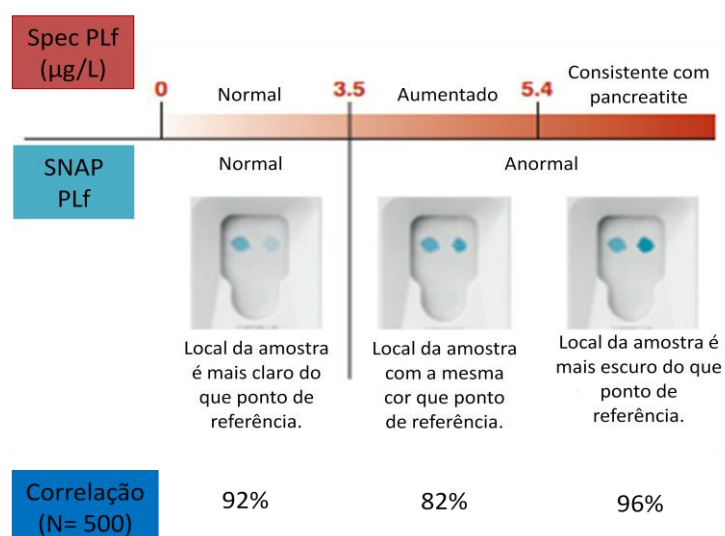
- 1) o radioimunoensaio (RIA) com anticorpos policlonais para a proteína nativa purificada, que já não se encontra disponível no mercado (Dossin, 2011);
- 2) o Spec fPL[®], um teste ELISA quantitativo que se baseia em anticorpos monoclonais e antigénio recombinante, preciso, reproduzível e que não sofre interferências com a bilirrubina, os lípidos e a hemoglobina (Dossin, 2011). Esta técnica é a mais sensível (79%) e específica (80%) para o diagnóstico de pancreatite (IDEXX, 2011), com um intervalo de referência de 0,7 a 3,5 µg/L (IDEXX, 2009), um valor do cut off maior que 5,4 µg/L e uma “zona duvidosa” entre 3,6-5,3 µg/L, que implica a repetição da análise 2 a 3 semanas depois ou mais cedo, se a situação clínica do indivíduo piorar (Xenoulis & Steiner, 2012);

3) o SNAP fPL[®], um teste ELISA semi-quantitativo que utiliza anticorpos monoclonais (Dossin, 2011). O resultado é apresentado em 10 minutos, como normal ou alterado, sendo o resultado normal correlacionado diretamente com o intervalo de referência para o Spec fPL[®] e o resultado alterado com a “zona duvidosa” (3,6-5,3 µg/L) ou com o intervalo considerado consistente com o diagnóstico de pancreatite (>5,4 µg/L) (Figura 7). A inclusão da “zona duvidosa” permite que o SNAP fPL[®] seja utilizado como técnica de triagem, com elevado valor preditivo negativo embora à custa de um baixo valor preditivo positivo (IDEXX, 2011; Forman, 2012). Assim, quando temos um resultado negativo pode excluir-se o diagnóstico de pancreatite, e um resultado positivo deve ser seguido por uma determinação do Spec fPL[®] para a confirmação do diagnóstico e obtenção de um resultado quantitativo que permitirá monitorizar a evolução da doença (Steiner, 2011).

Um estudo recente de Herrmann (2012) avaliou o grau de concordância dos resultados obtidos pelo Spec fPL[®] e pelo SNAP fPL[®], obtendo 98% quando o Spec fPL[®] era ≤ 3,5 µg/L e 90% quando o Spec fPL[®] era ≥ 5,4 µg/L, demonstrando que a combinação dos 2 testes é uma mais valia no diagnóstico de pancreatite.

Em estudos iniciais num grupo de gatos com pancreatite induzida, as concentrações séricas de PLI e TLI estavam inicialmente aumentadas, mas a concentração sérica de PLI manteve-se elevada durante mais tempo, sugerindo que a concentração desta enzima é muito mais sensível (Steiner, 2011). Num outro estudo em indivíduos com pancreatite espontânea moderada a grave (determinada por análise histopatológica), a concentração sérica de PLI foi muito mais sensível (100%) do que a concentração sérica de TLI (28%) e a ecografia abdominal (80%), e para a pancreatite ligeira/crónica a sensibilidade do PLI foi de 54%, com uma sensibilidade global de 67%. Desta forma, considerando a sensibilidade global do PLIf (67%), TLIf (28-33%) e da ecografia abdominal (11-67%), a determinação da concentração de PLIf parece ser a técnica mais sensível para o diagnóstico de pancreatite felina. No mesmo estudo, o PLIf mostrou ter uma especificidade superior (91%) à da ecografia abdominal (73%) (Forman et al., 2004).

Figura 7- Comparação entre os resultados do SNAP fPL® e as concentrações do Spec® fPL.
(Adaptado de IDEXX, 2011)



A lipase pancreática é estável por 21 dias a temperaturas entre os -80 °C a 24 °C, não é afetada pelo tratamento prolongado com corticosteróides no cão ou pela gordura da dieta, apesar de existir um ligeiro aumento do PLIc depois de uma refeição, sendo que deve ser avaliada em animais em jejum e é recomendado realizar-se a análise antes da recolha de amostras histológicas (Dossin, 2011).

No estudo de Forcada et al. (2008) realizado em gatos com diabetes mellitus, documentou-se que estes doentes tinham um PLI mais elevado, mas como a não confirmação da inflamação pancreática por outro exame de diagnóstico foi uma das maiores limitações desta investigação, mantêm-se a dúvida se o próprio estado diabético destes indivíduos afeta ou não o metabolismo do PLI (Forcada et al., 2008; Scherk, 2010) e a insuficiência renal induzida, assim como a administração de corticosteróides mostraram ter poucos efeitos na concentração sérica de PLI (Steiner, 2011). Em outra investigação em gatos com IBD, 9 dos 23 gatos tinham o PLIf (RIA) acima do cut off para o diagnóstico de pancreatite e baixas concentrações de cobalamina e albumina, quando comparados com gatos saudáveis, mas não houve correlação entre o aumento do PLIf e um mau prognóstico, como se verifica no cão (Dossin, 2011).

Gatos com pancreatite crónica ligeira a moderada podem apresentar resultados falsos negativos de PLIf, devido aos baixos níveis de libertação da enzima (Zoran, 2012), enquanto que outras doenças pancreáticas (neoplasias, abscessos, pseudoquistos) podem estar associadas com valores de PLI aumentados, devido à inflamação pancreática originada nesses processos (Xenoulis & Steiner, 2012).

7.5.2.1.5- Imunorreatividade do tripsinóide sérico semelhante à tripsina felina (TLIf)

A técnica de imunorreatividade tipo tripsina é espécie específica e é considerado o diagnóstico de eleição para a IPE (Steiner, 2012).

Em gatos com sinais de pancreatite, o TLIf mostrou estar pouco relacionado com o diagnóstico histopatológico da doença, com uma sensibilidade de cerca de 28% e especificidade de 75% (IDEXX, 2011), e um valor muito similar à sensibilidade TLIf para o diagnóstico de pancreatite canina (Steiner, 2003). Gatos com pancreatite aguda fatal apresentam frequentemente valores normais (Hernandez et al., 2010; Simpson, 2012) e com a forma crónica ou ligeira, a secreção pancreática pode não ser suficiente para permitir a deteção por esta técnica (Zoran, 2012). Num estudo, 13 dos 20 gatos com insuficiência renal experimental tinham um valor de TLIf aumentado (Dossin, 2011), assim como indivíduos com outras doenças gastrointestinais (IBD ou linfoma gastrointestinal) (Xenoulis & Steiner, 2012).

Deste modo, podemos concluir que o TLI não é um teste sensível pela rápida eliminação do tripsinogénio da corrente sanguínea, mas é bastante específico se o doente não tiver nenhuma doença subjacente como a insuficiência renal (Dossin, 2011), e é clinicamente mais vantajoso no gato, uma vez que nestes doentes os sinais clínicos são menos específicos e outras técnicas de diagnóstico, como a amilase e lipase não são normalmente determinadas (Steiner, 2003).

Assim, a concentração de TLIf deve ser avaliada em conjunto com outras técnicas de diagnóstico de pancreatite felina (Steiner, 2003), particularmente com a concentração da PLIf em gatos com sinais clínicos gastrointestinais persistentes, uma vez que a pancreatite crónica pode resultar numa IPE, e apesar de não ser esperado podemos ter valores aumentados de PLI e simultaneamente valores diminuídos de TLI, visto que a lipase pancreática se mantém durante mais tempo na corrente sanguínea do que o tripsinogénio, e apenas com a determinação da primeira se obtém um diagnóstico incompleto (Leal et al., 2010; Zoran, 2012).

7.5.2.1.6- Atividade sérica da lipase e amilase

As concentrações séricas de amilase e lipase têm sido utilizadas por várias décadas como indicadores de inflamação pancreática no Homem e no cão, apesar de ambas serem pouco sensíveis e específicas no diagnóstico de pancreatite (Simpson, 2012), visto que estas enzimas são produzidas em muitos tecidos e indivíduos com outras doenças não pancreáticas (doença renal, doença hepática e doenças neoplásicas) e com uma terapêutica corticosteróide, têm os níveis de lipase e amilase aumentados e diminuídos, respetivamente (Steiner, 2003). Para além disso, outras doenças comuns nestes indivíduos, como a insuficiência renal podem aumentar os níveis de ambas as enzimas (Zini et al., 2010), e

deste modo a determinação da atividade destas, não traz qualquer vantagem clínica no diagnóstico de pancreatite felina (IDEXX, 2011).

No gato com pancreatite experimental existe um aumento significativo da concentração de lipase, mas este não se verifica na pancreatite espontânea. Por outro lado a concentração de amilase na pancreatite induzida encontra-se diminuída (Dossin, 2011) e na pancreatite espontânea está normal (Xenoulis & Steiner, 2012).

No estudo feito por Zini et al. (2010) apenas a amilase é afetada pela hiperglicémia induzida nessa investigação, enquanto que o PLIf, TLIf e a lipase não sofrem alterações, sugerindo que um baixo valor de amilase não pode ser considerado como um marcador específico para o diagnóstico de pancreatite em gatos diabéticos.

7.5.2.1.7- Outros exames complementares

Diversos marcadores de diagnóstico têm sido desenvolvidos e estudados, mas nenhum é atualmente recomendado no diagnóstico de pancreatite, porque ou ainda não foram suficientemente avaliados, ou têm uma baixa sensibilidade e especificidade, não estando disponíveis de forma rotineira (Xenoulis & Steiner, 2012). Estes exames serão brevemente discutidos.

7.5.2.1.7.1- Avaliação da amilase e lipase no líquido abdominal

As concentrações de amilase e lipase no fluido livre abdominal têm sido determinadas no cão e quando estão elevadas (quando comparada com a sua concentração sanguínea) podem ser úteis na diferenciação da pancreatite de outras causas de abdómen agudo, como o trauma abdominal, a neoplasia, a perfuração intestinal, entre outras (Dossin, 2011; Simpson, 2012).

7.5.2.1.7.2- Dosagem do péptido ativador do tripsinogénio (PAT)

Quando o tripsinogénio é ativado para tripsina, um pequeno péptido (PAT) é separado da molécula do tripsinogénio. Em condições normais a ativação do tripsinogénio ocorre no intestino delgado e o PAT não é absorvido, sendo que nenhuma ou apenas uma pequena concentração é encontrada na circulação sanguínea. Nos indivíduos com pancreatite, a ativação ocorre prematuramente nas células acinares, o PAT é libertado para o espaço vascular e eliminado pelo rim (Dossin, 2011).

A concentração urinária de TAP e o rácio TAP/creatinina urinária não demonstrou diferenças significativas entre gatos com pancreatite e gatos saudáveis, mas a concentração sanguínea de TAP estava significativamente aumentada. A última, apesar de ser mais sensível, possui

uma menor especificidade do que o TLIf [cerca de 20% de falsos positivos (FP)], e como é um péptido lábil nas amostras, caro e não está amplamente disponível, faz com que esta determinação não tenha vantagens em relação ao TLIf no diagnóstico de pancreatite felina (Allen, Steiner, Broussard, Mansfield, Williams, & Jones, 2006).

7.5.2.1.7.3- Dosagem dos complexos séricos de tripsina inibidor α 1-proteinase e tripsina α -macroglobulina

Nos animais saudáveis apenas pequenas concentrações dos complexos séricos de tripsina inibidor α 1-proteinase e tripsina α -macroglobulina podem ser detetados no plasma, mas em elevadas concentrações podem ser relacionados com o diagnóstico e com a gravidade da doença. No entanto a determinação dos complexos tripsina e inibidores das proteinases séricas, não se mostrou útil no diagnóstico de pancreatite canina espontânea e os ensaios para as suas determinações no gato não estão disponíveis de forma rotineira (Steiner, 2003). Com o teste validado para o cão, apenas 7 dos 22 cães com pancreatite apresentavam um resultado acima do intervalo de referência (Dossin, 2011).

7.5.2.1.7.4- Amilóide A Sérica

A glicoproteína amilóide A sérica (AAS) faz parte de um conjunto de proteínas denominadas proteínas de fase aguda (PFA), que está envolvido na resposta inflamatória não específica que ocorre pouco tempo depois da lesão dos tecidos, por processos infecciosos, imunológicos, neoplásicos, traumáticos, entre outros, como parte da resposta inata do sistema imunológico (Cray et al., 2009). A maior parte destas proteínas são sintetizadas principalmente pelos hepatócitos após estimulação pelas citocinas pró-inflamatórias (IL-1; IL-6 e TNF- α) e libertadas na corrente sanguínea, com a finalidade de prevenir a infeção, regular a resposta imunitária e a inflamação, assim como a reparação e recuperação dos tecidos lesados. As PFA são classificadas consoante a magnitude da resposta ao estímulo, sendo que no gato a AAS e a α 1-ácido glicoproteína (AGP) são as que têm maior expressão, aumentando a sua concentração em poucas horas, com um pico situado entre a 24 e as 48 horas após o início da inflamação. Assim que o estímulo é eliminado, a concentração das PFA é a primeira a diminuir de forma acentuada, quando comparada com os outros indicadores inflamatórios da doença (Cerón, Eckersall, & Martínez-Subiela, 2005; Paltrinieri, 2008).

A AAS é a maior proteína de fase aguda no gato e a determinação da sua concentração tem sido envolvida no diagnóstico, na resposta ao tratamento e nos episódios de exacerbação da pancreatite felina, tirando partido da rápida produção das PFA no início da inflamação (Cray et al., 2009). Na pancreatite, esta glicoproteína contribui para a ativação e quimiotaxia

de polimorfonucleares, monócitos, linfócitos T e para a libertação de mais mediadores inflamatórios, constituindo um indicador da gravidade da doença nas primeiras 24 horas de inflamação (Mofleh, 2008).

Em um gato com pancreatite observou-se que a concentração da glicoproteína estava aumentada no início dos sinais clínicos e diminuiu gradualmente com o tratamento, em contraste com a concentração de TLI e o número de leucócitos que estava dentro dos valores normais. Com a melhoria do estado clínico após 5 dias do início de tratamento, a AAS retomou os valores de referência, enquanto que os leucócitos começaram a aumentar, evidenciando a elevada sensibilidade das PFA comparativamente ao painel leucocitário no início da inflamação e nos períodos de exacerbação da doença (Cerón et al., 2005; Tamamoto, Ohno, Ohmi, Seki, & Tsujimoto, 2009). Outro estudo do mesmo autor (Tamamoto, 2008) documentou que o ensaio imunoradiométrico humano para a determinação da concentração AAS humana, tem aplicabilidade na determinação das concentrações de AAS felina, e juntamente com a contagem leucocitária podem constituir exames de rotina, como marcadores da inflamação (Tamamoto, Ohno, Ohmi, Goto-Koshino, & Tsujimoto, 2008). No entanto apesar de possibilitarem a deteção da inflamação sub-clínica, mesmo quando os valores hematológicos não estão alterados, é necessário fazer uma interpretação cuidadosa do aumento da concentração das PFA, visto que estas podem estar elevadas em muitos processos inflamatórios (Cerón et al., 2005).

São necessários mais estudos sobre a aplicabilidade das proteínas de fase aguda (PFA) na avaliação do carácter inflamatório da doença, de forma a que o diagnóstico definitivo não seja determinado por uma técnica que necessite o uso de anestesia, uma vez os diferentes tempos de semi-vida de cada PFA no gato e os locais onde cada uma é sintetizada, poderá permitir a associação à forma crónica ou aguda da doença. Para isso, para além da determinação da AAS (que tem um tempo de semi vida de 1-2 horas em ratos), devem ser avaliados os níveis de AGP (com um tempo de semi vida 1-2 dias em ratos, também é produzida pelos leucócitos e pode ser detetada nas suas membranas plasmáticas destes durante a inflamação), para se poder interpretar os diferentes comportamentos que permitirão classificar o carácter inflamatório da doença (Tamamoto, Ohno, Ohmi, Goto-Koshino, & Tsujimoto, 2008; Paltrinieri, Marchini, & Gelain, 2012).

7.5.2.1.7.5- Elastase

A elastase pancreática sintetizada nas células acinares é libertada para a corrente sanguínea quando existe inflamação pancreática ativa e perpetua o processo inflamatório, ao contribuir para a lesão tecidual mediada pelos neutrófilos (Mansfield, Watson, & Jones, 2011).

A investigação desenvolvida recentemente para avaliar o seu valor no diagnóstico de pancreatite canina, concluíram que a sensibilidade desta técnica se situa entre 61,4% e 78,3%, com uma especificidade de 91,7%, a enzima é a menos afetada pela função renal, e tem um maior valor no diagnóstico de pancreatite aguda grave do que nas formas mais ligeiras da doença (Mansfield, Watson, & Jones, 2011).

7.5.2.2- Avaliação por imagem

O pâncreas do gato é um dos órgãos mais difíceis de avaliar (O'Brien, 2005), uma vez que a sua posição peritoneal e o fato de estar dentro do mesoduodeno, torna a sua localização um pouco variável, constituindo um dos maiores desafios na Imagiologia Veterinária (Head et al., 2003).

7.5.2.2.1- Radiografia

A sensibilidade da radiografia abdominal é baixa para o diagnóstico de pancreatite felina, principalmente para a forma crónica da doença (Rutgers & Biourge, 2009), visto que muitos gatos não apresentam alterações radiográficas consideráveis e a utilidade deste exame reside apenas na capacidade de eliminar outras doenças que podem ter sinais clínicos semelhantes (Willard, 2010).

Quando presentes, as alterações radiográficas na pancreatite aguda podem incluir a perda de contraste e de detalhe no abdómen cranial, aumento da opacidade, e em certos casos pode evidenciar a presença de uma massa (Ruau, 2003), com o aumento do ângulo entre o antro pilórico e o duodeno proximal (Marks, 2009). Pode observar-se uma transposição dos órgãos abdominais, com a deslocação ventral e/ou para a direita do duodeno (Hernandez et al., 2010), do estômago para a esquerda e do cólon transversal caudalmente (Willard, 2010). O duodeno pode aparecer dilatado (por gás ou fluido), com evidências de hipomotilidade, e em gatos com lipidose hepática concomitante verifica-se muitas vezes hepatomegália (Rutgers & Biourge, 2009).

A radiografia torácica geralmente está normal, apesar da efusão pleural, do edema e da pneumonia poderem ser detetados num pequeno número de casos mais graves (Simpson, 2006). A presença de efusão pleural é um indicador do prognóstico muito útil no Homem, mas nunca foi avaliado nos gatos (Steiner, 2003). A elevada taxa de tromboembolismo pulmonar associada à pancreatite felina pode explicar algumas alterações na imagem radiográfica torácica (Hernandez et al., 2010).

7.5.2.2- Ecografia

A ecografia é mais específica que a radiografia abdominal (Steiner, 2003) e as alterações no gato tendem a ser mais pronunciadas no corpo e no lobo esquerdo do pâncreas (Penninck, 2009).

O pâncreas na pancreatite aguda pode estar aumentado, irregular, hipocogénico e ocasionalmente pode observar-se um efeito de massa. A hiperecogenicidade da gordura peripancreática é indicativa de esteatite, necrose e efusão abdominal focal. Outras alterações incluem o aumento da espessura da parede gástrica e intestinal, a distensão intestinal por fluido/gás, a hipomotilidade intestinal e os sinais ecográficos de obstrução biliar extrahepática (como a dilatação da vesícula biliar, do ducto pancreático e/ou do ducto biliar comum). Na forma crónica, o órgão pode encontrar-se com um tamanho normal ou diminuído, com uma ecogenicidade mista variável (normo, hipo ou hiperecogénico devido à presença de fibrose), uma textura nodular, e com sombra acústica devido à mineralização e/ou alargamento irregular dos ductos pancreáticos (Forman, 2012; Hecht & Henry, 2007; Gaschen, 2008; Steiner, 2008a).

É necessário ter em conta que as alterações ecográficas de várias doenças pancreáticas exócrinas sobrepõem-se e alterações associadas à idade podem simular características dessas doenças (aumento do ducto pancreático) (Hecht & Henry, 2007), por outro lado estas podem não causar alterações ecográficas observáveis (Simpson, 2012). Num estudo realizado por Hecht et al. (2006) concluiu-se que existe uma associação significativa entre a largura do ducto pancreático e a idade, mas não houve relação entre a largura do ducto e doença pancreática clinicamente relevante. Para além disso, os parâmetros para o diagnóstico de pancreatite felina ainda não foram determinados (Gaschen, 2008) e os pseudoquistos, nódulos pancreáticos e a dilatação do ducto pancreático podem sugerir uma recente, mas inativa pancreatite no momento do diagnóstico sendo que os sinais clínicos apresentados são o resultado de doenças não pancreáticas (Forman, 2012).

A sensibilidade deste exame varia entre 24% a 67%, com especificidade de 73% (IDEXX, 2011) estando dependente da interpretação do clínico, das limitações (como o excesso de gás no trato gastrointestinal e a obesidade), do equipamento e da colaboração do doente, visto que a dor associada à pancreatite pode mesmo exigir analgesia e sedação para a realização do exame (Gaschen, 2008). Um estudo recente (McLaughlin, 2012) verificou uma sensibilidade de 51,9%, em gatos com resultado positivo para o PLIf, demonstrando que a ecografia como único método de diagnóstico de pancreatite, não é fiável no gato. Em contrapartida, a realização deste exame permite a deteção de doenças não pancreáticas, a triagem de causas de pancreatite, a obtenção de amostras citológicas por aspiração com agulha fina (Forman, 2012), a obtenção de amostras histopatológicas, a monitorização da resposta ao tratamento (Hecht & Henry, 2007) e a gestão das complicações da pancreatite (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008).

A ecoendoscopia via transgástrica permite uma visualização total do pâncreas (Gaschen, 2008) e quando comparada com a via transabdominal permite uma avaliação mais pormenorizada do lobo direito, das margens e do parênquima do órgão (Schweighauser et al., 2009), mas não forneceu nenhum benefício adicional para o diagnóstico (Forman, 2012), a não ser quando a ecografia transabdominal está limitada pela obesidade, pelo gás intestinal e/ou pela hiperecogenicidade mesentérica (Schweighauser et al., 2009; Scherk, 2010).

Em investigações recentes avaliou-se a vascularização, o volume sanguíneo normal do pâncreas felino e os padrões de lesão vascular em gatos com doença pancreática através da utilização da ecografia com contraste e com doppler, que evidenciou um aumento da vascularização e volume sanguíneo nos doentes pancreáticos quando comparados com os indivíduos normais, destacando o futuro potencial destes meios de diagnósticos para a deteção de pancreatite e a diferenciação de processos neoplásicos de outras doenças benignas, uma vez que estas alterações correspondem a um sinal inicial de inflamação ou neoplasia em doentes que ainda possuem uma ecografia abdominal normal (Rademacher et al., 2008; Rademacher, Gaschen, Royal, Kearney, & Gaschen, 2011).

7.5.2.2.3- Tomografia computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada abdominal é um exame de diagnóstico de rotina para a pancreatite Humana (Steiner, 2008a), com uma elevada sensibilidade (92%) e que permite diferenciar a forma aguda da crónica, a gravidade e extensão da inflamação e dos processos neoplásicos, assim como planear procedimentos cirúrgicos (Spillmann, 2008).

No entanto, num estudo em gatos com suspeita de pancreatite a tomografia computadorizada revelou uma sensibilidade inferior (<20%) para o diagnóstico quando comparada com a utilização da ecografia abdominal em combinação com a determinação do PLIf (Forman et al., 2004; Rademacher et al., 2008). Porém, a cintigrafia utilizando granulócitos como radioisótopos mostrou ter bons resultados e pode constituir uma alternativa futura ao diagnóstico (Head et al., 2003).

Tabela 3- Testes não invasivos para o diagnóstico de pancreatite felina. (Adaptado de Forman, 2012)

Teste	Sensibilidade	Valor preditivo negativo	Especificidade	Valor preditivo positivo
Ecografia abdominal	24-67%	57%	73%	80%
Tomografia computadorizada	20%	Sem utilidade	Sem utilidade	Sem utilidade
TLI*	28%	41%	75%	71%
PLI*	67%	62%	91%	92%
Spec fPL [®] ^	79,4%	87%	79,7%	69%
*N = 29 (21 doentes e 8 saudáveis); ^N= 182 (141 doentes e 41 saudáveis).				

7.5.3- Exploração abdominal

7.5.3.1- Histopatologia

A biópsia é considerada o exame complementar que permite o diagnóstico definitivo de pancreatite (Steiner, 2008a) e simultaneamente a recolha de amostras hepáticas e intestinais, de forma a avaliar possíveis doenças concomitantes geralmente associadas (Xenoulis & Steiner, 2009).

Em casos de pancreatite focal, as lesões podem não ser detetadas na inspeção visual e histopatológica (Zoran, 2012), pelo que após a colheita das amostras por laparotomia exploratória ou laparoscopia (Hernandez et al., 2010) a ausência de evidências histopatológicas na amostra, não elimina o diagnóstico de pancreatite focal ou crónica (Zoran, 2012). Esta limitação faz com que a recolha da amostra por laparoscopia esteja associada a uma taxa de sucesso ainda mais baixa, uma vez que a totalidade do órgão não é visualizada (Steiner, 2003).

A biópsia pancreática por si não está associada a muitas complicações, mas os indivíduos com pancreatite, principalmente com a forma aguda da doença ou com complicações (CID; insuficiência renal; doença cardiopulmonar) são fracos candidatos para a anestesia e para a manipulação cirúrgica, para além disso a intervenção é dispendiosa e o grau e o tipo de inflamação pancreática que se correlacionam com os sinais clínicos ainda não foram estabelecidos de forma definitiva, o que faz com que este exame apenas seja realizado em indivíduos criteriosamente selecionados (Steiner, 2008a; Cosford et al., 2010; Forman, 2012;). Assim, em certos casos a melhor abordagem é a citologia pancreática ecoguiada,

mas como no exame anterior, a ausência de células inflamatórias no aspirado pancreático não exclui o diagnóstico de pancreatite (Steiner, 2011).

7.6- Indicadores do prognóstico

A estratificação dos indicadores do prognóstico da pancreatite é muito útil, no sentido que nos permite orientar a terapêutica médica e nutricional. De uma forma geral, a pancreatite grave requer um tratamento agressivo e tem um prognóstico mais reservado, enquanto que a pancreatite ligeira responde rapidamente a uma terapêutica sintomática (Simpson, 2006).

Assim, a presença de choque e alterações como oligúria, azotémia, icterícia, aumento significativo da atividade sérica das transaminases, hipocalcémia, hipoglicémia, hipoproteinémia, acidose, leucocitose, decréscimo no hematócrito, trombocitopénia e CID, devem ser considerados indicadores de um prognóstico reservado (Hernandez et al., 2010; Simpson, 2012).

Como indicadores sistémicos da inflamação temos as concentrações das principais citocinas pró-inflamatórias como, o TNF- α , a IL-6, e das PFA (Cerón, Eckersall, & Martínez-Subiela, 2005; Simpson, 2012). A determinação da concentração da substância amilóide A tem-se revelado um bom indicador da resposta ao tratamento, assim como da recorrência da doença (Scherk, 2010).

7.7- Tratamento médico

O tratamento médico para gatos com pancreatite é na maioria das vezes de suporte e sintomático, uma vez que a causa da doença raramente é identificada (Marks, 2009) e inicia-se antes da confirmação do diagnóstico, com base nos sinais clínicos e alterações laboratoriais apresentadas (Galvão et al., 2012). Como aproximadamente 2/3 dos gatos têm pancreatite crónica, as recomendações para o tratamento são ainda menos claras e a presença simultânea de doenças concomitantes constitui um ponto crítico no êxito da terapêutica (IDEXX, 2011a).

A terapêutica visa essencialmente a manutenção ou restabelecimento da perfusão adequada dos tecidos, a limitação da translocação bacteriana, a inibição dos mediadores inflamatórios e das enzimas digestivas (Simpson, 2012), o controlo do vômito e da dor, assim como das complicações e/ou doenças concomitantes (Rutgers & Biourge, 2009).

Apesar de 90% das pancreatites serem idiopáticas, deve ser feita uma história clínica cuidada, de forma a que sempre que possível a causa ou fator de risco possa ser eliminado (Steiner, 2008b). Assim, deve evitar-se a administração de fármacos desnecessários, considerar-se o tratamento parasitário (especialmente nas áreas onde os parasitas são mais prevalentes) (Rutgers & Biourge, 2009), avaliar-se a presença de doenças inflamatórias concomitantes (IBD, colangite) e/ou agentes infecciosos (Xenoulis & Steiner, 2008).

7.7.1- Fluidoterapia

A fluidoterapia por via endovenosa deve ser imediatamente iniciada, de forma a garantir uma perfusão sanguínea adequada, sendo o tipo e a taxa de administração ajustados individualmente com base nas medições de pH e eletrólitos de modo a garantir o equilíbrio ácido-base e eletrolítico adequado (Steiner, 2008b).

A desidratação e a hipovolémia devem ser corrigidas nas primeiras 12-24 horas, com solução de Lactato de Ringer (LR) ou NaCl (0,9%) (Simpson, 2012), tendo também em conta as necessidades de manutenção e perdas por vômito, diarreia e efusões peritoneais ou pleurais (IDEXX, 2011a). Sempre que necessário, deverão ser administrados suplementos de glucose e/ou potássio (Rutgers & Biourge, 2009).

Em casos de pancreatite aguda grave podem ser utilizadas outras estratégias terapêuticas, como os colóides (Dextrano 70 ou Hetastarch, 10-20 mL/kg/dia, IV), que aumentam a pressão oncótica e melhoram a perfusão pancreática em doentes com hipoalbuminemia ou choque (Simpson, 2006; Marks S. , 2007). Quando existem evidências de coagulopatias ou CID (IDEXX, 2011a) pode ser administrado plasma fresco congelado (20 ml/kg, IV) (Marks S. , 2007) ou o sangue total fresco (Steiner, 2008b), uma vez que estes para além de atuarem como colóides, contêm inibidores das proteinases, albumina (Steiner, 2011a), fatores de coagulação e anti-trombina III (Willard, 2010). A importância do plasma fresco congelado em fornecer inibidores das proteinases e albumina é controversa (Zoran, 2006) e um estudo retrospectivo mostrou poucas vantagens no seu uso, assim como uma maior mortalidade em cães com pancreatite aguda (Galvão et al., 2012). A terapêutica com vitamina K pode ser benéfica para o doente que apresenta os valores de tempo de protrombina significativamente maiores do que os do tempo de tromboplastina parcial ativada (Steiner & Rozanski, 2006).

7.7.2- Analgesia

Apesar da dor abdominal não ser identificada tão facilmente como nos cães, deve ser assumido que está presente em todos os gatos com pancreatite e que estes doentes beneficiam de uma terapêutica analgésica (Steiner, 2011a), sendo assim é recomendado o uso de opióides, como por exemplo: o protocolo de fentanilo em sistema transdérmico (adesivo de 25 µg/hr, a cada 3 dias) que garante uma analgesia de 72 horas, em simultâneo com buprenorfina (0,005-0,01 mg/kg, SC ou IV) no momento de colocação do adesivo, que assegura o controlo da dor nas primeiras 6 horas até que os níveis sanguíneos de fentanilo se encontram adequados (Marks S. , 2007; Hernandez et al., 2010; IDEXX, 2011a). Outros analgésicos como a meperidina (3-5 mg/kg, IM ou SC, a cada 2-4 horas), o butorfanol (0,2-0,4 mg/kg, SC, a cada 6 horas) e a oximorfina (0,05-0,1 mg/kg, SC ou IM, a cada 1-3 horas) também podem ser administrados em doentes hospitalizados (Marks, 2007; Steiner, 2008b;

Washabau, 2010). A morfina deve ser evitada, devido à produção de espasmos do ducto pancreático e esfíncter de Oddi (Zoran 2012).

Os gatos com dor abdominal intensa podem beneficiar de lidocaína (20 µg/kg por minuto, IV) ou quetamina (2-20 µg/kg por minuto, IV ou 0,1-1,2 mg/kg a cada 1 hora, IV), em infusão contínua (CRI) combinados com outros opióides (Marks S. , 2007), ou da administração intra-abdominal ou intra-torácica de lidocaína (1,5 mg/kg) e/ou bupivacaína (1,5 mg/kg), até que os analgésicos sistémicos tenham efeito (Steiner & Rozanski, 2006; Twedt, 2008). Para além disso, a infusão contínua de baixas doses de lidocaína, tem a vantagem de induzir a atividade pró-cinética duodenal (Zoran, 2012).

Na forma crónica o controlo da dor também é importante para o indivíduo, e o sistema transdérmico de fentanilo, assim como a buprenorfina, o butorfanol (0,5-1 mg/kg, PO, a cada 6-8 horas) ou o tramadol (4 mg/kg, PO, BID) por via oral, são boas opções para o tratamento de gatos que não se encontrem hospitalizados (Xenoulis & Steiner, 2009; IDEXX, 2011a). A suplementação com enzimas pancreáticas no Homem com pancreatite crónica parece diminuir a dor abdominal associada, por um mecanismo de inibição da secreção das enzimas pancreáticas endógenas, mas se o doente não tem IPE, parece que não existem vantagens na sua administração (Marks S. , 2007). A acupuntura também pode ajudar no controlo da dor crónica e no reforço da função imunitária (Whittemore & Campbell, 2005).

Um estudo recente de Ceppa et al. (2011) verificou que a tripsina, e as suas isoformas menores resistentes à degradação por inibidores endógenos, contribuem para a dor abdominal verificada na pancreatite e os seus inibidores específicos, como por exemplo o melagatrano, podem ser novas terapêuticas para o controlo da dor associada à doença.

7.7.3- Anti-eméticos

O vómito é um sinal clínico que pode estar ausente ou intermitente nos gatos, mas para alguns autores mesmo que o doente não o apresente, a terapêutica com anti-eméticos deve ser considerada, (uma vez que a náusea está sempre presente) (IDEXX, 2011a), enquanto que para outros só deve ser iniciada se o vómito é persistente e severo (Marks S. , 2007). As doses devem ser ajustadas, visto que estes fármacos sofrem metabolização hepática e as taxas de excreção nestes doentes podem estar alteradas (Scherk, 2010).

A metoclopramida é um antagonista dopaminérgico que inibe os recetores da dopamina no SNC na zona de disparo do quimiorreceptor (ZQD) (IDEXX, 2011a), com atividade pró-cinética gástrica e intestinal (Zoran, 2006), é muito utilizada na prática clínica (Steiner, 2011a), apesar do gato possuir poucos recetores dopaminérgicos (IDEXX, 2011a) e de este fármaco ter efeitos na perfusão esplénica (Steiner, 2011a). Este anti-emético é mais eficaz quando administrado em CRI (1-2 mg/kg, IV, durante 24 horas) e pode ser combinado com um derivado fenotiazínico, como a clorpromazina (0,5 mg/kg, SC ou IV, a cada 6-8 horas)

(Marks S. , 2007), tendo em conta que este derivado tem efeitos hipotensivos (Wortinger, 2009).

Quando o vômito não é controlado com os fármacos anteriores, recorre-se aos antagonistas dos recetores da serotonina, como o dolasetron (0,5-1 mg/kg, SC ou IV, a cada 8-12 horas) (Marks S. , 2007) e o ondasetron (0,1-1 mg/kg, SC ou IV, a cada 12-24 horas) (Washabau, 2010), visto que são anti-eméticos mais eficazes para gatos, ou ao citrato de maropitant (0,5-1 mg/kg, SC, SID) que apesar do seu uso só estar licenciado em cães, é um potente antagonista dos recetores da neurocinina 1 (NK₁) que bloqueia a ação farmacológica da substância P no SNC, e que possui bons resultados quando administrado em metade da dose determinada para os cães (IDEXX, 2011a; Zoran, 2012).

7.7.4- Anti-inflamatórios

Apesar de não serem um agente causal de pancreatite em gatos (Steiner, 2006a), não é frequente a administração de anti-inflamatórios não esteróides em doentes com pancreatite, devido aos efeitos secundários renais e gastrointestinais, especialmente em indivíduos hipovolémicos (Zoran, 2006), apesar de em alguns gatos com pancreatite crónica e/ou doenças concomitantes esta terapêutica possa ser eficaz.

Por vezes, os corticosteróides são administrados em casos de pancreatite aguda, com o intuito de estabilizar as membranas lisosomais, mas apesar de não serem observados efeitos adversos (Marks, 2009; Noort, 2010), muitos autores acreditam que estes só devem ser administrados quando o doente está em choque cardiovascular (Steiner, 2006a).

Nas últimas duas décadas a pancreatite auto-imune tem sido descrita em Humanos, sabendo-se que responde favoravelmente à terapêutica com corticosteróides (Webster, 2012). Recentemente vários clínicos começaram a tratar os doentes pancreáticos felinos crónicos com estes fármacos e concluíram que numa percentagem de casos, esta estratégia é favorável (Steiner, 2011a), a não ser que já se encontrem numa fase terminal da doença, onde a fibrose se sobrepõe à inflamação (Little, 2011) e podendo neste caso causar diabetes mellitus (Zoran, 2012). A reavaliação deve ser feita 10 dias após o início da terapêutica corticosteróide e só deve ser continuada se existem melhorias dos sinais clínicos ou as concentrações de PLIf estão mais baixas (Xenoulis & Steiner, 2009).

Como as doenças concomitantes também são frequentes nestes indivíduos, estes podem beneficiar do tratamento com prednisona, prednisolona e dexametasona em doses anti-inflamatórias (2,5 mg/ por gato, BID) (Marks S. , 2007; IDEXX, 2011a). A budesonida é um análogo dos glucocorticóides que possui uma atividade anti-inflamatória muito elevada no lúmen intestinal e têm efeitos sistémicos mínimos, que pode ser útil nestes doentes (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008).

7.7.5- Antibióticos

A administração de antibióticos é controversa e para alguns autores deve ser evitada, visto que em contraste com a pancreatite humana, a pancreatite felina é na maioria das vezes uma doença estéril e as complicações infecciosas são raras (Steiner, 2008b). Para além disso, um estudo no Homem documentou que o uso de antibióticos profiláticos aumenta o risco de necrose pancreática e conseqüentemente a infeção (Bai, Gao, Zou, & Li, 2008). Assim, para determinados autores esta terapêutica apenas está indicada quando complicações infecciosas são identificadas (por exemplo: sepsis, peritonite bacteriana, infeções do trato urinário e colangiohepatite supurativa) (IDEXX, 2011a) ou suspeitadas (por exemplo: neutrófilos tóxicos, febre persistente, melena) (Xenoulis & Steiner, 2009).

Outros autores defendem a utilização de antibióticos profiláticos de largo espectro (amoxicilina; fluoroquinolona), uma vez que a necrose e a inflamação predispõem à translocação bacteriana colónica e à colonização do pâncreas, hipótese esta que já foi demonstrada em alguns estudos em gatos com pancreatite (Hernandez et al., 2010), sendo a *Escherichia coli* e outros coliformes os principais agentes patogénicos (Washabau, 2010), contudo a frequência de translocação ainda não foi determinada. A administração destes antibióticos de largo espectro também é vantajosa para doentes em choque, com febre, diabetes mellitus ou evidência de degradação da barreira gastrointestinal (Hernandez et al., 2010; Simpson, 2012).

A escolha do antibiótico deve ser baseada no teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA), mas a enrofloxacina (2,5 mg/kg, IV, BID), a cefotaxima [25-50 mg/kg, IV, 3 vezes ao dia (TID)] ou a ampicilina (10-20 mg/kg, IV, SC ou IM, a cada 6-8 horas), são boas opções, visto que têm uma boa penetração pancreática (Marks, 2007; Xenoulis & Steiner, 2008). É necessário ter em conta que uma antibioterapia inadequada pode aumentar a anorexia, o vômito, a salivação e a náusea (Marks, 2007).

7.7.6- Antiácidos

Apesar de não serem administrados de forma rotineira, os antagonistas dos recetores H₂ [ranitidina (1-2 mg/kg, SC ou IV, BID) e famotidina (0,5 mg/kg, IV, SID)] ou um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazol [0,5-1 mg/kg, per os (PO), SID] (Scherk, 2010; IDEXX, 2011a), podem ser recomendados em pacientes com pancreatite aguda onde a viabilidade da mucosa gástrica está comprometida (Marks S. , 2007). Para além disso, estes fármacos reduzem a produção de ácido gástrico, e desta forma existe uma menor secreção de bicarbonato durante a fase intestinal da estimulação pancreática, mas este efeito ainda não foi comprovado em gatos (Noort, 2010).

A ranitidina parece ser a mais vantajosa, uma vez que a sua atividade pró-cinética favorece os doentes com íleo paralítico ou com esvaziamento gástrico retardado, em associação com a pancreatite e peritonite focal (Marks S. , 2007).

7.7.7- Antioxidantes

Os antioxidantes como a vitamina C e E, a silibina, o S-adenosilmetionina (S-AMe) podem ser prescritos nestes doentes (IDEXX, 2011a), mas não existem dados sobre os efeitos dos antioxidantes no tratamento da pancreatite felina (Rutgers & Biourge, 2009).

A administração de superóxido dismutase num estudo recente em cães com pancreatite crónica subclínica mostrou-se vantajosa, sendo que são necessários mais estudos para confirmar se estes resultados se verificam na forma mais grave da doença, assim como nos doentes felinos (Steiner, 2011a).

7.7.8- Ácidos gordos

A suplementação com ácidos gordos polinsaturados $\Omega 3$ foi benéfica no tratamento de pancreatite espontânea no Homem, baseada no curto período de hospitalização e alimentação por via jejunal, mas o seu uso em gatos ainda não foi avaliado (Rutgers & Biourge, 2009).

7.7.9- Cobalamina

A determinação da concentração de cobalamina deve ser feita, visto que uma grande proporção de gatos com pancreatite tem os valores de cobalamina subnormais (Marks, 2009). A suplementação (250 μg , SC ou IM) deve ser feita uma vez por semana, durante 6 semanas, seguida de uma injeção a cada 2 semanas, durante 6 meses, com posterior suplementação mensal (IDEXX, 2011a).

7.7.10- Insulinoterapia

Gatos com pancreatite aguda podem ficar resistentes à insulina e desenvolver diabetes mellitus transientes que podem resolver-se ou permanecer, especialmente quando há persistência da forma crónica da pancreatite (IDEXX, 2011a). Assim, a insulinoterapia deve ser iniciada se a hiperglicémia, glucosúria e cetonúria está presente (Galvão et al., 2012), com insulina regular (1 UI/kg/dia, IV, CRI ou 0,2 UI/kg, IM, a cada 4-6 horas) (Zoran, 2006), tendo em conta que a terapêutica deve ser ajustada de forma individual e que as necessidades de insulina podem variar, uma vez que estas vão ser determinadas pelo

comportamento crescente e decrescente da gravidade da pancreatite (IDEXX, 2011a). A hiperglicemia por stress deve ser considerada se o doente não apresenta cetonúria (Galvão et al., 2012).

7.7.11- Outras terapêuticas

Outras estratégias terapêuticas têm sido avaliadas no tratamento da pancreatite no Homem, como a lavagem peritoneal, os inibidores da tripsina (por exemplo a aprotinina), a dopamina, agentes antissecretores (anticolinérgicos, calcitonina, glucagon, somatostatina), o selênio e os inibidores do fator de ativação plaquetária (PAF), mas apenas os dois últimos mostraram ser benéficos (Steiner, 2011a).

Num estudo não controlado em cães, documentou-se que o selênio diminui a mortalidade, mas são necessárias mais investigações antes de este ser recomendado (Steiner, 2008b). Várias classes de antagonistas do recetor do PAF causam efeitos locais e sistêmicos na redução da resposta inflamatória, como a: inibição da atividade neutrofílica, a diminuição da atividade e da concentração do PAF, a redução da permeabilidade vascular, a melhoria da microcirculação e velocidade do fluxo sanguíneo, e por último redução da concentração de citocinas e mediadores inflamatórios, assim como da atividade das enzimas pancreáticas (Chen, Xia, Chen, & Li, 2008).

A dopamina (5 µg/kg/minuto) mostrou-se útil na prevenção da progressão da pancreatite hemorrágica experimental, uma vez que melhora o fluxo sanguíneo mesentérico e reduz a permeabilidade da microvascularização devido à sua ação β-adrenérgica, mas como estes efeitos só se verificam quando ela é administrada nas primeiras 12 horas de inflamação (Steiner & Rozanski, 2006), e para além disso pode causar vômito, náusea (Zoran, 2006) e diminuir o fluxo sanguíneo do pâncreas se a ação α-adrenérgica se sobrepõe à β-adrenérgica com aumento da resistência vascular periférica (Whittemore & Campbell, 2005), este tratamento não é recomendado para gatos na prática clínica (Zoran, 2006), a não ser que seja administrada no período pré-anestésico, visto que estes doentes geralmente têm a perfusão esplénica comprometida (Steiner & Rozanski, 2006). A administração de somatostatina e aprotinina antes do procedimento anestésico também parece melhorar o quadro clínico (Simpson, 2012).

A fisioterapia (caminhadas frequentes, massagens) atenua o risco de tromboembolismo. No eventual desenvolvimento de uma doença tromboembólica, a terapêutica com heparina (100-200 UI/kg, SC, TID) deve ser considerada (Whittemore & Campbell, 2005). Na presença de heparina (1UI/kg/hora, IV) a taxa de formação de complexos entre a trombina e a anti-trombina aumenta significativamente, existindo uma ativação da lipase lipoproteica e uma diminuição da lipémia, o que conduz a um menor risco de eventos tromboembólicos

secundários à hipertriglicerémia, facilitando a realização e interpretação das análises bioquímicas (Hibbetts et al., 1999; Galvão et al., 2012; Simpson, 2012).

Por último, os antagonistas dos mediadores inflamatórios (IL, TNF- α) são uma promessa para o futuro, no sentido de reduzirem a resposta inflamatória sistêmica, sendo ainda necessárias mais investigações (Mansfield, 2012; Simpson, 2012).

7.8- Tratamento cirúrgico

Os benefícios do tratamento cirúrgico em doentes com pancreatite grave raramente superam os riscos da intervenção cirúrgica (Steiner & Rozanski, 2006), estando apenas indicada para: 1) o restabelecimento do fluxo biliar; 2) a remoção de tecido pancreático necrosado e infetado; 3) o manejo de eventuais sequelas, como por exemplo os pseudoquistos ou abscessos pancreáticos (Simpson, 2012); 4) os casos de colangite obstrutiva com hiperbilirrubinemia progressiva; 5) a neoplasia pancreática; e 6) quando há uma falha da resposta à terapêutica médica (Marks S., 2007).

Num gato após a remoção cirúrgica de um abscesso pancreático verificou-se uma menor necessidade em insulina e uma euglicemia transiente, colocando em evidência as vantagens da intervenção nestes casos (Simpson, 2012). Mas é necessário ter em conta que quando sujeitamos estes indivíduos a anestesia diminuímos a perfusão visceral (Willard, 2010), aumentamos a inflamação pós-cirúrgicamente e comumente os doentes desenvolvem SDOM, ficando com um prognóstico ainda mais reservado (Steiner & Rozanski, 2006).

Antes do procedimento cirúrgico é necessário restabelecer o equilíbrio ácido-base e eletrolítico, em doentes com vômito. E em indivíduos diabéticos, deve ser avaliado cuidadosamente o estado metabólico geral e se detetada uma hiperglicemia alta (>300 mg/dl) ou uma cetoacidose diabética, estas devem ser corrigidas com insulino-terapia, fluidoterapia e eletrólitos (Fossum, 2009). Quando se efetua a exploração cirúrgica é prudente colocar-se simultaneamente uma sonda de alimentação por jejunostomia, assim como a realização de biópsias e culturas aeróbias (Steiner & Rozanski, 2006).

7.9- Maneio nutricional

Nos gatos o vômito é um sinal clínico menos frequente quando comparado com o cão, mas o período de anorexia é mais extenso, aumentando o risco de lipidose hepática. E como nestes animais a estimulação do pâncreas parece ser menos dependente da dieta, um jejum adicional por mais 3-5 dias não é vantajoso, sendo que o suporte nutricional deve ser assegurado o mais cedo possível (Blanchard, 2011). Assim, gatos anoréticos com perda de peso significativa, com diagnóstico de lipidose hepática concomitante e que não têm vômito

intratável, podem ser alimentados por via enteral através de uma sonda esofágica, com uma dieta de manutenção ou ligeiramente restrita em gorduras (Marks S., 2007).

Em doentes com vômito apesar da terapêutica anti-emética, a alimentação enteral por sonda jejunal, ou a alimentação parenteral total ou parcial devem ser ponderadas (Marks S., 2007), tendo a primeira vantagens tróficas consideráveis sobre as restantes, como: 1) a prevenção da atrofia e integridade intestinal (por exemplo pela presença de glutamina); 2) a melhoria da função imunitária; 3) a diminuição do risco de translocação bacteriana; 4) o aumento do fluxo sanguíneo intestinal; 5) a diminuição da absorção intestinal de citocinas e endotoxinas; 6) a redução dos mediadores inflamatórios e da incidência de SIRS e SDOM; 7) a diminuição da necessidade de intervenção cirúrgica; 8) a correção do balanço nitrogenado; e por último 9) a diminuição da mortalidade e morbidade; (Ludlow, 2009).

Se se optar pela via enteral, uma alternativa à cirurgia é a colocação da sonda jejunal por via percutânea guiada por endoscopia ou fluoroscopia, visto que esta técnica é efetiva e não-invasiva e pode ser facilmente adaptada para a prática clínica garantindo o suporte nutricional adequado destes doentes (Jergens, Morrison, Miles, & Silverman, 2007). Outras alternativas para alimentação enteral com bons resultados são as sondas nasogástricas, as nasoesofágicas, ou as gástricas (Steiner, 2008b), uma vez que permanece incerto que a entrega de nutrientes a nível jejunal, de forma a reduzir a estimulação pancreática tenha mais benefícios que a alimentação enteral a outros níveis, uma vez que cães com pancreatite espontânea em recuperação têm valores de concentração sérica de TLI sub-normais, sugerindo que a síntese pancreática possui um retrocontrolo negativo intrínseco no decurso da doença (Galvão et al., 2012). De qualquer forma, um estudo recente comparou a estimulação pancreática por alimentação intrajejunal e parenteral em cães com pancreatite aguda através de um radioisótopo, concluindo que a primeira não estimula de forma significativa a captação do isótopo radioativo para a síntese e secreção enzimática pelas células acinares pancreáticas (Qin, Su, Hu, Ding, & Lin, 2007).

A alimentação parenteral para além de não ter as vantagens tróficas intestinais, é cara e está associada a mais complicações mecânicas, sépticas e metabólicas (como a hiperglicémia, as alterações eletrolíticas e a hiperlipidémia) (Pyle, Marks, & Kass, 2004). A via parenteral total permite fornecer a quantidade de calorias adequada nas primeiras 24 horas de hospitalização, enquanto que a parcial pode ser utilizada durante 5-7 dias (Willard, 2010) e é mais habitual na prática clínica, mas como tem um carácter mais diluído apenas permite fornecer 50% das necessidades energéticas quando comparada com a total (Elliott, 2005). Deste modo, para que esta via de alimentação tenha sucesso é necessário fazer uma triagem cuidadosa dos doentes que realmente poderão tirar partido deste tipo de suporte nutricional por curto período de tempo, como: os indivíduos não muito debilitados, os indivíduos em que a colocação de catéter venoso central é contra-indicado, e/ou os que estão simultaneamente a fazer uma alimentação microenteral (Chan et al., 2002), de forma

a tirar partido das vantagens da alimentação sobre o trato gastrointestinal e da capacidade que pequenas quantidades de alimentos têm na prevenção de complicações frequentes no gato (por exemplo a lipidose hepática) quando *nil per os* (NPO) é a estratégia utilizada (IDEXX, 2011a).

Não existem estudos que indiquem qual é a melhor dieta para gatos com pancreatite (IDEXX, 2011a) e que uma restrição excessiva em gorduras é determinante para a recuperação, contrariamente ao que acontece com o cão (Marks, 2009). Desta forma, uma dieta palatável, com elevada digestibilidade, formulada com um teor moderado em gordura e proteína (Kerl & Johnson, 2004; Rutgers & Biourge, 2009), parece ser a dieta de eleição para o suporte nutricional de doentes com pancreatite. Se os indivíduos também têm doença intestinal concomitante é necessário introduzir uma dieta hipoalergénica e se permanecem anoréticos é aconselhado que retome a dieta administrada habitualmente pelo proprietário (IDEXX, 2011a). Não é necessário recorrer a dietas líquidas médicas, que frequentemente têm grandes quantidades de gordura, e para além disso são pobres em proteína e deficientes em taurina e arginina (Marks S., 2007).

Os estimulantes de apetite como a mirtazapina (1/4 de comprimido de 15 mg, SID, durante 3 dias) e o cloridrato de ciproeptadina (2-4 mg, PO, SID ou BID) podem melhorar a ingestão calórica (Boozer, 2003; IDEXX, 2011a). Um estudo prospetivo recente avaliou os efeitos da profilaxia probiótica no Homem com pancreatite aguda grave, concluindo que para além de não reduzir as complicações infecciosas, a ela está ainda associada a uma taxa de mortalidade mais elevada, sendo que as razões ainda são desconhecidas (Watson, 2012).

7.10- Monitorização da pancreatite aguda

Para assegurar que a taxa de fluidos é bem tolerada pelo doente, deve monitorizar-se o peso corporal e a frequência respiratória. Diariamente deve ser avaliado o hematócrito, as proteínas totais, os eletrólitos, a glucose, o cálcio total e o ionizado, a ureia e a creatinina, o pH, a pressão sanguínea e a produção de urina (Simpson, 2006; IDEXX, 2011a). Posteriormente o painel sanguíneo, bioquímico e os níveis de lactato podem ser repetidos a cada 2-3 dias quando o doente está mais estável. Em casos graves com evidências de coagulopatias, deve determinar-se o tempo de protrombina, o tempo de tromboplastina parcial ativada, as plaquetas, o fibrinogénio, os produtos de degradação da fibrina e o dímero D, de modo a evitar o desenvolvimento de CID. Os doentes devem ser vigiados para o desenvolvimento de icterícia devido a obstrução biliar e ao desenvolvimento de hiperglicémia persistente ou progressiva, ou cetose (IDEXX, 2011a).

A concentração do Spec fPL[®] em animais hospitalizados pode ser monitorizada a cada 2-3 dias, de modo a avaliarmos a redução da inflamação pancreática (IDEXX, 2011a), e apenas

grandes aumentos ou diminuições (2-3 vezes o valor anterior) é considerado indicativo de alterações no estado da doença (Xenoulis & Steiner, 2012).

A reavaliação ecográfica permite-nos detetar as sequelas tardias da pancreatite aguda, como os abscessos, os pseudoquistos e a obstrução biliar, e a aspiração com agulha fina pode ajudar-nos na identificação de necrose pancreática infetada (Simpson, 2012).

A determinação da concentração de AAS felina juntamente com a contagem leucocitária poderá constituir uma futura análise de rotina, como marcadores da inflamação nas fases iniciais, assim como na inflamação subclínica ou nos períodos de exacerbação da doença (Tamamoto et al., 2008).

7.11- Monitorização da pancreatite crónica

A frequência com que os gatos com pancreatite crónica devem ser reavaliados depende do seu progresso, da presença ou ausência de doenças concomitantes e do tratamento instituído. Inicialmente o doente deve ser reavaliado de 2 em 2 semanas após o diagnóstico, mas o proprietário deve prestar especial atenção ao nível de atividade, apetite e condição corporal, durante esse período. A monitorização dos exames laboratoriais depende das doenças concomitantes e a concentração do Spec fPL[®] pode ser determinada para avaliar a evolução da pancreatite. Quando se inicia uma terapêutica com glucocorticóides, o indivíduo deve ser reavaliado 10-14 dias após o início do tratamento, e se está clinicamente melhor e a concentração do Spec fPL[®] diminui, o tratamento deve ser continuado. Se não há melhorias clínicas ou a concentração do Spec fPL[®] se mantém ou está aumentada, a terapêutica deve ser descontinuada. Em gatos com doença intestinal concomitante a determinação da concentração de cobalamina e o Spec fPL[®] deve ser repetida 1 mês após o início da suplementação com cobalamina (IDEXX, 2011a).

7.12- Complicações

As complicações da pancreatite podem ser agrupadas em locais e sistémicas. As locais envolvem o pâncreas e a região peripancreática e incluem o desenvolvimento de pseudoquistos, abscessos, necrose infetada, celulite e saponificação da gordura. As manifestações sistémicas podem envolver múltiplos sistemas orgânicos, como o: 1) hematológico: coagulopatias (incluindo o CID), trombocitopénia e tromboembolismo; 2) o hepatobiliar: lesão e necrose hepatocelular, colecistite/colangiohepatite supurativa, e obstrução extrabiliar; 3) o renal: insuficiência pré e renal; 4) o peritoneal: peritonite química ou séptica; 4) o respiratório: pneumonia por aspiração, tromboembolismo pulmonar, efusão pleural, e síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA); 5) o cardíaco: arritmias; 6) o

neurológico: convulsões, encefalopatia pancreática; e 7) o metabólico: hipocalcémia, hipoglicémia e hiperlipidémia (Richter, 2002).

As complicações a longo prazo incluem a obstrução extra-biliar, pancreatite crónica recorrente, diabetes mellitus e IPE (Richter, 2002), sendo as duas últimas mais frequentes em gatos com pancreatite crónica do que em gatos com pancreatite aguda.

7.13- Prognóstico

O prognóstico para gatos com pancreatite está diretamente relacionado com a gravidade e duração da doença, com a extensão da necrose pancreática, com a ocorrência de complicações locais e sistémicas, e com a presença de doenças concomitantes. Diversos sistemas em Medicina Humana foram desenvolvidos para predizer o prognóstico de pacientes com pancreatite, com o objetivo de identificar o mais cedo possível os doentes em risco mais elevado de forma a instituir um tratamento agressivo. Muitos desses sistemas foram adaptados para os pequenos animais, mas não se mostraram muito úteis na prática clínica (Steiner, 2011a).

Na pancreatite aguda necrosante a taxa de mortalidade é elevada (43%) e em indivíduos com lipidose hepática concomitante pode subir para os 80% (Mansfield, 2007). A hipocalcémia é também uma complicação associada a um prognóstico mais reservado (IDEXX, 2011a), sendo documentada em 45% dos casos de pancreatite felina (Boozer, 2003).

Gatos com doença aguda e grave, especialmente com complicações sistémicas, têm pior prognóstico, mas alguns doentes conseguem recuperar totalmente após um episódio agudo isolado. Em outros casos, a pancreatite crónica ligeira a moderada ou pancreatite recorrente persiste apesar do plano terapêutico e estes indivíduos ou morrem numa exacerbação aguda grave ou são submetidos a eutanásia devido aos gastos no tratamento e à falha na recuperação (Marks S. , 2007). Daí que, na pancreatite crónica é necessário ter em conta que um tratamento mais longo e o compromisso pelo dono são determinantes, que as doenças concomitantes tendem a diminuir o sucesso do tratamento (IDEXX, 2011a) e esta forma da doença pode evoluir para uma IPE ou diabetes mellitus secundária (Gaschen, 2011).

8- Relação pancreatite e a hipocalcemia

A hipocalcemia é uma alteração frequente no gato com pancreatite aguda, e constitui um indicador de mau prognóstico nestes doentes, mesmo que estes não manifestem os sinais clínicos associados (Kimmel, Washabau, & Drobatz, 2001).

Vários estudos no Homem constataram que esta alteração está associada a um prognóstico mais reservado. Em Medicina Veterinária já foram desenvolvidas várias pesquisas no sentido de avaliar a sua incidência e o seu valor no prognóstico em doentes com pancreatite. Uma das investigações, realizada por Kimmel et al. (2001), verificou que 19 dos 46 gatos (41%) apresentavam uma baixa concentração de cálcio total sérica, e a concentração de cálcio ionizado estava baixa em 28 dos doentes (61%), demonstrando que gatos com pancreatite têm uma concentração média de cálcio ionizado mais baixa (1,07 mmol/L) do que os gatos saudáveis (1,12 mmol/L). Os níveis médios de cálcio total séricos dos indivíduos com pancreatite também estavam significativamente mais baixos, quando comparados com os níveis dos indivíduos saudáveis, com aproximadamente 8,5 mg/dl e 9,4 mg/dl, respetivamente. Concluiu ainda que 41% dos gatos com pancreatite aguda não sobreviveram ou foram submetidos a eutanásia (Kimmel et al., 2001).

Para além disso, as concentrações de cálcio ionizado < 1 mmol/L estavam associadas a um mau prognóstico, uma vez que 10 dos 13 gatos (77%) com esta concentração não sobreviveram ou foram submetidos a eutanásia (Kimmel et al., 2001). Mas, a concentração de cálcio ionizado no grupo controlo (sem doença pancreática) não foi significativamente diferente, entre os gatos que sobreviveram e os gatos que não sobreviveram, sugerindo que a hipocalcemia estava associada com a gravidade da pancreatite aguda e não com outros fatores que poderiam afetar os gatos do grupo de controlo que não sobreviveram. No entanto, a concentração de cálcio ionizado dos gatos com pancreatite que sobreviveram não foi significativamente diferente da concentração no grupo controlo e estudos prévios no Homem já demonstraram que a hipocalcemia está associada a um pior prognóstico, não só em doentes com pancreatite aguda mas também em crianças e adultos com diversas doenças críticas. Assim, fica por determinar se a associação entre a baixa concentração de cálcio ionizado e um mau prognóstico na pancreatite aguda representa uma relação de causa-efeito ou se é atribuída a outro fator. Portanto, apesar da concentração de cálcio ionizado < 1 mmol/L não poder ser utilizado para predizer se o indivíduo vai sobreviver, parece apropriado atribuir um pior prognóstico ou instituir um tratamento médico mais agressivo nestes doentes (Kimmel et al., 2001).

A avaliação do estado do cálcio de um doente com pancreatite inicia-se pela determinação da concentração do cálcio total, apesar de só a fração de cálcio ionizado ser a metabolicamente ativa e com um verdadeiro valor de diagnóstico (Schenck et al., 2012). Para obtermos uma concentração de cálcio total sérica precisa, é necessário considerar que

diversos fatores como a concentração elevada de bilirrubina, que determinados fármacos (como a mitramicina, o glucagon, os anticonvulsivos, os glucocorticóides, os enemas com fosfatos e a administração intravenosa de fosfato) funcionam como agentes hipocalcêmicos (Willard & Tvedten, 2012) e que as concentrações de albumina e PT no soro, podem ter uma grande influência na concentração de cálcio total, com uma relação linear positiva entre estes parâmetros (Grüdtner et al., 1997), não permitindo assumir que o valor da concentração de cálcio total é diretamente proporcional à concentração do cálcio ionizado (Schenck et al., 2012). Por essa razão Shenck & Chew (2008), propuseram que a avaliação do estado do cálcio deve ser diretamente determinada pela concentração do cálcio ionizado, com o abandono da correlação entre a concentração do cálcio total e ionizado, visto que a avaliação da fração ionizada mostrou ser muito superior em indivíduos com hiperparatiroidismo, doença renal, hipoproteinemia e hiperproteinemia, alterações ácido-base e estados críticos de doença (Schenck et al., 2012). Assim, ou se determina a concentração de cálcio ionizado ou se optamos pela determinação da concentração de cálcio total como primeira abordagem e se obtiver um valor alterado, deve determinar-se um segundo valor de cálcio total para confirmar que a alteração persiste e verificar-se simultaneamente as concentrações de PT, de fosfato, de ureia e creatinina, de forma a permitir a correta interpretação dos resultados (Barber, 2004).

Diversos mecanismos foram propostos para a hipocalcemia (total e ionizada) verificada na pancreatite, como por exemplo que esta pode resultar: 1) da hipoalbuminemia; 2) das alterações ácido-base; 3) do sequestro de sais de cálcio na gordura peripancreática ou nos tecidos moles; 4) do aumento da concentração dos ácidos gordos livres; 5) do aumento da concentração de calcitonina secundária à hiper glucagonemia; e/ou 6) da resistência à paratormona ou deficiência de paratormona secundária à hipomagnesiemia (Kimmel et al., 2001; Matz, 2006; Hernandez et al., 2010; Washabau, 2010).

Como uma fração do cálcio total corresponde ao cálcio ligado a proteínas, sempre que um doente com pancreatite tem hipoalbuminemia, esta alteração reflete-se na concentração de cálcio total sérico. No entanto, na pancreatite aguda experimental, verificar-se uma hipoalbuminemia e a diminuição da concentração de cálcio total em simultâneo é uma alteração pouco frequente, e a hipocalcemia observada não se deve à hipoalbuminemia em 30% dos indivíduos com pancreatite aguda fatal (Galvão et al., 2012).

As alterações ácido-base podem contribuir para a hipocalcemia ionizada, visto que um pH baixo favorece a dissociação do cálcio das proteínas e o aumento da concentração de cálcio ionizado, mas a alcalinidade favorece a ligação ao grupo carboxílico das proteínas e diminui a sua concentração (Dimeski et al., 2010). Porém, na pancreatite os indivíduos estão geralmente num estado metabólico de acidose, embora a alcalose também possa ser observada (Galvão et al., 2012).

Com a pancreatite existe uma alteração profunda da estrutura e função das membranas celulares e Bhattacharya et al. (1988) sugeriu e confirmou que uma parte da hipocalcemia, pode dever-se à translocação e acumulação do cálcio extracelular nos compartimentos intracelulares dos tecidos moles (pâncreas, fígado e músculo abdominal) (Bhattacharya, Crawford, Pate, Clemens, & Chaudry, 1988).

A gordura intra-abdominal está longe de ser um material inerte, constituindo-se como um tecido metabolicamente ativo que pode sofrer necrose por diversos mecanismos. A necrose da gordura mesentérica e retroperitoneal pode ser causada pela libertação de enzimas lipolíticas do pâncreas inflamado, capazes de efetuarem uma auto-digestão do órgão e da gordura peripancreática. A lesão do tecido adiposo ativa os macrófagos e outros mediadores da inflamação, que exacerbam a resposta inflamatória. A fosfolipase A₂ e as proteases são responsáveis pelo ataque da membrana plasmática das células adiposas, o que conduz à libertação e hidrólise dos triglicéridos, produzindo ácidos gordos livres que se combinam com o cálcio plasmático e precipitam na gordura peripancreática ou nos tecidos moles (Kamaya, Federle, & Desser, 2011) sob a forma de sais de cálcio de ácidos gordos livres. Para além disso, o aumento dos ácidos gordos livres (principalmente os insaturados), aumenta a ligação do cálcio à albumina, diminuindo ainda mais o seu valor ionizado (Zaloga, Willey, Tomasic, & Chernow, 1987; Dettelbach, Deftos, & Stewart, 1990). Apesar desta teoria ser atualmente aceite, para justificar a causa de hipocalcemia, outros mecanismos devem contribuir simultaneamente para a presença desta durante a pancreatite, pois só assim se explica o porquê dos mecanismos de regulação da homeostasia do cálcio não conseguirem manter os seus níveis dentro dos valores normais (D' Souza & Floch, 1973).

É sabido que várias hormonas gastrointestinais promovem a secreção de calcitonina, de modo a controlarem a hipercalcemia pós-prandial, um exemplo é o glucagon (Barrett et al., 2010), que é libertado do pâncreas inflamado e contribui para a diminuição da concentração de cálcio (D' Souza & Floch, 1973). Outra explicação proposta é que existe uma hipomagnesiemia concomitante devido à precipitação do magnésio com os ácidos gordos e os baixos níveis de magnésio torna os órgãos resistentes à PTH (D' Souza & Floch, 1973). Para além disso, a depleção de magnésio conduz à diminuição da síntese e secreção de PTH pelas células principais, eventualmente pela diminuição da sensibilidade dos recetores de membrana para o cálcio (Suh et al., 1973; Schenck et al., 2012).

Por último, a hipocalcemia na pancreatite pode ser atribuída à má absorção de calcitriol e de cálcio, o que conduz à diminuição do cálcio total do organismo (D' Souza & Floch, 1973).

A hipocalcemia é uma alteração mais frequente e com maior necessidade terapêutica na pancreatite aguda do que na forma crónica, a qual muitas vezes é secundária apenas à má absorção (D' Souza & Floch, 1973), podendo ser corrigida pela administração de gluconato de cálcio [50-150 mg/kg, por via endovenosa (IV), durante 12-24 horas], com monitorização da concentração do cálcio total e do cálcio ionizado (IDEXX, 2011a). No entanto, não se

sabe ao certo se o tratamento da hipocalcemia (que habitualmente não está associada com fasciculações, tetania ou convulsões) irá influenciar o resultado (Hernandez et al., 2010). Para determinados autores, os níveis de cálcio só devem ser ajustados quando a concentração de cálcio ionizado está abaixo dos 50% (< 2 mmol/dl) ou quando o paciente mostre sinais clínicos de tetania, uma vez que a suplementação está associada à produção de mais radicais livres de oxigênio e à subsequente lesão celular (Serrano, 2011).

Capítulo 2. Componente experimental

1. Objetivos

O presente estudo teve como objetivos: 1) verificar a possível influência de determinados fatores fisiológicos (gênero, idade, peso vivo e raça) na evolução da pancreatite, em indivíduos da subespécie *Felis silvestris catus*; 2) comparar as variações séricas do cálcio ionizado na pancreatite, no dia do diagnóstico da doença e no dia da alta médica/morte ou eutanásia do doente; 3) determinar a incidência dos baixos valores séricos de cálcio ionizado na doença; e 4) avaliar o valor no prognóstico da baixa concentração de cálcio sérico ionizado na pancreatite em gatos com sinais clínicos e diagnóstico presuntivo de pancreatite.

2. Material e métodos

2.1- Amostra

Os casos do estudo efetuado foram recolhidos de indivíduos da subespécie *Felis silvestris catus* que se apresentaram à consulta no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa (HE-FMV), e no Centro de Medicina Veterinária Anjos de Assis (CMVAA) no Barreiro, durante o período de Março de 2012 e Setembro de 2012.

A amostra consistiu em 12 indivíduos, 6 (50%) fêmeas e 6 (50%) machos, com idades compreendidas entre 4 e 16 anos, e um intervalo de pesos vivos de 3,8 a 6,3 kg. Dos indivíduos desta amostra, 9 (75%) eram Domésticos, 1 (8,3%) Siamês, 1 (8,3%) Bosque da Noruega e 1 (8,3%) Persa.

Como critérios de inclusão no estudo consideraram-se os seguintes 4 itens: 1) história e sinais clínicos consistentes com o diagnóstico de pancreatite; 2) obtenção de um resultado alterado no SNAP fPL[®] acima do valor de referência (0-3,5 µg/L); 3) alterações ecográficas consistentes com diagnóstico de pancreatite; e 4) resultados das análises bioquímicas, incluindo a concentração de cálcio ionizado no T1 (dia do diagnóstico da doença) e no T2 (dia da alta médica/morte ou eutanásia do doente).

Após uma revisão bibliográfica sobre o assunto optou-se por elaborar uma lista de sinais clínicos considerados consistentes com o diagnóstico de pancreatite que incluiu a prostração, a anorexia, a desidratação, a hipotermia, o vômito, os sinais de dor abdominal, a presença de uma massa à palpação abdominal, a dispneia, a perda de peso e a icterícia. De igual modo para as alterações ecográficas estruturais do pâncreas, sendo as consideradas consistentes com o diagnóstico de pancreatite incluem o parênquima hipoecóico/hiperecóico

ou o padrão misto, o tamanho aumentado, a ecotextura alterada. Os sinais ecográficos de inflamação local como o mesentério reativo, a presença de líquido livre, os sinais de inflamação intestinal e/ou inflamação hepático-biliar também foram considerados para o diagnóstico da doença.

2.2- Procedimentos

Após a consulta da história clínica e a realização do exame do estado geral, foram registados os sinais clínicos apresentados, e acompanhadas as análises clínicas e os exames imagiológicos realizadas, assim como o tratamento aplicado.

Em todos os casos foram registados os resultados das análises hematológicas, das análises bioquímicas, e das alterações radiográficas. Em alguns indivíduos, foram efetuados outros exames complementares como: urianálise tipo II, teste da tira de urina, TAC abdominal, citologia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF), cultura aeróbia e TSA dos abscessos pancreáticos e mesentéricos por laparotomia exploratória, teste FIV (Imunodeficiência felina) / FeLV (Leucemia felina), toracocentese com análise do líquido de derrame e zaragatoa retal para pesquisa de coronavírus.

A avaliação da concentração de PLf foi efetuada com base no teste rápido sob a forma de ELISA semi-quantitativo com o nome comercial de SNAP fPL[®] e as ecografias foram realizadas por operadores experientes, com o equipamento (Ecógrafo ALOKA S4000) existente nas instalações do HE-FMV e do CMVAA.

Após a recolha dos dados os doentes foram agrupados consoante a evolução da doença. Assim, foi considerado um grupo com evolução benigna (EB) e um grupo com evolução maligna (EM). Para o primeiro foram selecionados os indivíduos mantidos em tratamento ambulatorio ou que tiveram alta médica, enquanto que no segundo grupo foram incluídos os indivíduos que morreram ou que foram submetidos a eutanásia.

2.3- Doseamento de cálcio ionizado

Em cada indivíduo foram realizadas 2 colheitas de sangue correspondentes a 2 tempos de estudo (T1 e T2), para a determinação da $[Ca^{2+}_i]$. As colheitas foram feitas em ambiente anaeróbio, para um tubo de soro com gel separador (VACUETTE[®]) e com vácuo pré-definido para a aspiração de 2,5 ml de sangue da veia jugular direita ou esquerda, com uma agulha de 23 Gauge acoplada a um adaptador.

Posteriormente procedeu-se à centrifugação das amostras sanguíneas, à velocidade de 3000 rpm durante 10 minutos, na Microcen[®]. Como os tubos de colheita contém um gel separador, os soros obtidos foram enviados no mesmo recipiente, no próprio dia para o laboratório, após a sua identificação e refrigeração, onde se realizou a determinação da

[Ca²⁺_i] utilizando o sistema ADVIA[®] 2400 Chemistry System, sendo o intervalo de referência considerado para este parâmetro, entre 1,13 e 1,38 mmol/L.

2.4- Análise estatística

Os dados obtidos foram registados e organizados no Microsoft Excel (Microsoft[®] Office Excel 2007) e a análise estatística realizou-se com o software R[©] *version* 2.15.2 para o *Windows* (R Development Core Team, 2011) e sua extensão, R *Commander*[©] *version* 2.15.2.

Na amostra e nos diferentes grupos foi realizada a estatística descritiva (média, mediana, máximo e mínimo) das variáveis quantitativas, idade, peso e valores da [Ca²⁺_i].

Uma vez que, a amostra compreendia apenas 12 indivíduos e os dados recolhidos não seguem uma distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk), utilizaram-se testes não paramétricos.

Para cada variável, a comparação das diferenças entre grupos foi avaliada pelo teste de Wilcoxon. O estudo de correlação das variáveis foi realizado pelo teste de Spearman. Para comparar as diferenças dos valores da [Ca²⁺_i] entre os grupos de evolução da pancreatite utilizou-se o teste de amostras emparelhadas de Wilcoxon. O teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar a associação entre as variáveis qualitativas, como os sinais clínicos e as alterações ecográficas.

Para todo o estudo estatístico considerou-se um intervalo de confiança de 95% (valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos).

3. Resultados

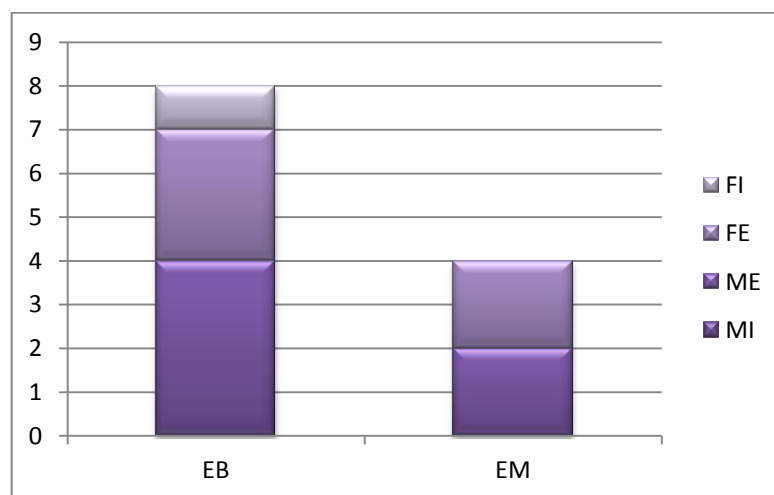
3.1- Caracterização da pancreatite em função do género, idade, peso e raça

Do total da amostra presente ($n=12$), 66,6 % teve uma evolução benigna ($n=8$) e 33,3 % teve uma evolução maligna ($n=4$).

3.1.1- Pancreatite & género

A frequência absoluta de machos e fêmeas (inteiros e esterilizados) nos diferentes grupos está representada no Gráfico 1. A amostra era constituída por 6 (50%) machos e 6 (50%) fêmeas. O grupo EB era constituído por 4 machos esterilizados (4ME) e 4 fêmeas (3 esterilizadas (3FE) e 1 inteira (1FI)), o grupo EM por 2 machos (2ME) e 2 fêmeas (2FE).

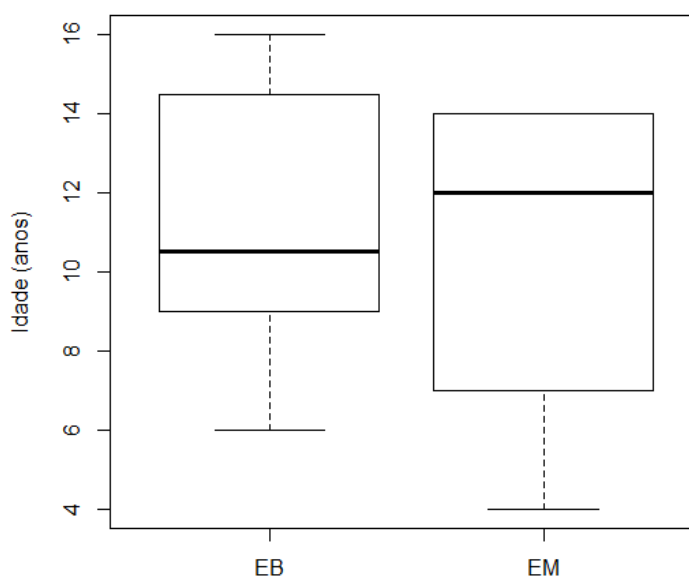
Gráfico 1- Frequência absoluta do género nos diferentes grupos.



3.1.2-Pancreatite & idade

A distribuição ordenada da idade da amostra e dos diferentes grupos encontram-se representada no Gráfico 2 e a estatística descritiva encontra-se representada em anexo (Anexo II- Tabela 27). Através da análise constatou-se que foram os indivíduos do grupo EB a apresentarem maior idade quando comparados com doentes do grupo EM. O valor mínimo de idade (4 anos) foi registado num indivíduo do grupo EM, enquanto que o valor máximo (16 anos) foi registado num indivíduo do grupo EB. No entanto a diferença observada relativamente à idade ($W = 18,00$; $p = 0,80$) não se mostrou estatisticamente significativa.

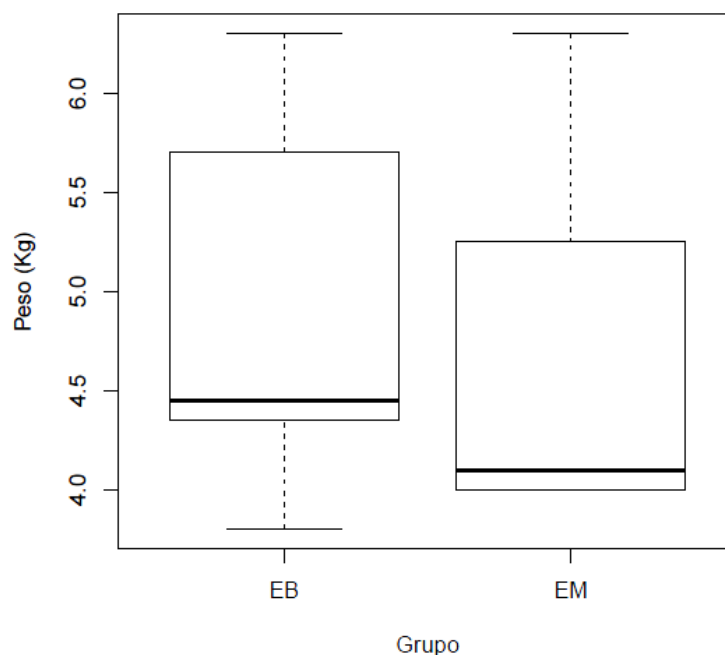
Gráfico 2- Distribuição ordenada dos valores da idade (anos) nos diferentes grupos da amostra.



3.1.3- Pancreatite & peso

A distribuição ordenada do peso da amostra e dos diferentes grupos encontram-se representada no Gráfico 3 e a estatística descritiva encontra-se representada em anexo (Anexo II- Tabela 28). Os indivíduos do grupo EB foram os que apresentavam maior peso quando comparados com o grupo EM. O valor mínimo de peso (3,8 kg) foi registado numa fêmea do grupo EB, enquanto que o valor máximo (6,3 kg) foi encontrado num macho pertencente ao grupo EB e num macho do grupo EM. No entanto, a diferença observada relativamente ao peso ($W = 86,00$; $p = 0,18$) não se mostrou estatisticamente significativa. No presente estudo, os indivíduos com um peso vivo > 5 Kg, foram considerados obesos.

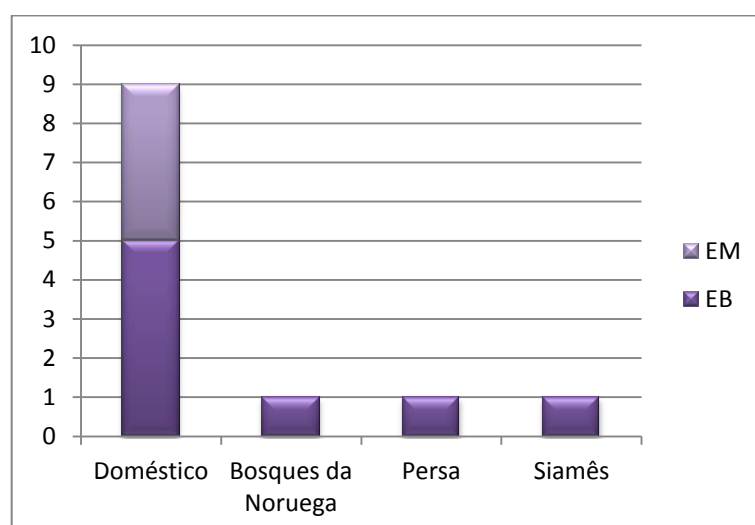
Gráfico 3- Distribuição ordenada dos valores do peso (Kg) nos diferentes grupos da amostra.



3.1.4- Pancreatite & raça

A frequência absoluta das raças nos diferentes grupos está representada no Gráfico 4. O grupo EB era constituído por 5 (62,5 %) gatos Domésticos, 1 (12,5 %) Bosques da Noruega, 1 (12,5 %) Persa e 1 (12,5 %) Siamês, o grupo EM por 4 (100 %) Domésticos.

Gráfico 4- Frequência absoluta da raça nos diferentes grupos.



3.2- Caracterização da $[Ca^{2+}_i]$ na amostra

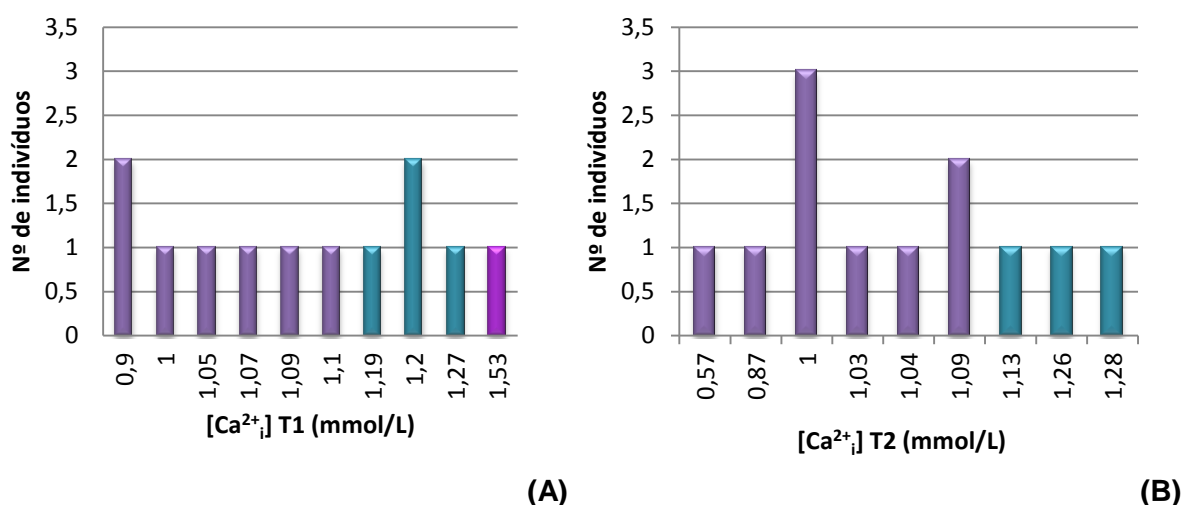
A descrição estatística e a distribuição dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ na amostra estão representadas na Tabela 4 e no Gráfico 5, respectivamente. Foram considerados como valores normais os valores entre 1,13 e 1,38 mmol/L. O valor mínimo (0,57 mmol/L) e o valor máximo (1,53 mmol/L) foram registados numa FE com 4 anos de idade e 4,0 kg de peso vivo. A média dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ foi de $1,08 \pm 0,18$ mmol/L.

Os valores de normocalcemia foram registados em 4 indivíduos (33,3%) no T1 e 3 indivíduos (25%) no T2, sendo que nos restantes 8 indivíduos no T1, 7 (58,3%) apresentavam valores de hipocalcemia e 1 (8,3%) apresentava valores de hipercalcemia. Nos restantes 9 (75%) indivíduos no T2 apresentavam valores de hipocalcemia.

Tabela 4- Valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) nos animais amostrados.

	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
$[Ca^{2+}_i]$ mmol/L	1,08 (0,18)	1,08	1,53	0,57

Gráfico 5- Distribuição ordenada dos valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) na amostra em T1 (A) e em T2 (B).



3.3- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e a pancreatite

3.3.1- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e sinais clínicos

Os sinais clínicos foram agrupados em sinais sistémicos (anorexia, desidratação, dispneia, hipotermia, icterícia, perda de peso e prostração) e em sinais locais (vómito, dor abdominal e massa à palpação abdominal) e foram analisados por métodos de estatística descritiva, apresentando-se a frequência e o número de casos na amostra estudada na Tabela 5.

Dos animais incluídos no estudo, 4 gatos Domésticos tinham registo de serem obesos (peso vivo >5 kg) e vários indivíduos tinham diagnóstico prévio de outras doenças descritas em associação com a pancreatite, como: diabetes mellitus (n=2); FIV e a cetoacidose diabética (n=1); lipidose hepática (n=1). Outras doenças não descritas em associação com a pancreatite que foram diagnosticadas em 2 indivíduos, incluem: insuficiência renal crónica (IRC) (n=1) e tumor cerebral (n=1).

Os sinais clínicos mais frequentes, ordenados por ordem decrescente foram: a anorexia, a prostração, a desidratação, o vómito e a icterícia (Tabela 5). Para além destes sinais clínicos, verificou-se que 2 (16,6%) doentes apresentavam perda de peso, 4 (33,3%) doentes estavam dispneicos, 1 (8,3%) doente apresentava história de tenesmo e hematoquézia, 1 (8,3%) doente tinha história de obstipação, 2 (16,6%) doentes tinham história de oligúria e por último, 1 (8,3%) doente tinha história de poliúria e polidipsia (PU/PD). No exame físico, 4 (33,3%) indivíduos apresentavam sinais de dor abdominal, 2 (16,6%) indivíduos estavam hipotérmicos, 1 (8,3%) indivíduo estava hipertérmico, 2 (16,6%) indivíduos estavam taquicárdicos, 1 (8,3%) indivíduo estava bradicárdico e em 1 (8,3%) doente foi detetado uma massa na região cranial do abdómen à palpação abdominal. Na avaliação radiográfica 1 (8,3%) doente apresentava derrame pleural.

A análise estatística de associação entre os valores de $[Ca^{2+}_i]$ e os sinais clínicos pelo teste exato de Fisher, representada na Tabela 6, não evidenciou diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 5- Sinais clínicos dos casos de pancreatite.

	N	FR (%)
Sinais locais		
Dor abdominal	4	33,3
Massa à palpação abdominal	1	8,33
Vômito	5	41,6
Sinais sistêmicos		
Anorexia	9	75,0
Desidratação	7	58,3
Dispneia	4	33,3
Hipotermia	2	16,6
Icterícia	5	41,6
Perda de peso	2	16,6
Prostração	9	75,0

Tabela 6- Valores de p de acordo com a análise estatística de associação entre os valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) e os sinais clínicos pelo teste exato de Fischer.

	$[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L)							
	EB				EM			
	T1		T2		T1		T2	
	N	p	N	p	N	p	N	p
Dor abdominal	3	0.196	3	0.464	1	1,000	1	1,000
Vômito	3	1,000	2	1,000	2	0.333	2	1,000
Anorexia	5	1,000	4	1,000	4	1,000	4	1,000
Desidratação	4	0.143	2	1,000	3	1,000	3	1,000
Dispneia	2	0.464	2	1,000	1	1,000	2	1,000
Icterícia	2	0.464	2	1,000	2	1,000	3	1,000
Prostração	5	1,000	4	1,000	4	1,000	4	1,000

3.3.2- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e alterações laboratoriais

Os resultados das análises sanguíneas e bioquímicas foram agrupados em 3 categorias de acordo com os valores de referência em: normal, aumentado e diminuído, de forma a facilitar a análise estatística descritiva (frequência e número de casos na amostra estudada), apresentada na Tabela 7.

Nas análises hematológicas, o hematócrito estava diminuído em 8,3% dos doentes e aumentado em 8,3% dos casos, e na maioria dos animais (58,3%) registou-se trombocitopenia. Foi detetado leucocitose em 58,3% dos doentes, em que 66,7% dos indivíduos apresentavam neutrofilia, estando os restantes valores (linfócitos, monócitos e basófilos) dentro da normalidade. Nas análises bioquímicas, 58,3% e 75% dos doentes tinham aumento, respetivamente, da ALT e FAS. A ureia estava aumentada em 75% e 41,7% dos animais apresentavam valores aumentados de creatinina e glucose. Os valores da albumina, das proteínas totais (PT) e do ionograma estavam dentro dos valores normais. Quando comparados os valores médios dos parâmetros laboratoriais entre os doentes do grupo de evolução benigna com o grupo de evolução maligna, não houve diferenças significativas entre os grupos, excepto nos valores de albumina (3,50 g/dL vs 2,44 g/dL, intervalo de referência 2,0-4 g/dL), de ALT (165,24 U/L vs 307,38 U/L, intervalo de referência 12-130 U/L 37°C), de FAS (238,18 U/L vs 409,98 U/L, intervalo de referência 14-111 U/L 37°C), da concentração de glucose (149,19 mg/dL vs 171,50 mg/dL, intervalo de referência 74-159 mg/dL), do hematócrito (36,80 % vs 34,41 %, intervalo de referência 24-45 %), do potássio (3,79 mml/L vs 3,51 mml/L, intervalo de referência 3,5-5,8 mml/L) e da ureia (54,79 mg/dL vs 58,00 mg/dL, intervalo de referência 16-36 mg/dL).

A análise estatística de associação entre os valores de $[Ca^{2+}_i]$ e as alterações laboratoriais pelo teste de Wilcoxon, representada na Tabela 10, não evidenciou diferenças estatisticamente significativas.

A covariação entre os valores de $[Ca^{2+}_i]$ e as diferentes alterações laboratoriais pelo coeficiente de correlação de Spearman, está representada na Tabela 11, mas não foram estatisticamente significativas.

Tabela 7- Análises hematológicas e bioquímicas dos casos de pancreatite.

	Normal		Diminuído		Aumentado	
	N	FR (%)	N	FR (%)	N	FR (%)
Hemograma						
Leucócitos	5	41,7	0	0,0	7	58,3
Plaquetas	5	41,6	7	58,3	0	0,0
Hematócrito	10	83,3	1	8,3	1	8,3
Leucograma						
Neutrófilos segmentados	4	33,3	0	0,00	8	66,7
Bioquímicas						
ALT	5	41,7	0	0,00	7	58,3
FAS	3	25	0	0,00	9	75
Ureia	3	25	0	0,00	9	75
Creatinina	7	58,3	0	0,00	5	41,7
Glucose	7	58,3	0	0,00	5	41,7

Tabela 8- Valores de p de acordo com a análise estatística de associação entre os valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) e os parâmetros laboratoriais pelo teste de Wilcoxon.

	$[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L)							
	EB				EM			
	T1		T2		T1		T2	
	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
Hematócrito	8,00	1,000	12,0	0,250	1,00	0,667	2,00	1,000
Leucócitos	10,0	0,571	11,5	0,294	2,00	1,000	3,00	0,500
Plaquetas	10,0	0,571	10,0	0,571	2,00	1,000	1,00	1,000
Neutrófilos	13,0	0,143	12,0	0,250	3,00	0,667	2,00	1,000
ALT	3,00	0,230	5,00	0,571	3,00	0,667	2,00	1,000
FAS	5,00	0,571	5,00	0,571	2,50	1,000	0,00	0,500
Ureia	9,00	0,786	6,00	0,786	2,00	1,000	3,00	0,500
Creatinina	6,00	0,786	6,50	0,889	2,00	1,000	3,00	0,500
Glucose	8,00	1,000	8,00	1,000	0,00	0,333	3,00	0,500

Tabela 9- Análise estatística de correlação entre os valores de $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) e as parâmetros laboratoriais pelo coeficiente de correlação de Spearman.

	$[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L)							
	EB				EM			
	T1		T2		T1		T2	
	S	p	S	p	S	p	S	p
Hematócrito	81.988	0.9551	122.228	0.2572	2,0000	0.3333	18,0000	0.3333
Leucócitos	102.108	0.6081	129.542	0.1651	14,0000	0.7500	12,0000	0.9167
Plaquetas	111.162	0.4346	93.0541	0.7995	12,0000	0.9167	6,0000	0.7500
Neutrófilos	117.198	0.3325	141.342	0.0621	18,0000	0.3333	6,0000	0.7500
ALT	59.719	0.4873	82.9940	0.9775	18,0000	0.3333	6,0000	0.7500
FAS	65.8919	0.6081	77.964	0.8657	16.3246	0.3675	0,0000	0.0833
Ureia	93.0541	0.7995	51.8078	0.3487	14,0000	0.7500	12,000	0.9167
Creatinina	85.006	0.9775	77.9277	0.8649	12,0000	0.9167	14,000	0.7500
Glucose	94.0601	0.7776	104.1201	0.5678	4,0000	0.4167	18,000	0.3333

3.3.3- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e alterações ecográficas

Relativamente às alterações ecográficas, estas foram classificadas atendendo as alterações estruturais do pâncreas e os sinais de inflamação local, apresentando-se a frequência e o número de casos na amostra estudada na Tabela 10. Este estudo imagiológico foi realizado em todos os doentes (100%), nos quais as alterações estruturais mais frequentes incluíam o aumento do órgão (58,3%) e a hipocogenicidade (41,6 %) do parênquima pancreático. Em 75% dos doentes verificaram-se sinais de inflamação hepática, com alterações do tamanho e da ecogenicidade do fígado. Em 41,6 % dos indivíduos observou-se colangite concomitante e 50% dos indivíduos tinham líquido livre na cavidade abdominal.

A descrição estatística dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ em T1, no grupo EB e no grupo EM, estão representadas na Tabela 11 e na Tabela 12, respetivamente. Apenas foi analisado o momento T1, uma vez que a realização do 2º exame ecográfico não foi feita de forma sistemática em todos os animais.

No grupo EB, os valores médios de $[Ca^{2+}_i]$ mais elevados ($1,27 \pm 0,23$ mmol/L) verificaram-se nos doentes que apresentavam o parênquima hiperecogénico, enquanto que os valores médios mais baixos ($0,99 \pm 0,09$ mmol/L) registaram-se nos indivíduos com líquido livre na cavidade abdominal. No grupo EM, o valor médio mais alto ($1,31 \pm 0,31$ mmol/L) também se registou nos doentes com o parênquima hiperecogénico, no entanto o valor médio mais baixo ($0,90 \pm 0,08$ mmol/L) registou-se nos indivíduos com o parênquima hipocogénico e com sinais de inflamação intestinal.

A análise estatística de associação entre os valores de $[Ca^{2+}_i]$ e alterações ecográficas pelo teste exato de Fisher, representada na Tabela 13, não evidenciou diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 10- Alterações ecográficas dos casos de pancreatite.

	N	FR (%)
Alterações estruturais do pâncreas		
Hiperecócico	3	25,0
Hipoecócico	5	41,6
Padrão Misto	2	16,7
Tamanho aumentado	7	58,3
Ecotextura alterada	1	8,33
Sinais inflamação local		
Mesentério reativo	4	33,3
Líquido livre	6	50,0
Sinais de inflamação intestinal	1	8,33
Sinais de inflamação hepática/biliar	9	75,0

Tabela 11- Valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) em função das alterações ecográficas da pancreatite em T1, no grupo EB.

$[Ca^{2+}_i]$ T1 (mmol/L) EB	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Alterações estruturais				
Hiperecócico	1,27 (0,23)	1,27	1,27	1,27
Hipoecócico	1,06 (0,13)	1,08	1,20	0,90
Padrão misto	1,10 (0,14)	1,10	1,20	1,00
Tamanho aumentado	1,09 (0,12)	1,10	1,20	0,90
Ecotextura alterada	–	–	–	–
Sinais inflamação local				
Mesentério reativo	1,20 (0,21)	1,20	1,20	1,20
Líquido livre	0,99 (0,09)	1,00	1,07	0,90
Sinais de inflamação intestinal	–	–	–	–
Sinais de inflamação hepática/biliar	1,12 (0,13)	1,14	1,27	0,90

Tabela 12- Valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) em função das alterações ecográficas da pancreatite em T1, no grupo EM.

$[Ca^{2+}_i]$ T1 (mmol/L) EM	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Alterações estruturais				
Hiperecócico	1,31 (0,31)	1,31	1,53	1,09
Hipoecócico	0,90 (0,08)	0,90	0,90	0,90
Padrão misto	–	–	–	–
Tamanho aumentado	1,14 (0,07)	1,14	1,19	1,19
Ecotextura alterada	1,19 (0,17)	1,19	1,19	1,19
Sinais inflamação local				
Mesentério reativo	1,17 (0,32)	1,09	1,53	0,90
Líquido livre	1,27 (0,23)	1,19	1,53	1,09
Sinais de inflamação intestinal	0,90 (0,08)	0,90	0,90	0,90
Sinais de inflamação hepática/biliar	1,06 (0,15)	1,09	1,19	0,90

Tabela 13- Valores de p de acordo com a análise estatística de associação entre os valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) e as alterações ecográficas pelo teste exato de Fischer.

	$[Ca^{2+}_i]$ T1 (mmol/L)			
	EB		EM	
	N	p	N	p
Alterações estruturais				
Hiperecócico	1	0.375	2	1,000
Hipoecócico	4	1,000	1	1,000
Padrão Misto	2	1,000	0	–
Tamanho aumentado	5	1,000	2	1,000
Ecotextura alterada	0	–	1	1,000
Sinais inflamação local				
Mesentério reativo	1	0.375	3	1,000
Líquido livre	3	0.196	3	1,000
Sinais de inflamação intestinal	–	–	1	1,000
Sinais de inflamação hepática/biliar	6	0.464	3	1,000

3.3.4- Relação $[Ca^{2+}_i]$ e evolução da doença

Quanto ao tipo de evolução, esta foi benigna em 8 (66,6%) dos doentes com pancreatite. Os restantes 4 (33,3%) indivíduos entraram em paragem cardio-respiratória sem sucesso de reanimação (50%) durante a hospitalização ou foram submetidos a eutanásia (50%) após a hospitalização devido ao estado crítico, ao prognóstico grave e/ou ausência de melhorias clínicas.

A concentração sérica de cálcio ionizado em T1 era baixa em 7 (58,3%) doentes com pancreatite, incluindo 2 dos 4 (50%) indivíduos que não sobreviveram e 5 dos 8 (62,5%) indivíduos que sobreviveram. Em T2, a concentração sérica de cálcio ionizado era baixa em 9 (75%) dos gatos com pancreatite, sendo o aumento de 25% correspondente aos restantes 2 indivíduos do grupo de não sobreviventes. A concentração sérica de cálcio ionizado em T1 era $\leq 1,00$ mmol/L em 1 dos 4 (25%) gatos que não sobreviveram e em 2 dos 8 (25%) gatos que sobreviveram. Enquanto que em T2, para além de se manterem o número de doentes com esta concentração (25% gatos que não sobreviveram e 25% dos gatos que sobreviveram), registou-se que mais 2 dos 4 (50%) gatos que não sobreviveram, apresentava uma $[Ca^{2+}_i] \leq 1$ mmol/L. Assim, dos 5 gatos com esta concentração, 3 (60%) não sobreviveram.

A distribuição ordenada dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ em T1 e T2, está representada no Gráfico 6 (A) para o grupo EB, e no Gráfico 6 (B) para o grupo EM. A descrição estatística para o grupo EB e para o grupo EM, encontra-se representada em anexo (Anexo II- Tabela 29 e Tabela 30). Em T1, os valores médios de $[Ca^{2+}_i]$ eram mais elevados no grupo EM ($1,18 \pm 0,26$ mmol/L), mas em T2 foi este grupo que registou os valores médios de $[Ca^{2+}_i]$ mais baixos ($0,88 \pm 0,23$ mmol/L), enquanto que o grupo EB manteve os valores médios de $[Ca^{2+}_i]$ ($1,10 \pm 0,11$ mmol/L) em T2. O valor mínimo obtido em T1 foi de 0,90 mmol/L, em contraste com o valor mínimo de 0,57 mmol/L registado em T2. Por sua vez, o valor mais elevado foi de 1,53 mmol/L em T1 e de 1,28 mmol/L em T2. No entanto, a diferença observada relativamente ao valor da $[Ca^{2+}_i]$ em T1 e em T2, no grupo EB ($W=12,00$, $p=0,80$) e no grupo EM ($W=5,00$, $p=0,42$) não se mostrou estatisticamente significativa.

A distribuição dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ em T1 e T2, no grupo EB encontra-se representada no Gráfico 7 (A) e no grupo EM, no Gráfico 7 (B). No grupo EB, verifica-se que a $[Ca^{2+}_i]$ em T2 tende a ser maior, quanto maiores valores da $[Ca^{2+}_i]$ em T1. A análise estatística demonstrou que esta correlação positiva entre os valores da $[Ca^{2+}_i]$ em T1 e os valores da $[Ca^{2+}_i]$ em T2 é estatisticamente significativa ($S=15,18$, $p=0,01$), com um coeficiente de correlação forte (0,8192771). Por outro lado, no grupo EM quanto maiores os valores da $[Ca^{2+}_i]$ em T1, menores são os valores da $[Ca^{2+}_i]$ em T2. No entanto esta correlação negativa não é estatisticamente significativa ($S=18,00$, $p=0,33$), com um coeficiente de correlação (-0,8).

Gráfico 6- Distribuição ordenada dos valores da $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) em T1 e T2, no grupo EB (A) e no grupo EM (B).

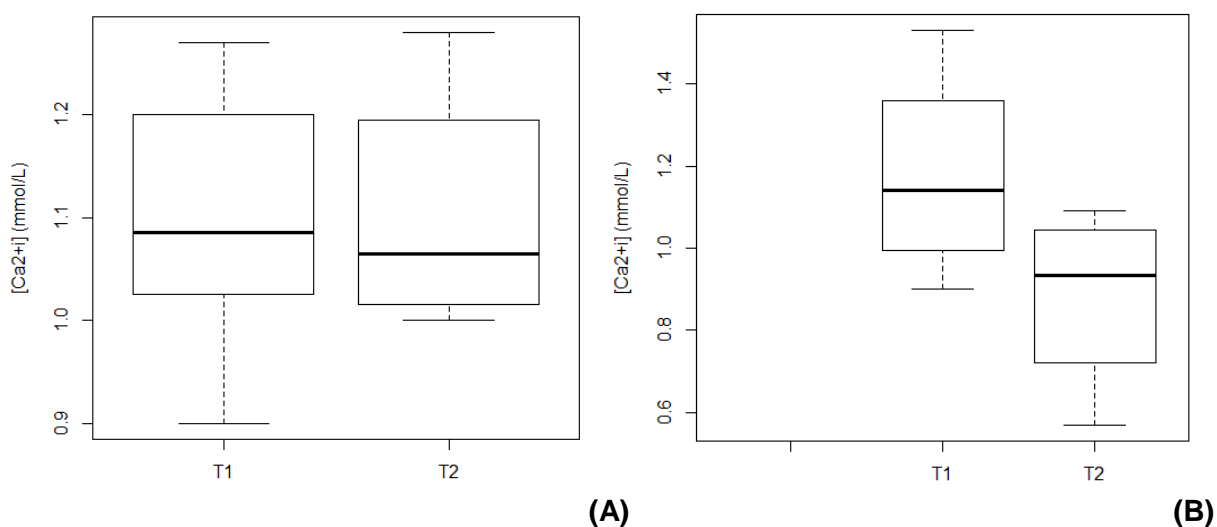
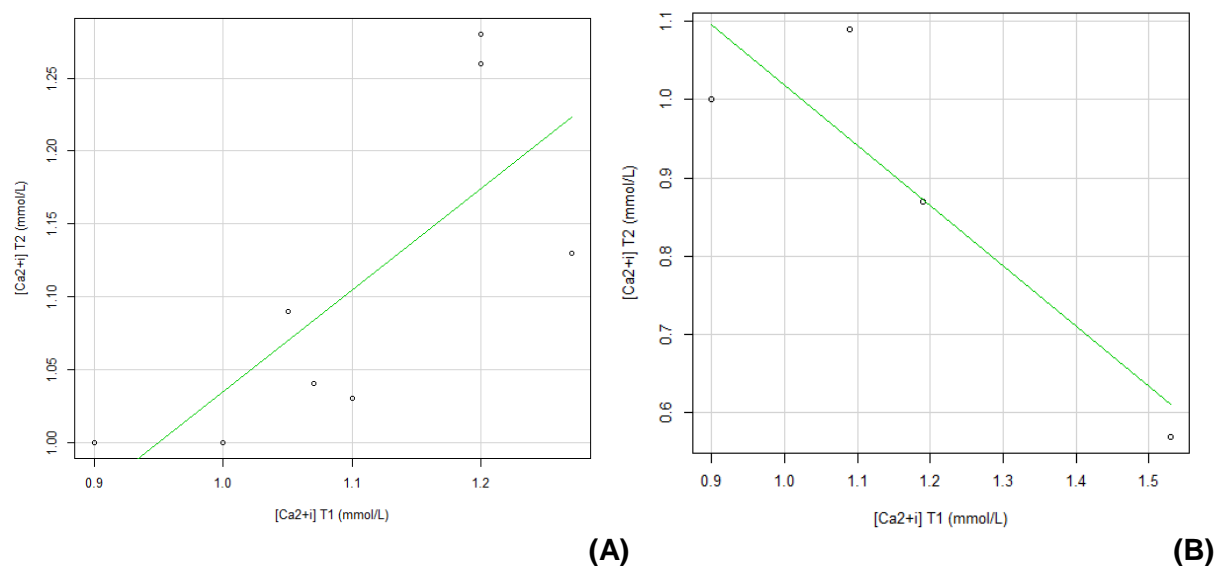


Gráfico 7- Distribuição dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ (mmol/L) em T1 em função dos valores de $[Ca^{2+}_i]$ em T2, no grupo EB (A) e no grupo EM (B).



4. Discussão dos resultados

Os resultados do estudo sugerem que uma baixa concentração sérica de cálcio ionizado é uma alteração comum em gatos com pancreatite (em T1 era baixa em 7 (58,3%) doentes e em T2 em 9 (75%) dos gatos com pancreatite) e está associada a um prognóstico mais grave (em T2 era baixa em 100% dos gatos que não sobreviveram).

No entanto é necessário uma interpretação cautelosa dos resultados, devido ao reduzido tamanho da amostra, ao facto do exame físico não ter sido realizado de forma sistemática

pelo mesmo clínico, e por depender do tipo de registos médicos realizado. Para além disso, não foi feita a confirmação do diagnóstico definitivo por análise histopatológica e não se realizou a determinação do spec fPL[®] para a obtenção de um resultado quantitativo para confirmar o diagnóstico e monitorizar a doença. Contudo, apesar destas limitações inerentes ao estudo, os resultados obtidos foram compatíveis com os achados em estudos publicados sobre gatos com pancreatite.

A amostra estudada revelou-se relativamente homogénea no que diz respeito ao género, sendo constituída por 6 (50%) machos e 6 (50%) fêmeas (50% de ME, 41,6% de FE e 8,3% de FI). Relativamente à idade observou-se maior heterogeneidade, tendo o indivíduo mais novo 4 anos e o mais velho 16, sendo o valor médio de idade igual a 11 anos. Em relação ao peso vivo, a amostra revelou-se mais homogénea com variações entre os 3,8 e os 6,3 Kg, com uma média de peso de 4,8 Kg. Quanto à raça, os animais amostrados eram maioritariamente da raça Domésticos (n=9, 75%), sendo a minoria constituída por 1 Bosques da Noruega (8,3%), 1 Siamês (8,3%) e 1 Persa (8,3%). A observação da distribuição dos 4 fatores fisiológicos género, idade, peso e raça, sugere que na amostra estudada: 1) não há predisposição de género (Little, 2011; Rothrock & Shell, 2012); 2) gatos de qualquer idade podem desenvolver a doença, mas como documentado no estudo de Forman et al. (2004) e de Cock et al. (2007) animais mais velhos apresentam maior risco; 3) apesar de animais com condição corporal baixa estarem mais predispostos a desenvolver a doença (Zoran, 2012), a amostra estudada tende para uma condição corporal normal a elevada, tendo a amostra 4 gatos domésticos com um peso vivo > 5 kg; e 4) de acordo com a amostra estudada e com as pesquisas revistas (Zoran, 2006; Washabau, 2009a), os gatos domésticos de pêlo curto estão mais predispostos.

A análise dos dados relativos aos fatores fisiológicos apresentados e os grupos de evolução da doença, revelou que: 1) em relação ao género, não houve predominio de machos ou fêmeas em nenhum dos grupos (EB e EM), sendo que cada grupo era constituído por 50% de machos e 50% de fêmeas, apenas 1 (12,5%) FI fazia parte do grupo EB e em nenhum dos grupos se observaram MI, estando estes dados de acordo com os estudos consultados, quanto à não predisposição de género para o desenvolvimento de pancreatite (Little, 2011; Rothrock & Shell, 2012); 2) quanto à idade, constatou-se que foram os indivíduos do grupo EB a apresentarem maior idade (valor médio de 11,3 anos) quando comparados com doentes do grupo EM (valor médio de 10,5 anos), estando estes valores de acordo com a literatura revista, que aponta os indivíduos mais velhos como os mais predispostos (Forman et al., 2004; Cock et al., 2007), sendo que os valores médios mais baixos verificados no grupo EM podem refletir uma pancreatite de carácter agudo, a qual está associada a uma elevada mortalidade e morbilidade (necrosante), como se verificou neste grupo e que parece afetar animais mais jovens (supurativa) (Mansfield, 2007; Xenoulis & Steiner, 2008; Washabau et al., 2010) como é o caso da FE de 4 anos de idade; 3) relativamente ao peso,

os indivíduos do grupo EB foram os que apresentavam maior peso quando comparados com o grupo EM (valor médio de 4,9 e 4,6 Kg, respetivamente), e contrariamente à literatura, os animais mais representados nesta amostra tem um condição corporal normal a elevada, em vez de uma condição corporal baixa, que geralmente predispõe ao desenvolvimento da pancreatite (Zoran, 2012); por último 4) em relação à raça, verificou-se um predomínio de gatos domésticos no grupo EM (100%) e no grupo EB (62,5%), o que está de acordo com as conclusões dos estudos consultados, no entanto é necessário ter em conta que esta é a raça mais representada em termos populacionais, podendo facilmente ser sobrestimada (Zoran, 2006; Washabau, 2009a).

Os sinais clínicos mais frequentes avaliados neste estudo, foram: a anorexia, a prostração, a desidratação, o vômito e a icterícia. A dor abdominal, a dispneia, a hipotermia, a perda de peso e a deteção de uma massa à palpação abdominal foram os menos comuns e a PU/PD, hipertermia, taquicardia e bradicardia foram ocasionalmente observados. Estudos anteriores (Hill & Van Winkle, 1993; Kimmel et al.,2001; Ferreri et al.,2003) documentam os mesmos sinais clínicos não específicos, como a anorexia, a prostração e a desidratação como os mais prevalentes. O vômito apesar de ser um sinal clínicos mais reconhecido no cão e no Homem, e no gato puder estar ausente ou ser intermitente (Steiner, 2011), teve grande expressão neste estudo sendo registado em 5 gatos (41,6%), assim como a icterícia que tende a manifestar-se ocasionalmente, quando a inflamação pancreática causa o bloqueio parcial ou total do ducto biliar comum (Rothrock & Shell, 2012), também foi documentada numa prevalência mais elevada (41,6%), quando comparada com estudos citados anteriormente. Este fato pode justificar-se pelo elevado número de doenças hepáticas e do sistema biliar concomitantes presentes na amostra do estudo que se manifestam com sinais clínicos similares. Contrariamente ao esperado, a perda de peso e a hipotermia foi registada num pequeno número de animais (n=2; 16,6%), facto que pode dever-se à inconsistência dos registos médicos e/ou à seleção inadvertida de casos mais leves em que a expressão destes sinais clínicos é mais baixa, respetivamente. A dor abdominal apenas foi identificada em 4 dos 12 animais (33,3%), mostrando que apesar de ser um sinal clínico frequente no Homem e no cão, raramente é reconhecida nos doentes felinos (Steiner, 2011), possivelmente devido à falta de realização de um exame físico de forma sistemática. Não se reportou em nenhum doente deste estudo diarreia, palidez das mucosas ou ataxia.

Relativamente às análises hematológicas, as alterações observadas como a policitémia (8,3%), a anemia (8,3%) e a leucocitose (58,3%) com uma neutrofilia sem desvio à esquerda de 66,7%, correspondem às alterações mais significativamente registadas em estudos anteriores (Xenoulis & Steiner, 2008; Washabau, 2010; IDEXX, 2011), com exceção da trombocitopénia (58,3%) observada e da ausência de leucopénia na amostra de casos estudados. A trombocitopénia pode refletir o carácter sistémico e grave da doença, geralmente associado ao desenvolvimento de CID. A ausência de leucopénia pode

novamente justificar-se pela seleção inadvertida de casos mais leves em que a expressão desta alteração laboratorial é mais baixa.

Quanto às análises bioquímicas, os resultados estão de acordo com os estudos publicados, no que respeita ao aumento das enzimas hepáticas (ALT 58,3% e FAS 75%), à hiperglicémia (41,7%) e à azotémia (75%), não se verificando contudo hipoalbuminémia ou hipocaliémia, que segundo a literatura está presente em 36% e 56%, respetivamente, em gatos com pancreatite (Xenoulis & Steiner, 2008; Washabau, 2010). A hipocalcémia foi registada em 7 (58,3%) indivíduos no T1 e em 9 (75%) dos indivíduos com pancreatite em T2, o que de novo está em correspondência com a bibliografia revista. Não foram determinados os parâmetros de bilirrubina, colesterol, os quais segundo vários estudos se encontram com valores aumentados, respetivamente em 58% e 72% dos gatos (Xenoulis & Steiner, 2008; Washabau, 2010), e do mesmo modo para a concentração de cobalamina, o que não nos permite excluir a presença de doença intestinal concomitante (Hernandez et al., 2010).

A nível radiográfico não se evidenciaram alterações consideráveis, exceto em 1 (8,3%) doente que apresentou derrame pleural, o qual de acordo com estudos já realizados, pode ser detetado num pequeno número de casos mais graves (Simpson, 2006).

Todos os doentes felinos incluídos neste estudo apresentavam alterações ecográficas consistentes com as alterações registadas em outros estudos, sendo as mais frequentes o aumento do órgão (58,3%), a hipoecogenicidade (41,6 %) do parênquima pancreático e a presença de líquido livre na cavidade abdominal (50%). Sendo que o resultado a nível ecográfico superou a sensibilidade esperada (entre os 24% a 67%) (IDEXX, 2011). É necessário ter em conta que não foi realizada nenhuma análise histológica não se podendo assim considerar de forma absoluta a pancreatite como o diagnóstico definitivo, uma vez que outras doenças pancreáticas exócrinas podem mimetizar as imagens ecográficas observadas (Hecht & Henry, 2007).

Ao relacionar as alterações ecográficas em T1 (uma vez que apenas foi realizado um exame ecográfico a cada indivíduo, no dia do diagnóstico) com os valores médios da $[Ca^{2+}]_i$, verificou-se que esta era mais elevada em indivíduos que apresentaram o parênquima hiperecócico em ambos os grupos, enquanto que as $[Ca^{2+}]_i$ mais baixas pertenciam aos doentes que apresentaram líquido livre no grupo EB e aos doentes que apresentaram o parênquima hipoecócico no grupo EM. Estes resultados estão de acordo com a literatura consultada, já que um parênquima hiperecócico está geralmente associado à forma crónica da pancreatite, que tende a ser um processo com menor gravidade (Steiner, 2010a), com pouca ou nenhuma necrose e sinais sistémicos associados, o que causa um menor sequestro de sais de cálcio na gordura peripancreática, assim como menores alterações ácido-base (Steiner, 2011). Por outro lado, a presença de líquido livre abdominal e de um parênquima hipoecócico, são evidências ecográficas de carácter agudo da doença que

geralmente envolve múltiplos órgãos e está associada a um pior prognóstico, com uma extensa necrose pancreática responsável pelo sequestro e diminuição da $[Ca^{2+}]$ (Steiner, 2011).

Evidências ecográficas de hepatomegália ou aumento da ecogenicidade hepática, compatíveis com lipidose hepática, foram observadas em 5 dos 12 (41,6%) dos gatos com pancreatite, sendo este resultado similar ao estudo em que cerca de 40 % dos gatos com lipidose hepática apresentavam a doença (Marks, 2009). Mas em conformidade com o estudo de Kimmel et al. (2001), apesar da anorexia associada à pancreatite predispor os doentes ao desenvolvimento de lipidose hepática, os resultados do presente estudo não indicam se a pancreatite é a causa ou efeito da lipidose hepática ou se a presença das 2 doenças foi uma simples coincidência. Para além de que a suspeita da pancreatite e de lipidose de forma concomitante, não foi confirmada histologicamente. Através do exame ecográfico também foi possível observar que 41,6% dos indivíduos apresentavam colangite, o que suporta os diversos estudos em que se verificou esta associação (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008), mas apenas 1 (8,3%) gato apresentou sinais de inflamação intestinal, o que não apoia de forma absoluta o resultado do estudo em que a pancreatite foi documentada em 50% dos gatos com colangite e 39% destes doentes tinham IBD (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008); talvez por a forma aguda ter maior expressão na amostra estudada e estas doenças concorrentes serem mais prováveis em doentes com a forma crónica da doença (Ferreri, et al., 2003). Para além das doenças mencionadas anteriormente, 3 dos 12 (25%) gatos estudados tinham concomitantemente diagnóstico de diabetes mellitus, que apesar de não ser tão expressiva como no estudo com 27 gatos diabéticos, em que 19 destes tinham pancreatite crónica no ato de necrópsia, ou como na investigação em que os doentes diabéticos tinham elevados níveis de imunorreatividade à lipase pancreática felina (PLIf), com uma prevalência de 82% (Forcada et al., 2008; Zini et al., 2010), sugere que a pancreatite pode estar associada nestes doentes. No entanto, a contribuição das doenças concomitantes faladas anteriormente, na incidência da hipocalcémia e o seu significado no prognóstico no presente estudo não pode ser determinado.

Em todos os doentes da amostra obteve-se um resultado alterado no SNAP fPL[®] acima do valor de referência (0-3,5 µg/L), o qual está diretamente correlacionado com a “zona duvidosa” (3,6-5,3 µg/L) ou com o intervalo considerado consistente com o diagnóstico de pancreatite (>5,4 µg/L) para o Spec fPL[®] (IDEXX, 2011; Forman, 2012), daí que cada resultado positivo deveria ter sido estudado seguidamente por uma determinação do Spec fPL[®], de modo a confirmar o diagnóstico e obter-se um resultado quantitativo que permitiria monitorizar a evolução da doença (Steiner, 2011). Além disso, é necessária uma interpretação cautelosa do resultado no SNAP fPL[®] nos doentes diabéticos (n=3) referidos anteriormente, já que no estudo de Forcada et al. (2008) foi documentado que estes doentes

tinham um PLI mais elevado, mas como no presente estudo, não houve confirmação da inflamação pancreática por outro exame de diagnóstico, mantendo-se a dúvida se o próprio estado diabético destes indivíduos afetou ou não o metabolismo do PLI (Forcada et al., 2008; Scherk, 2010), conduzindo a um baixo valor preditivo positivo. Para além disso, outras doenças pancreáticas (neoplasias, abscessos, pseudoquistos) podem estar associadas com valores de PLI aumentados, devido à inflamação pancreática originada nesses processos (Xenoulis & Steiner, 2012), podendo ser responsáveis por alguns falsos positivos no diagnóstico de pancreatite sem confirmação histopatológica.

Todos os doentes do estudo ficaram hospitalizados e o tratamento consistiu em fluidoterapia, analgesia, anti-eméticos, antibioterapia, protetores gástricos e em 3 doentes foi necessária a colocação de tubo esofágico. O período de hospitalização variou entre 2 e 11 dias nos sobreviventes, e os animais que acabaram por morrer por paragem cardio-respiratória ou por eutanásia, reportaram um período de hospitalização entre 2 a 6 dias. Os indivíduos que tiveram alta médica foram seguidos num regime ambulatorio, com uma terapêutica instituída que incluía antibióticos, anti-éméticos, analgésicos e protetores gástricos.

Quanto ao tipo de evolução, esta foi benigna em 8 (66,6%) dos doentes com pancreatite. Os restantes 4 (33,3%) indivíduos entraram em paragem cardio-respiratória sem sucesso de reanimação durante a hospitalização (50%) ou foram submetidos a eutanásia (50%) após a hospitalização devido ao estado crítico, ao prognóstico grave e/ou ausência de melhorias clínicas.

As alterações das concentrações de albumina e PT no soro podem ter uma grande influência na concentração de cálcio total, com uma relação linear positiva, entre estes parâmetros (Grüdtner et al., 1997). Apesar de nos gatos não existir uma relação significativa entre os valores séricos de albumina e de cálcio total, os valores de cálcio sérico ionizado baixos refletem apenas uma diminuição da fração livre ou ativa do cálcio total. Nenhum dos doentes estudados apresentou hipoalbuminémia e os valores da concentração sérica de albumina não foram significativamente diferentes entre os indivíduos com pancreatite que sobreviveram, dos apresentados pelos doentes com pancreatite e que não sobreviveram.

A distribuição do cálcio pela fração ionizada, complexa e ligado às proteínas, é determinada pela concentração de cálcio e ligantes disponíveis, assim como pelo pH (Barber, 2004). A determinação da fração ionizada, em detrimento da medição do cálcio total mostrou ser superior em muitas condições sobretudo em doentes com hiperparatiroidismo, doença renal, hipoproteinémia e hiperproteinémia, alterações ácido-base e estados críticos de doença, visto que, levam a alterações dos parâmetros referidos (cálcio e ligantes disponíveis, pH) (Schenck et al., 2012). A determinação do cálcio ionizado pode ser feita em condições aeróbias ou anaeróbias, mas a maior precisão requer que as amostras sejam colhidas e analisadas em meio anaeróbio, como o analisado no presente estudo de forma a garantir

que não ocorre um aumento de pH devido à perda de CO₂. Um pH ácido favorece a dissociação do cálcio das proteínas aumentando a concentração de cálcio ionizado na amostra. A alcalinidade ocorre com perda de CO₂, favorecendo a ligação às proteínas e diminuindo a sua concentração na amostra (Dimeski et al., 2010). Assim, quando os indivíduos estão numa situação alcalose metabólica, os valores da concentração sérica de cálcio ionizado tendem a diminuir. Como no presente estudo não foi determinado o valor do pH sanguíneo em nenhum doente, os resultados podem refletir uma concentração sérica de cálcio ionizado falsamente diminuída. No entanto, tendo em conta as causas de alcalose metabólica (por perda de iões de hidrogénio devido a vômito ou perdas renais por hiperaldosteronismo; pela administração de diuréticos, corticosteróides ou bicarbonato) e visto que os parâmetros do ionograma estavam normais (inclusive os valores de potássio, que quando diminuídos tendem a deslocar-se do meio intracelular para o espaço extracelular, com conseqüente movimento dos iões de hidrogénio para o espaço intracelular na tentativa de manter a neutralidade elétrica, o que causa um aumento do pH sanguíneo), é pouco provável que os doentes do presente estudo se encontrassem neste estado metabólico. Como o pH e o cálcio são mais estáveis em soro, do que em sangue total ou sangue heparinizado, as amostras foram imediatamente colhidas e centrifugadas, de forma a se diminuir as probabilidades de interferência e permitir um maior período de armazenamento da amostra (Schenck et al., 2012).

Os valores normais de cálcio ionizado em gatos variam entre laboratórios, mas encontra-se aproximadamente entre os 4.6 a 5.4 mg/dl (1.15 a 1.35 mmol/L) em felinos adultos, e em animais até 2 anos de idade tem uma concentração sanguínea 0.1 a 0.4 mg/dl (0.025 a 0.1 mmol/L) mais alta, do que animais numa faixa etária mais elevada (Schenck et al., 2012).

São vários os estudos que documentam a hipocalcémia (total e ionizada) na pancreatite e diversos mecanismos têm sido propostos para o aparecimento desta alteração, como: 1) a hipoalbuminémia; 2) as alterações ácido-base; 3) o sequestro de sais de cálcio na gordura peripancreática ou nos tecidos moles; 4) o aumento da concentração dos ácidos gordos livres; 5) o aumento da concentração de calcitonina secundária à hiperglucagonémia; e/ou 6) a resistência à paratormona ou deficiência de paratormona secundária à hipomagnesiémia (Kimmel et al., 2001; Matz, 2006; Hernandez et al., 2010; Washabau, 2010).

Neste estudo, a hipocalcémia foi uma alteração eletrolítica comum a muitos indivíduos com pancreatite, tendo sido registada em 7 (58,3%) indivíduos no T1 e em 9 (75%) dos indivíduos em T2, o que está de acordo com a bibliografia revista no que respeita à incidência nos doentes felinos. Apesar de 5 dos 8 (62,5%) gatos com pancreatite que sobreviveram registaram concentrações séricas de cálcio ionizado baixas, apenas 2 (25%) apresentava concentrações ≤ 1 mmol/L, enquanto que todos os gatos (100%) que não sobreviveram apresentavam concentrações séricas de cálcio ionizado baixas, e 3 (75%)

destes apresentavam concentrações ≤ 1 mmol/L. Assim, dos 5 doentes com concentrações séricas de cálcio ionizado ≤ 1 mmol/L, 3 (60%) não sobreviveram. Apesar da concentração sérica de cálcio ionizado > 1 mmol/L, não puder ser utilizada para prever que o doente vai sobreviver, é apropriado e cauteloso atribuir um prognóstico mais reservado e/ou uma terapêutica médica mais agressiva em gatos em que se verificou que a concentração sérica de cálcio ionizado é ≤ 1 mmol/L (Kimmel et al., 2001).

Em T1, os valores médios de $[Ca^{2+}]_i$ foram mais elevados no grupo EM ($1,18 \pm 0,26$ mmol/L), mas em T2 foi este grupo que registou os valores médios de $[Ca^{2+}]_i$ mais baixos ($0,88 \pm 0,23$ mmol/L), enquanto que o grupo EB em T2, manteve os valores médios de $[Ca^{2+}]_i$ ($1,10 \pm 0,11$ mmol/L) registados em T1. No grupo EB, verificou-se que a $[Ca^{2+}]_i$ em T2 tende a ser maior, quanto maiores os valores da $[Ca^{2+}]_i$ em T1, com uma correlação positiva estatisticamente significativa, visto que quanto maiores os valores de cálcio em T1, maior é a facilidade do organismo readquirir a homeostasia no momento da recuperação clínica. Por outro lado, no grupo EM a magnitude da alteração homeostática é maior nestes indivíduos, e quanto mais elevados os valores da $[Ca^{2+}]_i$ em T1, menores foram os valores da $[Ca^{2+}]_i$ em T2, uma vez que todos os indivíduos deste grupo apresentavam um quadro clínico crítico com dor, hipotensão, taquicardia, taquipneia e hipotermia, em que a exigência de cálcio ionizado disponível era mais acentuada, tanto para a contração dos músculos respiratórios e do músculo cardíaco, assim como para a contração dos músculos esqueléticos na tentativa de manter os órgãos principais à temperatura necessária para o equilíbrio homeostático.

A concentração sérica de cálcio ionizado não se correlacionou com nenhum dos parâmetros avaliados (sinais clínicos, alterações laboratoriais e ecográficas), o que sugere que a regulação destes parâmetros é multifatorial sendo pouco provável que seja influenciada grandemente pela concentração de cálcio ionizado. Do mesmo modo, a regulação do cálcio sérico ionizado é multifatorial, sendo também pouco provável que seja influenciado por estes.

5. Conclusões e perspectivas futuras

A elaboração deste trabalho permitiu concluir que apesar dos sinais clínicos associados à hipocalcémia não se manifestarem no presente estudo, como fasciculações, tetania ou convulsões, e esta alteração eletrolítica não ter reflexos na atividade nervosa, cardíaca ou muscular, gatos com pancreatite que mantêm o tempo de sobrevivência 4 dias após o diagnóstico da doença, tendo em conta que este foi a média da duração do período de hospitalização dos doentes do grupo EM, deve valorizar-se a concentração sérica de cálcio ionizado, e se esta é ≤ 1 mmol/L é apropriado e cauteloso atribuir-lhe um prognóstico mais reservado e necessitam de uma terapêutica médica mais agressiva, do que gatos com pancreatite com uma concentração sérica de cálcio ionizado dentro do intervalo de

referência. No entanto, é necessário ter em conta as limitações do estudo, nomeadamente o número de casos reduzido da amostra, o exame físico não sistemático e realizado por diferentes clínicos, a dependência do tipo de registos médicos efetuados, a ausência de confirmação do diagnóstico definitivo por análise histopatológica e a falta de determinação do spec fPL[®] para a obtenção de um resultado quantitativo para confirmação do diagnóstico e monitorização da doença. Recomenda-se assim, a elaboração de estudos que assegurem a continuidade ao tema, que incidam numa maior amostra, que avaliem o comportamento do cálcio ionizado na forma aguda e na forma crónica da doença, e que apresentem um grupo controlo. A elaboração de estudos onde se avalie simultaneamente a paratormona, a calcitonina e o cálcio ionizado também seria interessante, uma vez que permitiria apreciar o contributo destas hormonas nos mecanismos para a hipocalcémia verificada na pancreatite. No âmbito da pancreatite, que é considerada um dos diagnósticos *ante mortem* mais difíceis em animais de companhia, na maior parte dos casos, permanece como um diagnóstico de exclusão no ambiente clínico, sendo necessário dar continuidade à pesquisa da doença e aumentar a sensibilidade dos Médicos Veterinários para a suspeita clínica da mesma, com vista à instituição imediata da terapêutica adequada e diminuição da elevada taxa de mortalidade associada.

Neste sentido, é necessário ter em conta que os gatos também são afetados por doenças pancreáticas exócrinas, sendo que a pancreatite crónica é a que têm maior expressividade. Assim como, enfatizar a importância da análise histopatológica no diagnóstico definitivo das doenças pancreáticas exócrinas, que muitas vezes devido a um estado crítico tal apenas pode ser realizada em indivíduos criteriosamente selecionados. Apesar das diversas pesquisas e avanços na compreensão da fisiopatologia e etiologia da doença, os quadros clínicos mantêm-se imprevisíveis e a classificação idiopática predominante, o que faz com que a avaliação do carácter da doença tanto a nível local (grau de isquémia e o balanço entre as moléculas inibidoras e as proteases) como sistémico (proteína amilóide A sérica e procalcitonina), se torne cada vez mais importante na abordagem a esta doença. Outro aspeto peculiar é a anatomia pancreaticobiliar, que torna imprescindível a pesquisa de outras inflamações concomitantes em doentes com colangite/colangiohepatite, IBD ou pancreatite. Para além disso, a presença de outras doenças concomitantes, como a lipidose hepática, a enterite, a diabetes mellitus e a coagulopatia responsiva à vitamina K1, aumentam a predisposição para a doença. Os sinais clínicos são vagos e não específicos, e muitas vezes refletem as doenças concomitantes faladas anteriormente. A sensibilidade para o reconhecimento da dor abdominal nos doentes felinos ainda é um desafio para os clínicos, e é necessário interseparar todos os sinais e comportamentos que manifestam dor abdominal, baseados numa ciência da evidência e nos conhecimentos científicos desta, uma vez que, o gato possui os mesmos receptores sensoriais que o Homem e o cão, sendo que é importante descodificá-los. Dos exames complementares para o diagnóstico, a

ecografia abdominal e a avaliação de marcadores específicos da doença, como a PLf, têm-se mostrado os meios de diagnóstico mais úteis na abordagem à doença inflamatória pancreática, uma vez que estão disponíveis de forma rotineira e possuem maior precisão e especificidade do que outros meios de diagnóstico. Outro ponto de interesse futuro, a nível de investigação é a aplicabilidade das proteínas de fase aguda (PFA), as quais permitirão caracterizar mais atempadamente o carácter inflamatório da doença, assim como a maior utilização da ecografia com contraste e com doppler para a deteção de pancreatite e diferenciação de processos neoplásicos de outras doenças benignas. O tratamento continua a ser essencialmente sintomático e de suporte, sendo que em doentes com a forma crónica e doenças concomitantes, as recomendações são menos claras. Daí que, as novas terapêuticas para o controlo da dor associada à doença (melagatrano), a desmistificação em relação à administração de antibióticos e corticosteróides, os avanços no maneio nutricional e a continuidade das investigações sobre os efeitos dos protetores gástricos, antioxidantes, ácidos gordos, antagonistas do recetor do PAF, dopamina, somatostatina e aprotinina e os antagonistas dos mediadores inflamatórios (IL, TNF- α) nos doentes felinos, assumam um papel fundamental na diminuição da magnitude dos efeitos e complicações da doença.

Bibliografia

- Almadén, Y., Canalejo, A., Ballesteros, E., Añón, G., Cañadillas, S. & Rodríguez, M. (2002). Regulation of arachidonic acid production by intracellular calcium in parathyroid cells: effect of extracellular phosphate. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13, 693-698.
- Allen, H.S., Steiner, J., Broussard J., Mansfield, C., Williams, D.A. & Jones, B. (2006). Serum and urine concentrations of trypsinogen-activation peptide as markers for acute pancreatitis in cats. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 70, 313-316.
- Armstrong, P.J. (2006). "Feeding through" versus NPO in the treatment of GI disease. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando Florida, 7-11 January 2006*, pp. 443-444.
- Bai, Y., Gao, J., Zou, D.W. & Li, Z.S. (2010). Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Gastroenterology*, 103, 104-110.
- Bailiff, N.L., Norris, C.R., Seguin, B., Griffey, S.M. & Ling, G.V. (2004). Pancreatolithiasis and pancreatic pseudoblaster associated with pancreatitis in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40, 69-74.
- Baird, G.S. (2011). Ionized calcium. *Clinica Chimica Acta- International Journal of Clinical Chemistry and Diagnostic Laboratory Medicine*, 412, 696-701.
- Barber, P.J. (2004). Investigation of hypercalcaemia and hypocalcaemia. In Mooney, C.T. & Peterson, M.E. (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*. (3rd ed.) (pp. 26-42). Gloucester: BSAVA.
- Baron, M.L., Hecht, S., Matthews, A.R. & Stokes, J.E. (2009). Ultrasonography observation of secretin-induced pancreatic duct dilation in healthy cats. *Veterinary radiology & ultrasound*, 51, 86-89.
- Barral, D., Barros, A.C. & Araújo, R.P.C. (2007). Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 7, 309-315.
- Barret, K.E., Barman, S.M., Boitano, S. & Brooks, H. (2010). *Ganong's review of medical physiology*. (23rd ed.). New York: McGraw-Hill Medical.
- Bhattacharya, S.K., Crawford, A.J., Pate, J.W., Clemens, M.G. & Chaudry, I.H. (1988). Mechanism of calcium and magnesium translocation in acute pancreatitis: a temporal correlation between hypocalcemia and membrane-mediated excessive intracellular calcium accumulation in soft tissues. *Magnesium*, 7, 91-102.
- Blanchard, G. (2011). Non-food responsive enteropathy: food is not involved, but a part of the treatment. In *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy, 27-29 May 2011*, pp. 52-57.
- Böck, P., Abdel-Moneim, M. & Egerbacher, M. (1997). Development of pancreas. *Microscopy Research and Technique*, 37, 374-383.

- Bond, H., Dilworth, M.R., Barker, B., Cowley, E., Jimenez, A.R., Boyd, R.D.H., Husain, S.M., Ward, B.S., Sibley, C.P. & Glazier, J.D. (2008). Increased maternofetal calcium flux in parathyroid hormone-related protein-null mice. *The Journal of Physiology*, 586, 2015-2025.
- Boozer, A. L. (2003). Feline pancreatitis. *Standards of care: emergency and critical care medicine*, 5, 4-8.
- Boros, S., Bindels, R.J.M. & Hoenderop, J.G.J. (2009). Active Ca²⁺ reabsorption in the connecting tubule. *European Journal of Physiology*, 458, 99-109.
- Branter, E.M. & Viviano, K.R. (2010). Multiple recurrent pancreatic cysts with associated pancreatic inflammation and atrophy in a cat. *Journal of the Feline Medicine and Surgery*, 12, 822-827.
- Brown, E.M. (2009). Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, 38, 437-445.
- Ceppa, E.P., Lyo, V., Grady, E.F., Knecht, W., Grahn, S., Peterson, A., Bunnett, N.W., Kirkwood, K.S. & Cattaruzza, F. (2011). Serine proteases mediate inflammatory pain in acute pancreatitis. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300, G1033-G1042.
- Chen, C., Xia, S.H., Chen, H. & Li, X.H. (2008). Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists. *World Journal of gastroenterology*, 14, 4735-4738.
- Christakos, S. (2012). Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of intestinal calcium absorption. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523, 73-76.
- Clemens, T.L., Cormier, S., Eichinger, A., Endlich, K., Fiaschi-Taesch, N., Fischer, E., Friedman, P.A., Karaplis, A.C., Massfelder, T., Rossert, J., Schlüter, K., Silve, C., Stewart, A.F., Takane, K. & Helwig, J. (2001). Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. *British Journal of Pharmacology*, 134, 1113-1136.
- Coleman, M. & Robson, M. (2005). Pancreatic masses following pancreatitis: pancreatic pseudocysts, necrosis, and abscesses. *Compendium on Continuing Education for Veterinarians*, 27, 147-154.
- Cosford, K.L., Shmon, C.L., Myers, S.L., Taylor, S.M., Carr, A.P., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S. & Mantovani, F. (2010). Prospective evaluation of laparoscopic pancreatic biopsies in 11 healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 104-113.
- Cray, C., Zaias, J. & Atلمان, N.H. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comparative Medicine*, 59, 517-526.
- Cunningham, J.G. (2007). *Textbook of veterinary physiology*. (4th ed.). St. Louis: Saunders Elsevier.

- Davey, R.A., Turner, A.G., McManus, J.F., Chiu, W.M., Tjahyono, F., Moore, A.J., Atkins, G.J., Anderson, P.H., Ma, C., Glatt, V., MacLean, H.E., Vicent, C., Bouxsein, M., Morris, H.A., Findlay, D.M. & Zajac, J.D. (2008). Calcitonin receptor plays a physiologic role to protect against hypercalcemia in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23, 1182-1193.
- De Cock, H.E.V., Forman, M.A., Farver, T.B. & Marks, S.L. (2007). Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Veterinary Pathology*, 44, 39-49.
- Dean, T., Vilardaga, J.P., Potts, J.T.Jr. & Gardella, T.J. (2008). Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor. *Molecular Endocrinology*, 22, 156-166.
- DeLuca, H.F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 1689-1696.
- Dettelbach, M.A., Delfos, L.J. & Stewart, A.F. (1990). Intraperitoneal free fatty acids induce severe hypocalcemia in rats: a model for the hypocalcemia of pancreatitis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 5, 1249-1255.
- Ding, Y.X., Yang, K. & Chin, W.C. (2006). Ethanol augments elevated-[Ca²⁺]_i induced trypsin activation in pancreatic acinar zymogen granules. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 350, 593-597.
- Dittmer, K.E. & Thompson, K.G. (2011). Vitamin D metabolism and rickets in domestic animals: a review. *Veterinary Pathology*, 48, 389-407.
- Divieti, P., John, M.R., Jüppner, H. & Bringham, F.R. (2002). Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption *in vitro* via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology*, 143, 171-176.
- Dossin, O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26, 86-97.
- D' Souza, A. & Floch, M.H. (1973). Calcium metabolism in pancreatic disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 26, 352-361.
- Dyce, K.M., Sack, W.O., & Wensing, C.J. (2010). *Textbook of veterinary anatomy*. (4th ed.). Missouri: Elsevier Saunders.
- Egbuna, O.I. & Brown, E.M. (2008). Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Practice & Research Clinics Rheumatology*, 22, 129-148.
- Elliott, D.A. (2005). Acute pancreatitis: prevention and treatment. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 8-12 January 2005*, pp. 347-348.
- Evans, H.E. & de Lahunta, A. (2012). *Miller's anatomy of the dog*. (4th ed.). Missouri: Elsevier Saunders.
- Favus, M.J. & Angeid-Backman, E. (1984). Effects of lactose on calcium absorption and secretion by rat ileum. *American Journal Physiology*, 246, 281-285.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (2004). *Canine and feline endocrinology and reproduction*. (3rd ed.). Missouri: Elsevier Saunders.

- Ferreri, J.A., Hardam, E., Kimmel, S.E., Saunders, H.M., Van Winkle, T.J., Drobatz, K.J. & Washabau, R.J. (2003). Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223, 469-474.
- Forcada, Y., German, A.J., Noble, P.J.M., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S., Graham, P. & Blackwood, L. (2008). Determination os sérum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 480-487.
- Forman, M.A., Marks, S.L., De Cock, H.E.V., Hergesell, E.J., Wisner, E.R., Baker, T.W., Kass, P.H., Steiner, J.M. & Williams, D.A. (2004). Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 807-815.
- Forman, M.A. (2012). Figure out feline pancreatitis. In *Proceedings of the American College of Veterinary Medicine 2012, New Orleans, Louisiana, May 30- June 2 2012*. Acedido em Jan. 20, 2013, disponível em : <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ACVIM2012&PID=84397&O=VIN>
- Fossum, T.W. (2009). Management of the acute abdomen. In *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress, São Paulo, Brazil, 21-24 July 2009*. Acedido em Jan. 20, 2013, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture43/12.pdf?LA=1>
- Galvão, J.F.B., Simpson, K.W. & Birnbaum, N. (2012). Fluid and electrolyte disturbances in gastrointestinal and pancreatic disease. In S.P. DiBartola (Ed.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders: in small animal practice*, (4th ed.). (pp. 443-462). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Gaschen, F.P. (2007). Feline pancreatitis: which way to diagnosis? In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 13-27 January 2007*, pp. 425.
- Gaschen, F.P. (2011). Feline pancreatitis: a persisting challenge. In *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy, 27-29 May 2011*, pp. 196-197.
- Gaschen, L. (2008). Imaging the feline pancreas: how to recognise disease. In *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress, Dublin, Ireland, 20-24 August 2008*, pp. 307-308.
- Gattineni, J. & Baum, M. (2010). Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Journal of International Pediatric Nephrology Association*, 25, 591-601.
- Gerasimenko, J.V., Lur, G., Sherwood, M.W., Ebisui, E., Tepikin, A.V., Mikoshiba, K., Gerasimenko, O.V. & Petersen, O.H. (2009). Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on Ca²⁺ release via acid store IP₃ receptors.
- Getty, R. (1975). *Sisson and Grossman's: The anatomy of domestic animals*. (5th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company.

- Glossmann, H.H. (2010). Origin of 7-dehydrocholesterol (Provitamin D) in the skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 130, 2139-2141.
- Goodman, W.G., Salusky, I.B. & Jüppner, H. (2002). New lessons from old assays: parathyroid hormone (PTH), its receptors, and the potencial biological relevance of PTH fragments. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17, 1731-1736.
- Gründter, V.S., Weingrill, P. & Fernandes, A.L. (1997). Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 37, 143-151.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2006). *Textbook of medical physiology*. (11th ed.). Pennsylvania: Elsevier Saunders.
- Haines, V.L., Brown, P.R., Hruban, R.H. & Huso, D.L. (1996). Adenocarcinoma of the hepatopancreatic ampulla in a domestic cat. *Veterinary Pathology*, 33, 439-441.
- Head, L.L., Daniel, G.B., Tobias, K., Morandi, F., DeNovo, R.C. & Donnell, R. (2003). Evaluation of the feline pancreas using computed tomography and radiolabeled leukocytes. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44, 420-428.
- Hecht, S., Penninck, D.G., Mahony, O.M., King, R. & Rand, W.M. (2006). Relationship of pancreatic duct dilation to age and clinical findings in cats. *Veterinary radiology & ultrasound*, 47, 287-294.
- Hecht, S. & Henry, G. (2007). Sonography evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22,115-121.
- Hernandez, J., Pastor, J., Simpson, K. & Watson, P. (2010). Principais dificuldades no manejo da pancreatite. *Edição especial Veterinary Focus Royal Canin, 2010*.
- Herrmann, F. (2012). Diagnosis of feline pancreatitis dependent on SNAP FPL and Spec FPL. In *ECVIM-CA Congress Proceedings, Maastricht, Netherlands, 6-8 September 2012*. Acedido em Jan. 12, 2013, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ECVIM2012&PID=84942&O=VIN>
- Hibbetts, K., Hines, B. & Williams, D. (1999). An overview of proteinases inhibitors. *Journal of the Veterinary Internal Medicine*, 13, 302-308.
- Hoenderop, J.G.J., Nilius, B. & Bindels, R.J.M. (2005). Calcium absorption across epithelia. *Physiological Reviews*, 85, 373-422.
- Hill, R.C. & Van Winkle, T.J. (1993). Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7, 25-33.
- Holick, M.F. (2011). Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Current Drug Targets*, 12, 4-18.
- IDEXX (2009). New research presented at the ACVIM Forum/CVMA Convention confirms the Spec cPL® Test and the Spec fPL® Test are accurate screening tests for canine and feline pancreatitis [versão electrónica]. Press releases. IDEXX Laboratories, Inc., Maine. Acedido em Nov. 20, 2012, disponível em : http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en_ca/smallanimal/reference-laboratories/testmenu/cpl-fpl-research-update.pdf

- IDEXX (2011). IDEXX Laboratories Introduces the SNAP ® fPL™ Test [versão electrónica]. Press releases. IDEXX Laboratories, Inc., Maine. Acedido em Nov. 20, 2012, disponível em : http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en_us/smallanimal/snap/fpl/idexx-introduces-snap-fpl.pdf
- IDEXX (2011a). Treatment recommendations for feline pancreatitis. Test [versão electrónica]. Press releases. IDEXX Laboratories, Inc., Maine. Acedido em Nov. 25, 2012, disponível em : http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en_ca/smallanimal/reference-laboratories/spec-fpl-treatment-for-feline-pancreatitis.pdf
- Ishida, T. (2011). Feline triaditis: inflammatory diseases of the liver, pancreas and small intestine. In *Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress, Jeju, Korea, 14-17 October 2011*, pp. 448-450.
- Jaworek, J., Nawrot-Porabka, K., Leja-Szpak, A. & Konturek, S.J. (2010). Brain-gut axis in the modulation of pancreatic enzyme secretion. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 61, 532-531.
- Jergens, A.E., Morrison, J.A., Miles, K.G. & Silverman, W.B. (2007). Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy tube placement in healthy dogs and cats. *Journal of the Veterinary Internal Medicine*, 21, 18-24.
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2004). *Histologia Básica*. (10th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A..
- Kamaya, A., Federle, M.P., Desser, T.S. (2011). Imaging manifestations of abdominal fat necrosis and its mimics. *RadioGraphics*, 31, 2021-2034.
- Kaneko, J.J., Harvey, J.W. & Bruss, M.L. (1997). *Clinical biochemistry of domestic animals*. California: Academic Press.
- Kaneko, J.J., Harvey, J.W. & Bruss, M.L. (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals*. London: Academic Press.
- Kerl, M.E. & Johnson, P.A. (2004). Nutritional plan: matching diet to disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 19, 9-21.
- Kim, D. & Steward C.M. (2009). The role of CFTR in bicarbonate secretion by pancreatic duct and airway epithelia. *J. Med Invest*, 56, 336-342.
- Kimmel, S.E., Washabau, R.J. & Drobatz, K.J. (2001). Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219, 1105-1109.
- Kumar, R. & Thompson, J.R. (2011). The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22, 216-224.
- Lambers, T.T., Bindels, R.J.M. & Hoenderop, J.G.J. (2006). Coordinated control of renal Ca²⁺ handling. *Kidney International*, 69, 650-654.
- Lappe, J.M. (2011). The role of vitamin D in human health: a paradigm shift. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 16, 58-72.

- Leal, R., Félix, N., Pontes, J., Pissarra, H., Murta, A., Niza, M.M. & Steiner, J. (2010). Serum fTLI and fPLI concentrations in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in a cat with concurrent chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease. In *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference, Barcelona, Spain, Set. 30- Oct. 3 2010*. Acedido em Nov. 22, 2012, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2010/posters/Leal.pdf>
- Little, S. (2011). Chronic feline pancreatitis: cats are not small dogs. In *Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress, Jeju, Korea, 14-17 October 2011*, pp. 461-463.
- Ludlow, C.L. (2009). An update on pancreatitis. In *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, Netherlands, 23-25 April 2009*, pp.12-14.
- Mansfield, C. (2007). Feline pancreatitis- species specific diagnostic and therapeutic approach. In *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia, 2007*. Acedido em Nov. 16, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2007&PID=18157&O=VIN>
- Mansfield, C. (2008). Can we diagnose feline pancreatitis and do we need to? In *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Congress, Dublin, Ireland, 20-24 August 2008*, 14, pp. 305-306.
- Mansfield, C. (2012). Pathophysiology of acute pancreatitis: potencial application from experimental models and human medicine to dogs. *Journal of the Veterinary Internal Medicine*, 26, 875-887.
- Mansfield, C.S. & Jones, B.R. (2001). Review of feline pancreatitis part one: the normal feline pancreas, the pathophysiology, classification, prevalence and aetiologies of pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3, 117-124.
- Mannstadt, M., Jüppner, H. & Gardella, T.J. (1999). Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. *Journal of the American Physiological Society*, 277, 665-675.
- Manzuc, P.& Arias, P.T. (2011). Uncommon feline skin diseases. *Veterinary Focus*, 21, 24-31.
- Marks, S.L. (2007). How I manage pancreatitis in cats. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 13-27 January 2007*, pp. 446-448.
- Marks, S.L. (2008). Dietary management of intestinal disease. In *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy, 30 May-1 June*, pp. 540-545.
- Marks, S.L. (2009). Feline pancreatitis- a critical appraisal of diagnosis and management. In *Western Veterinary Conference, 2009*. Acedido em Nov. 25, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=WVC2009&PID=50817&O=VIN>
- Martin, T.J., Moseley, J.M. & Williams, E.D. (1997). Parathyroid hormone-related protein: hormone and cytokine. *Journal of Endocrinology*, 154, 23-37.
- Matz, M.E. (2006). Laboratory tests for pancreatitis. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 7-11 January 2006*, 20, pp. 468-469.

- McLaughlin, S. (2012). Sensibility of ultrasonography in the diagnosis of feline pancreatitis. In *Proceedings of the WSAVA/FECAVA/BSAVA World Congress, Birmingham, UK, 12-15 April 2012*.
- Miller, W.L. (2005). Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer. *Endocrinology*, 146, 2544-2550.
- Mofleh, I.A.A. (2008). Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World Journal of Gastroenterology*, 14, 675-684.
- Morris, J.G. (1999). Ineffective vitamin D synthesis in cats is reversed by an inhibitor of 7-dehydrocholesterol- Δ^7 -reductase. *The Journal of Nutrition*, 129, 903-908.
- Motta, P.M., Macchiarelli, G., Nottola, S.A. & Correr, S. (1997). Histology of the exocrine pancreas. *Microscopy Research and Technique*, 37, 384-398.
- Murray, T.M., Rao, L.G., Divieti, P. & Bringham, F.R. (2005). Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocrine Reviews*, 26, 78-113.
- Neiger, R. (2011). Calcium haemostasis- assessment and therapy. *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*, Amsterdam, Netherlands, 27-29 April, pp. 107-109. Acedido em Junho, 10, 2012, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2011/Internal.pdf#nameddest=12>.
- Nelson, R.W. & Couto, C.G. (2010). *Medicina interna de pequenos animais*. (4th ed.). Rio Janeiro: Elsevier Editora Ltda.
- Noort, R.V. (2010). The exocrine pancreas. In *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amesterdam, 22-24 April*, pp. 137-149.
- O'Brien, R.T. (2005). Imaging the gastrointestinal tract, liver and pancreas. In Hall, E.J., Simpson, J.W. & Williams, D.A. (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*. (2nd ed.). Quedgeley : British Small Animal Veterinary Association.
- Paltrinieri, S. (2008). The feline acute phase reaction. *The Veterinary Journal*, 177, 26-35.
- Paltrinieri, S., Marchini, I. & Gelain, M.E. (2012). Flow cytometric detection of alpha-1-acid glycoprotein on feline circulating leucocytes. *Australian Veterinary Journal*, 90, 291-296.
- Park, H.W., Nam, J.H., Kim, J.Y., Namkung, W., Yoon, J.S., Lee, J., Kim, K.S., Venglovecz, V., Gray, M.A., Kim, K.H. & Lee, M.G. (2010). Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by $[Cl^-]_i$ and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology*, 139, 620-631.
- Peacock, M. (2010). Calcium metabolismo in health and disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 5, 23-30.
- Penninck, D. (2009). Ultrasonography of the pancreas in dogs and cats. In *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, Netherlands, 23-25 April 2009*, pp. 7-8.

- Philbrick, W.M., Dreyer, B.E., Nakchbandi, I.A. & Karaplis, A.C. (1998). Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *The National Academy of Sciences*, 95, 11846-11851.
- Pioszak, A.A., Parker, N.R., Gardella, T.L. & Xu, H.E. (2009). Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides. *The Journal of Biological Chemistry*, 284, 28382-28391.
- Pyle, S.C., Marks, S.L. & Kass, P.H. (2004). Evaluation of complications and prognostic factors associated with administration of total parenteral nutrition in cats: 75 cases (1994-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225, 242-250.
- Qin, H.L., Su, Z.D., Hu, L.G., Ding, Z.X., Lin, Q.T. (2007). Effect of parenteral and early intrajejunal nutrition on pancreatic digestive enzyme synthesis, storage and discharge in dog models of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 13, 1123-1128.
- Rademacher, N., Ohlerth, S., Scharf, G., Lalahova, D., Sieber-Ruckstuhl, N., Alt, M., Roos, M., Grest, P. & Kaser-Hotz, B. (2008). Contrast-enhanced power and color doppler ultrasonography of the pancreas in healthy and diseased cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1310-1316.
- Rademacher, N., Gaschen, F., Royal, A., Kearney, M. & Gaschen L. (2011). Contrast harmonic ultrasonography of the normal and diseased feline pancreas. In American College of Veterinary Radiology Annual Scientific Meeting, Albuquerque, New Mexico, 11-14 October 2011, pp. 30.
- Raraty, M.G.T., Petersen, O.H., Sutton, R. & Neoptolemos, J.P. (1999). Intracellular free ionized calcium in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 13, 241-251.
- Reichrath, J. (2007). Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Journal compilation*, 16, 618-625.
- Riccardi, D. & Brown, E.M. (2010). Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 298, 485-499.
- Richter, K. (2002). Practical approach to pancreatitis. In *Proceedings of the TUFTS Animal Expo, Boston, Massachusetts, 12-15 September 2002*. Acedido em Nov. 22, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=TUFTS2002&PID=2090&O=VIN>
- Rodrigues, S.S., Fonseca, C.C. & Neves, M.T.D. (2005). Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. *Arquivo de ciências veterinárias e zoologia*, 8, 171-180.
- Ross, M.H. & Pawlina, W. (2005). *Hystology: a text and atlas*. (5th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rothrock, K. & Shell, L. (2012). *Vin.com*. Acedido em Nov. 22, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Associate/Associate.plx?DiseaseId=5371>

- Ruaux, C.G. (2003). Diagnostic approaches to acute pancreatitis. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18,245-249.
- Rutgers, C. & Biourge, V. (2009). Nutricional management of hepatobiliary and pancreatic disease. In Pibot P., Biourge, V. & Elliott, D. (Eds.), *Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition*, pp. 139-179. Acedido em Dezembro, 10, 2012, disponível em: <http://www.ivis.org/advances/rcfeline/toc.asp>.
- Schenck, P.A., Chew, D.J., Nagode, L.A. & Rosol, T.J. (2012). Disorders of calcium: hipercalcemia and hypocalcemia. In S.P. DiBartola (Ed.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders: in small animal practice*, (4th ed.). (pp. 120-194). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Schweighauser, A., Gaschen, F., Steiner, J., Allenspach, K., Francey, T., Gaschen, L. (2009). Evaluation of endosonography as a new diagnostic tool for feline pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 492-498.
- Sela-Brown, A., Russell, J., Koszewski, N.J., Michalak, M., Naveh-Many, T. & Silver, J. (1998). Calreticulin inhibits vitamin D's action on the PTH gene in vitro and may prevent vitamin D's effect in vivo in hypocalcemic rats. *Molecular Endocrinology*, 12, 1193-1200.
- Schoenmakers, I., Nap, R.C., Mol, J.A. & Hazewinkel, H.A.W. (1999). Calcium metabolism: an overview of its hormonal regulation and interrelation with skeletal integrity. *The Veterinary Quarterly*, 21, 47-53.
- Sherck, M. (2010). Feline pancreatitis: underdiagnosed and frequently overlooked. In *International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, San Antonio, USA, 11-15 Setember 2010*. Acedido em Nov. 26, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=IVECCS2010&PID=56943&O=VIN>
- Serrano, S. (2011). Pancreatitis aguda severa. In *Proceedings of the Congreso Latinoamericano de Emergencia y Cuidados Intensivos, Santiago de Chile, 28-30 July 2011*. Acedido em Nov. 24, 2012, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/laveccs/2008/Quintana.pdf?LA=1>
- Simpson, K.W. (2006). Update on pancreatitis in dogs. In Svoboda, M. (Eds.), *Proceedings of the 2006 World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA, Prague, Czech Republic, 11-14 October 2006*, pp. 382-389.
- Simpson, K.W. (2012). An update on pancreatitis in dogs and cats. In *Proceedings of the Western Veterinary Conference, Las Vegas, 19-23 February 2012*. Acedido em Nov. 27, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=WVC2012&PID=86075&O=VIN>
- Soetan, K.O., Olaiya, C.O. & Oyewole, O.E. (2010). The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: a review. *African Journal of Food Science*, 4, 200-222.
- Spillmann, T. (2008). Imaging the canine pancreas. In *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress, Dublin, Ireland, 20-24 August 2008*, pp. 382-383.

- Steiner, J.M. (2002). Poorly recognized diseases of the exocrine pancreas. In *ACVIM forum proceedings*, 2002. Acedido em Novembro, 12, 2012 em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=acvim2002&PID=pr01575&O=VIN>.
- Steiner, J.M. (2003). Diagnosis of pancreatitis. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33, 1181-1195.
- Steiner, J. M. (2006). Diagnosis of pancreatitis in small animals. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 7-11 January 2006*, Small animal edition, 20, pp. 474-475.
- Steiner, J.M. (2006). How I treat chronic pancreatitis in cats. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 7-11 January 2006*, Small animal edition, 20, pp. 472-473.
- Steiner, J.M. (2008). How I treat- exocrine pancreatic insufficiency. In *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress, Dublin, Ireland, 2008*, pp. 451.
- Steiner, J.M. (2008a). New developments in the diagnosis of feline pancreatitis. In *Proceeding of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 19-23 January 2008*, pp. 551-552.
- Steiner, J.M. (2008b). Treatment of acute and chronic pancreatitis. In *Proceeding of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 19-23 January 2008*, pp. 545-547.
- Steiner, J.M. (2010). Acute and chronic feline pancreatitis- diagnostic and therapeutic challenges. In *Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Congress, Geneva, Switzerland, 2010*. Acedido em Nov. 28, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2010&PID=56194&O=VIN>
- Steiner, J.M. (2010a). Canine pancreatic disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine: disease of the dog and the cat*, (7th ed.). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Steiner, J.M. (2010b). Helpful laboratory tests in the diagnosis of gastrointestinal disorders. In *Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Congress, Geneva, Switzerland, 2010*. Acedido em Nov. 14, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2010&PID=56187&O=VIN>
- Steiner, J.M. (2011). Diagnosis of pancreatitis. In *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference, Atlantic City, New Jersey, 10-13 October 2011*. Acedido em Nov. 15, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ACVC2011&PID=68446&O=VIN>
- Steiner, J.M. (2011a). Therapy of pancreatitis. In *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference, Atlantic City, New Jersey, 10-13 October 2011*. Acedido em Nov. 12, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ACVC2011&PID=68447&O=VIN>

- Steiner, J.M. (2012). Exocrine pancreatic insufficiency in the cat. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27, 113-116.
- Steiner, J.M. & Rozanski, E. (2006). Rational treatment of pancreatitis in small animals. In *24th Annual ACVIM Forum Proceedings, Louisville, May 31-June 3 2006*, pp. 628-632.
- Steiner, J.M. & Williams, D.A. (1999). Feline exocrine pancreatic disorders. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice*, 29, 551-575.
- Suh, S.M., Tashjian, A.H.Jr., Matsuo, N., Parkinson, D.K. & Fraser, D. (1973). Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *The Journal of Clinical Investigation*, 52, 153-160.
- Talmage, R.V., Matthews, J.L., Mobley, H.T. & Lester, G.E. (2003). Calcium homeostasis and bone surface proteins, a postulated vital process for plasma calcium control. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 3, 194-200.
- Talmage, D.W. & Talmage, R.V. (2007). Calcium homeostasis: How bone solubility relates to all aspects of bone physiology. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 7, 108-112.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Ohmi, A., Goto-Koshino, Y., Stujimoto, H. (2008). Verification of measurement of the feline serum amyloid A concentration by a human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70, 1247-1252.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Ohmi, A., Seki, I., Stujimoto, H. (2009). Time-course monitoring of serum amyloid A in a cat with pancreatitis. *Veterinary Clinical Pathology*, 38, 83-86.
- Tartaglia, L. & Waugh, A. (2002). *Veterinary physiology and applied anatomy: A textbook for veterinary nurses and technicians*. Oxford: Elsevier Butterworth-Heinemann.
- Thyng, F.W. (1908). Models of the pancreas in embryos of the pig, rabbit, cat, and man. *American Journal of anatomy*, 7, 489-503.
- Tryfonidou, M.A., Holl, M.S., Vastenburger, M., Oosterlaken-Dijksterhuis, M.A., Birkenhäger-Frenkel, D.H., van den Brom, W.E. & Hazewinkel, H.A.W. (2003). Hormonal regulation of calcium homeostasis in two breeds of dogs during growth at different rates. *Journal of Animal Science*, 81, 1568-1580.
- Tryfonidou, M.A., Hazewinkel, H.A.W. & Kooistra, H.S. (2010). Calcitropic hormones. In A. Rijnberk & H.S. Kooistra (Eds), *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text*. (2th ed.). (pp. 253-289). Hannover: Schlütersche.
- Uruñuela, A., Manso, M.A., de la Mano, A.M., Sevillano, S., Orfao, A. & de Dios, I. (2002). Asynchronous impairment of calcium homeostasis in different acinar cells after pancreatic duct obstruction in rat. *Clinical Science*, 102, 615-622.
- VanEnkevort, B.A., O'Brien, R.T. & Young, K.M. (1999). Pancreatic pseudocysts in 4 dogs and 2 cats: ultrasonographic and clinicopathologic findings. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 309-313.

- Ward, J.B., Petersen, O.H., Jenkins, S.A. & Sutton, R. (1995). Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *The Lancet*, 346, 1016-1019.
- Washabau, R.J. (2006). Feline exocrine pancreatic disease. In *Western Veterinary Conference, Las Vegas, Nevada, 19-23 February 2006*. Acedido em Novembro, 12, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wvc2006&PID=pr12001&O=VIN>.
- Washabau, R.J. (2009). Canine pancreatic disease: what's new in diagnosis and therapy? In *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress, São Paulo, Brazil, 21-24 July 2009*. Acedido em Nov. 26, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2009&PID=53541&O=VIN>
- Washabau, R.J. (2009a). Feline exocrine pancreatic disease: a diagnostic and therapeutic challenge. In *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress, São Paulo, Brazil, 21-24 July 2009*. Acedido em Nov. 16, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2009&PID=53547&O=VIN>
- Washabau, R.J. (2010). Feline pancreatic disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine: disease of the dog and the cat*, (7th ed.). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Watson, P. (2007). How I treat exocrine pancreatic insufficiency. In *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 13-27 January*, pp. 469-470.
- Watson, P. (2012). Feeding in acute pancreatitis in dogs and cats: how, when, and what? . In *ECVIM-CA Congress Proceedings, Maastricht, Netherlands, 6-8 September 2012*. Acedido em Nov. 13, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ECVIM2012&PID=85017&O=VIN>
- Webster, G. (2012). Chronic pancreatitis + IgG4-related disease- the Human perspective. In *ECVIM-CA Congress Proceedings, Maastricht, Netherlands, 6-8 September 2012*. Acedido em Nov. 24, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ECVIM2012&PID=85013&O=VIN>
- Webb, C.B. & Trott, C. (2008). Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1263-1266.
- Weiss, D.J., Gagne, J.M. & Armstrong, P.J. (1996). Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *Journal of the American Veterinary Association Medical Association*, 209, 1114-1116.
- Willard, M.D. (2010). Pancreatitis: a more common and more difficult diagnosis than we thought. In *International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, San Antonio, Texas, 11-15 September 2010*. Acedido em Nov. 14, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=IVECCS2010&PID=56965&O=VIN>

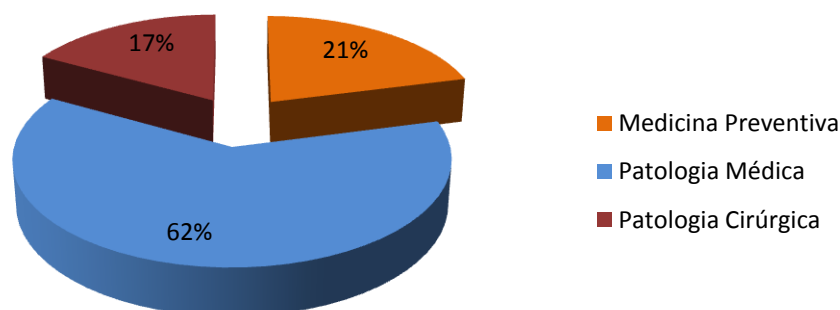
- Williams, D.A. (2005). Diseases of the exocrine pancreas. In E.J. Hall, J.W. Simpson & D.A. Williams, *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, (2nd ed.). Quedgeley : BSAVA.
- Whittemore, J.C. & Campbell, V.L. (2005). Canine and feline pancreatitis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 27, 766-776.
- Woo, S.M., Noh, M.H., Kim, B.G., Hsing, C.T., Han, J.S., Ryu, S.H., Seo, J.M., Yoon, H.A., Jang, J.S., Choi, S.R. & Cho, J.H. (2011). Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Baltazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *Korean Journal of gastroenterology*, 58, 31-37.
- Wortinger, A. (2009). Pancreatitis in dogs & cats. In *American College of Veterinary Internal Medicine Forum Proceedings, Montréal, Quebec, Canada, 3-6 June 2009*. Acedido em Nov. 25, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ACVIM2009&PID=51949&O=VIN>
- Xenoulis, P.G. & Steiner, J.M. (2008). Current concepts in feline pancreatitis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 23, 185-192.
- Xenoulis, P.G. & Steiner, J.M. (2012). Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Veterinary Clinical Pathology*, 41, 312-324.
- Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2008). Chronic pancreatitis in dogs and cats. *Compendium Continuing Education for Veterinarians*, 3, 166-181.
- Xenoulis, P. & Steiner, J. (2009). Feline pancreatitis. *Veterinary Focus*, 19, 11-19.
- Zaloga, G.P., Willey, S., Tomasic, P. & Chernow, B. (1987). Free fatty acids alter calcium binding: a cause for misinterpretation of serum calcium values and hypocalcemia in critical illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64, 1010-1014.
- Zini, E., Osto, M., Moretti, S., Franchini, M., Kook, P.H., Lutz, H., Guscelli, F., Perren, A., Hoelzle, L.E., Ackermann, M., Lutz, T.A. & Reusch, C.E. (2010). Hyperglycemia but not hyperlipidaemia decreases serum amylase and increases neutrophils in the exocrine pancreas of cats. *Research in Veterinary Science*, 89,20-26.
- Zoia, A. (2012). Immune-mediated hemolytic anemia in cats with pancreatitis. In *Proceedings of the American College of Veterinary Medicine 2012, New Orleans, Louisiana, May 30- June 2 2012*. Acedido em Nov. 16, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ACVIM2012&PID=84142&O=VIN>
- Zoran, D.L. (2006). Pancreatitis in cats: diagnosis and management of a challenging disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42, 1-9.
- Zoran, D.L. (2012). Feline pancreatitis: diagnosis and treatment connections to cholangitis? In *Proceedings of the American Board of Veterinary Practitioners Symposium 2012, San Antonio, Texas, 12-15 April 2012*. Acedido em Nov. 23, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=ABVP2012&PID=83689&O=VIN>

Anexos

Anexo 1- Estatística descritiva da casuística acompanhada durante o estágio curricular realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, no período de 1 de Março até 31 de Agosto.

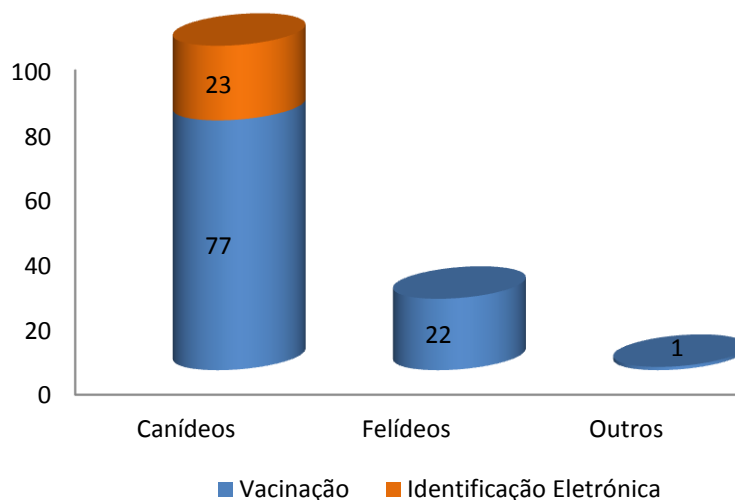
1 Estatística descritiva referente à casuística nas diferentes áreas de Medicina Preventiva, Patologia Cirúrgica e Patologia Médica

Gráfico 8- Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados nas áreas de Medicina Preventiva, Patologia Médica e Patologia Cirúrgica.



2 Estatística descritiva referente à casuística na área de Medicina Preventiva

Gráfico 9- Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados nas áreas de Medicina Preventiva referente à vacinação e identificação eletrônica, por espécie.



3 Estatística descritiva referente à casuística na área de Patologia Médica

Gráfico 10- Frequência relativa (%) das diferentes espécies animais na área da Patologia Médica.

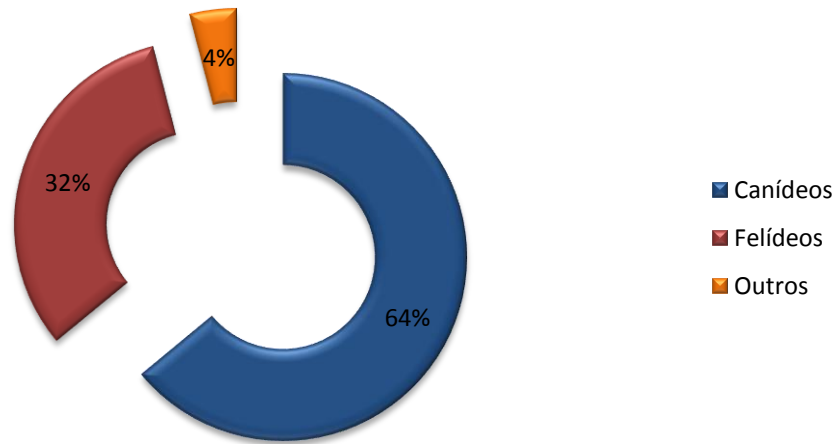


Gráfico 11- Frequências relativas (%) dos casos acompanhados nas diferentes áreas da Patologia.

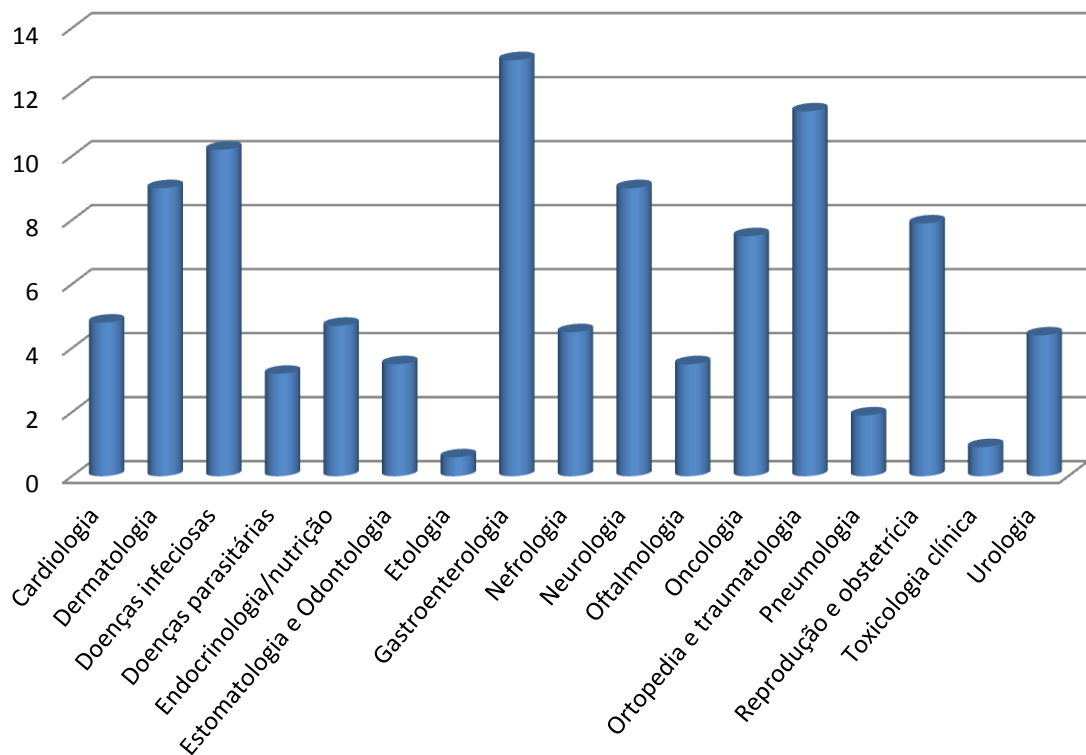
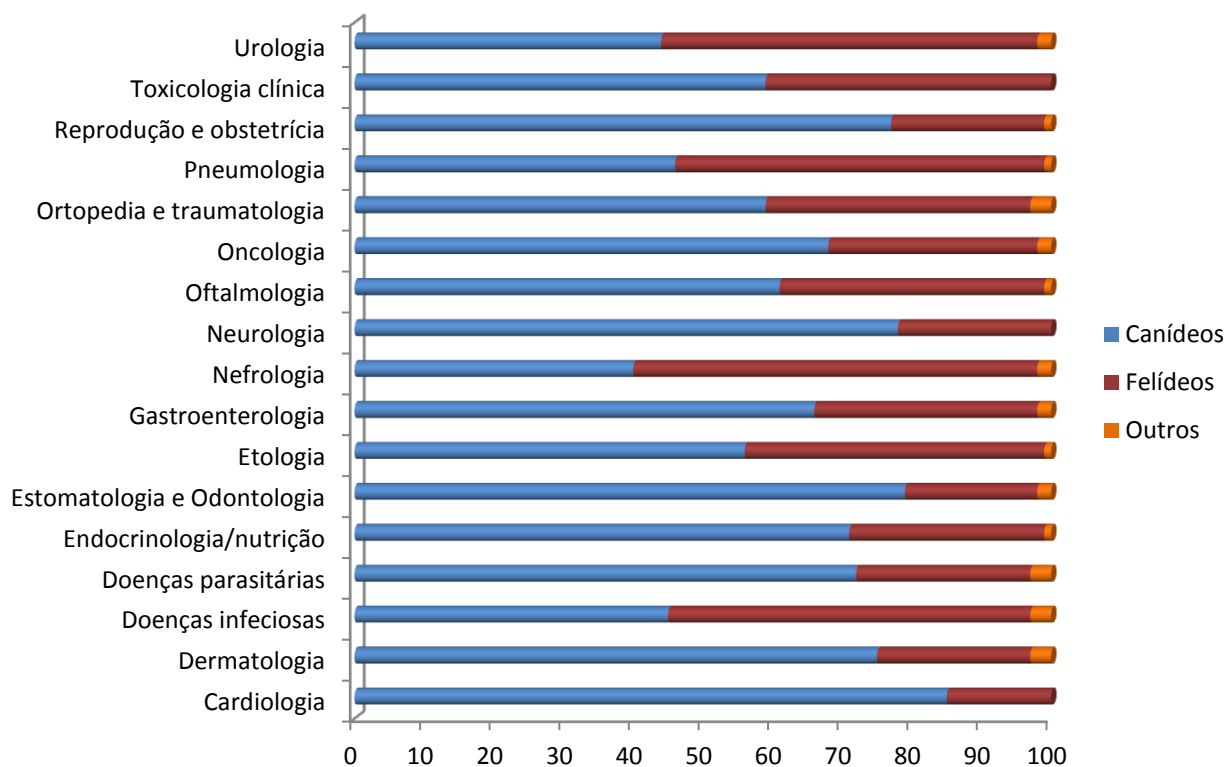


Gráfico 12- Frequências relativas (%) dos casos acompanhados nas diferentes áreas da Patologia Médica, por espécie.



4 Estatística descritiva referente à casuística na área da Medicina Laboratorial

Gráfico 13- Frequências relativas (%) das análises efetuadas no âmbito da Medicina Laboratorial.

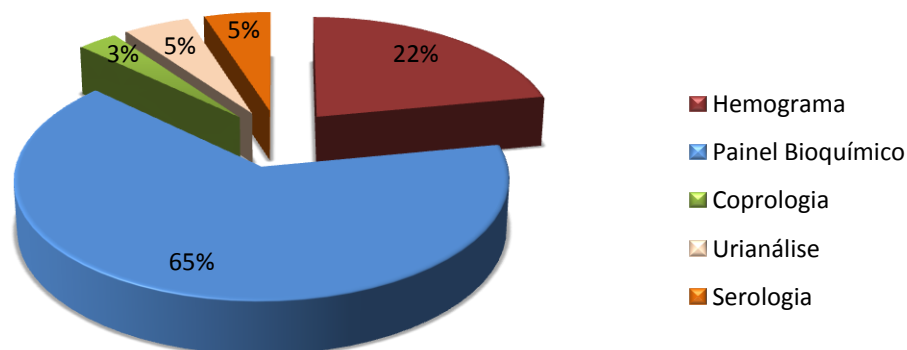


Gráfico 14- Frequências relativas (%) das análises efetuadas no âmbito da Medicina Laboratorial, por espécie.

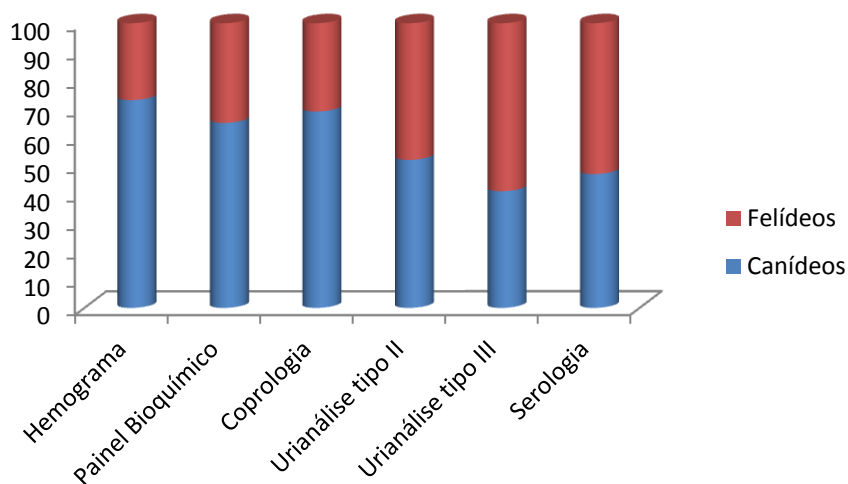


Tabela 14- Frequências relativas (%) referentes ao Painel Bioquímico Sanguíneo efetuado, por espécie.

Parâmetro	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos (FR%)
AST (Aspartato aminotransferase)	11	68	32
ALT (Alanina aminotransferase)	14	72	28
FA (Fosfatase alcalina)	13	66	34
GGT (Gama glutamil transferase)	1.9	39	61
Glucose	13.8	65	35
Ureia	18	45	55
Creatinina	19	43	57
Potássio	7	65	35
Bilirrubina	0.8	70	30
Colesterol	0.6	100	0
Proteínas totais	0.9	86	14

Tabela 15- Frequências relativas (%) referentes aos exames serológicos efetuados, em canídeos e respectivos resultados.

	FR (%)	Positivo FR (%)	Negativo FR (%)
Dirofilariose	9	25	75
Leishmaniose	44	44	56
Parvovirose/ Coronavirose	20	40	60
Esgana	0	0	0
Hemoparasitas (Babesia, Erlichia, Rickettsia)	14	15	85
Brucela	0	0	100
A.N.A (Anticorpos anti-nucleares)	3	0	100

Tabela 16- Frequências relativas (%) referentes aos exames serológicos efetuados, em canídeos e respectivos resultados.

	FR (%)	Positivo FR (%)	Negativos FR (%)
FIV (Imunodeficiência felina) / FeLV (Leucemia felina)	88	13	87
FeLV (Leucemia felina)	10	12	88
PIF (Peritonite infecciosa felina)	2	98	2

Tabela 17- Frequências relativas (%) referentes aos diversos tipos de urianálise efetuadas, por espécie.

	Canídeo FR (%)	Felídeo FR (%)	Outros FR (%)
Urina tipo I	22	78	0
Urina tipo II	28	72	0
Urina tipo III	34	66	0

5 Estatística descritiva referente à casuística na área da Imagiologia

Gráfico 15- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Imagiologia.

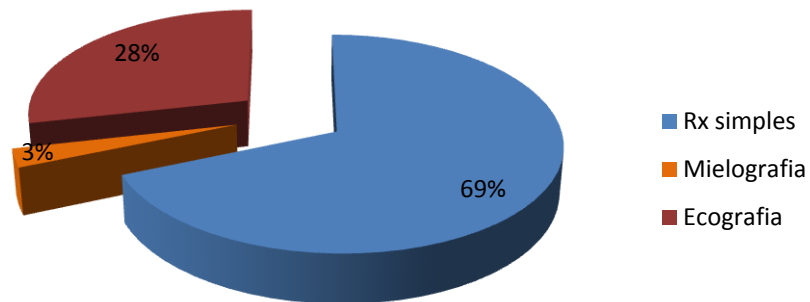


Gráfico 16- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Imagiologia, por espécie.

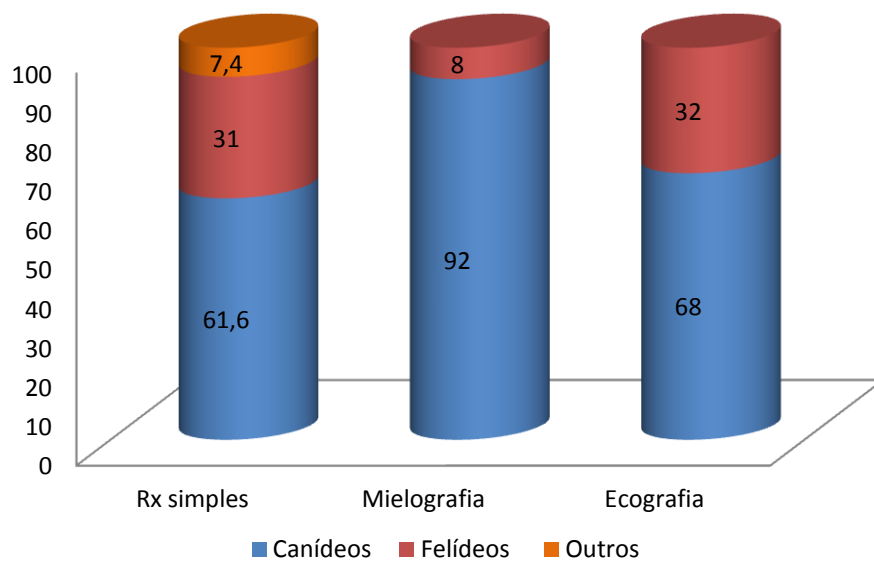


Tabela 18- Frequências relativas (%) referentes aos exames de radiologia simples, por espécie.

Região anatómica	Local	FR (%)	Canídeo FR (%)	Felídeo FR (%)	Outros FR (%)	
Crânio		2	81	3	16	
Coluna vertebral		8	86	14	0	
Tórax		21	74	26	0	
Abdômen		24	79	21	0	
Cintura pélvica	Membro torácico	Art. Escápulo-Umeral	2	100	0	0
		Membro anterior	7	75	25	0
		Art. Úmero-Rádio-Ulnar	4	100	0	0
	Membro pélvico	Pélvis	10	76	24	0
		Art. Coxo-Femural	7	77	23	0
		Art. Femuro-Tíbio-Patelar	4	84	16	0
		Membro Posterior	6	62	38	0
		Art. Tíbio-Társica	3	59	41	0
		Panorâmico	2		61	39

Tabela 19- Frequências relativas (%) referentes a outros exames realizados e/ou interpretados, por espécie.

Exame	FR (%)	Canídeo FR (%)	Felídeo FR (%)
Eletrocardiograma	81	100	0
Teste de Fluoresceína	7	56	44
TAC (Tomografia axial computadorizada)	12	96	4

6 Estatística descritiva referente à casuística na área da Patologia Cirúrgica

Gráfico 17- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada em Patologia Cirúrgica.

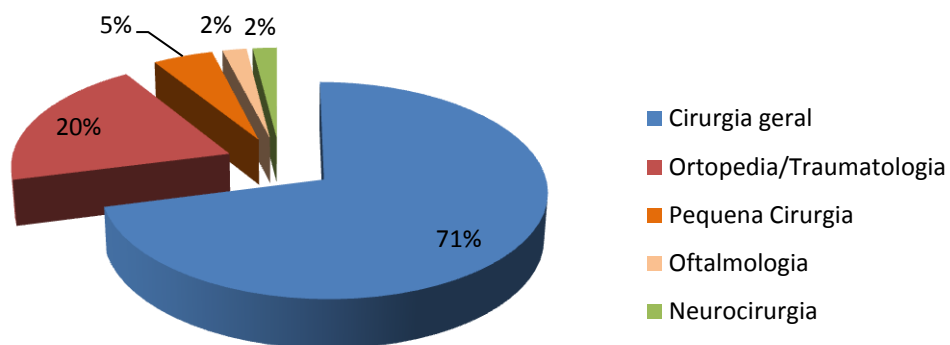


Gráfico 18- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada em Patologia Cirúrgica, por espécie.

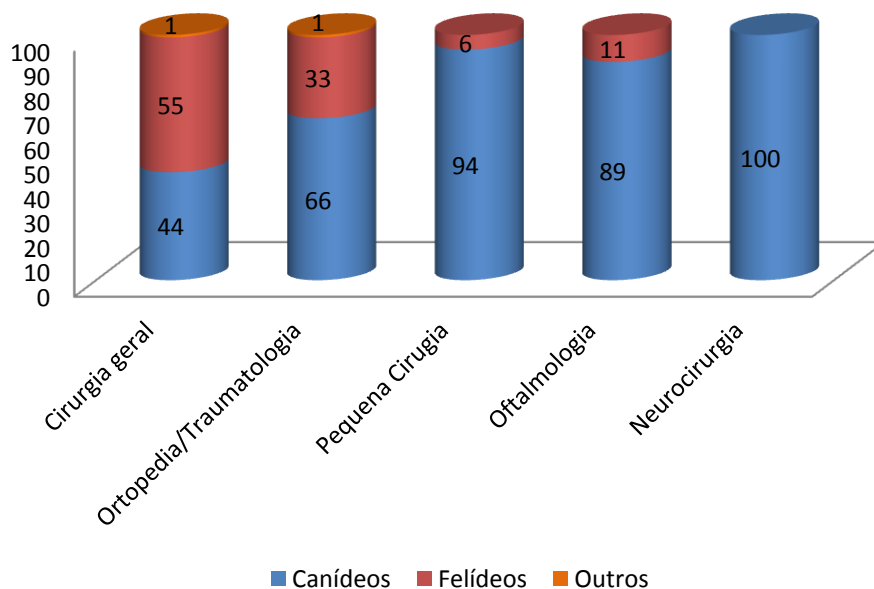


Tabela 20- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da Cirurgia Geral, por área e espécie.

Área	FR (%)	Intervenção cirúrgica	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)	Outros	
Estomatologia/ Dentisteria	16,4	Destartarização	11	33	67	0	
		Exodontia	5,4	16	84	0	
Dermatologia	3,5	Mastocitoma cutânea	0,5	100	0	0	
		Exérese Nódulo cutâneo	Hemangiossarcoma	0,5	0	100	0
			2,5	100	0	0	
Gastroenterologia	2,5	Laparotomia exploratória	1	88	11	0	
		Biópsia	0,5	100	0	0	
		Enterotomia	1	100	0	0	
Sistema muscular	0,9	Herniorrafia perineal	0,9	100	0	0	
Teriogenologia	76,3	Cesariana	2	100	0	0	
		Mastectomia	61,7	87	10	3	
		Ovariohisterectomia	36,3	34	64	2	
Outros	0,4	Esplenectomia	0,4				

Tabela 21- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da Ortopedia/Traumatologia, por área e espécie.

Área	FR (%)	Intervenção cirúrgica	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)	Outros	
Artrologia	23	Artroplastia com resseção da cabeça do fêmur	17	68	32	0	
		Desmoplastia	Ligamento cruzado cranial	1,5	100	0	0
			Ligamento colateral lateral	1,5	100	0	0
			Trocleoplastia com sutura de imbricamento da cápsula (luxação patelar medial)	1,5	100	0	0
			Panartrodese Tíbio-Társica	1,5	100	0	0
Osteologia	77	Amputação (caudectomia)	1,2	100	0	0	
		Osteossíntese	Rádio-Ulnar	6,5	100	0	0
			Íliaca	19,5	88	12	0
			Femural	36,8	37	58	0
			Tibial	10,4	66	34	0
			Remoção de placa e parafusos	2,6	85	15	0

Tabela 22- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da neurocirurgia, por espécie.

Intervenção cirúrgica	FR (%)	Localização (Vértebras)	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)	Outros
Hemilaminectomia lateral	100	T12-T13	50	100	0	0
		T13-L1	50	100	0	0

Tabela 23- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da Cirurgia Oftálmica.

Intervenção cirúrgica	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)	Outros
Blefaroplastia (correção do entropion)	25	100	0	0
Enucleação	37,5	50	50	0
Tarsorrafia	37,5	85	15	0

Tabela 24- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada no âmbito da Pequena Cirurgia.

Intervenção cirúrgica	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)	Outros
Éxerese de nódulos cutâneos	50	100	0	0
Remoção de agulhas	50	85	15	0

7 Estatística descritiva referente à casuística de Procedimentos Médicos

Tabela 25- Frequências relativas (%) referentes à casuística dos procedimentos médicos, por espécie.

Procedimentos médicos	FR (%)	Canídeos	Felídeos	Outros
		FR (%)	FR (%)	
Abdominocentese	8	66	34	0
Algaliação	14	35	65	0
Colocação de dreno	7	84	6	0
Colocação de sonda de diálise pleural	1,4	0	100	0
Corte de bico (Ranfoplastia)	0,6	0	0	100
Colocação de sonda de diálise peritoneal	1,4	100	0	0
Diálise peritoneal	1,4	100	0	0
Enema	8,8	85	15	0
Lavagem vesical	10,3	40	60	0
Oxigenioterapia	13,5	44	56	0
Reanimação Cérebro-Cárdio-Respiratória	12,7	66	34	0
Redução de fratura fechada	1,1	0	0	100
Toracocentese	7,5	29	71	0
Transfusão sanguínea	12,3	100	0	0

Tabela 26- Frequências absolutas e relativas (%) referentes ao ato de Eutanásia, por espécie.

	FA	Canídeos		Felídeos		Outros	
		FA	FR	FA	FR	FA	FR
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Eutanásia	28	17	60	11	0,38	0	0

Anexo 2- Estatística descritiva da componente experimental.

Tabela 27- Valores da idade (anos) nos diferentes grupos de evolução da pancreatite.

	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Amostra	11,00 (3,74)	10,50	16	4
EB	11,25 (3,49)	10,50	16	6
EM	10,50 (4,73)	12,00	14	4

Tabela 28- Valores do peso (Kg) nos diferentes grupos de evolução da pancreatite.

	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Amostra	4,80 (0,93)	4,40	6,3	3,8
EB	4,89 (0,89)	4,45	6,3	3,8
EM	4,63 (1,12)	4,10	6,3	4,0

Tabela 29- Valores da $[Ca^{2+}]_i$ (mmol/L) nos diferentes grupos de evolução da pancreatite em T1.

T1	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Amostra	1,13 (0,17)	1,10	1,53	0,90
EB	1,10 (0,11)	1,09	1,27	0,90
EM	1,18 (0,26)	1,14	1,53	0,90

Tabela 30- Valores da $[Ca^{2+}]_i$ (mmol/L) nos diferentes grupos de evolução da pancreatite em T2.

T2	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Amostra	1,03 (0,18)	1,04	1,28	0,57
EB	1,10 (0,11)	1,07	1,28	1,00
EM	0,88 (0,23)	0,94	1,09	0,57