



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

RAYANE RIBEIRO DOS SANTOS

INSULINOMA EM CÃO PORTADOR DE HIPERCORTISOLISMO –
RELATO DE CASO

AREIA
2021

RAYANE RIBEIRO DOS SANTOS

**INSULINOMA EM CÃO PORTADOR DE HIPERCORTISOLISMO –
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária pela Universidade
Federal da Paraíba.

Orientadora: Profa. Dra. Ivira Carmem
Talieri

AREIA

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S237i Santos, Rayane Ribeiro Dos.

Insulinoma em Cão Portador de Hiper cortisolismo -
Relato de Caso / Rayane Ribeiro Dos Santos. - Areia,
2021.

51f. : il.

Orientação: Prof Dra Ivya Carmen Talieri.
TCC (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Medicina Veterinária. 2. Neoplasia pancreática. 3.
Insulina. 4. Cortisol. 5. Glicose. 6. Hipoglicemia. I.
Talieri, Prof Dra Ivya Carmen. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

CDU 636.09 (02)

RAYANE RIBEIRO DOS SANTOS

**INSULINOMA EM CÃO PORTADOR DE HIPERADRENOCORTICISMO –
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária pela Universidade
Federal da Paraíba.

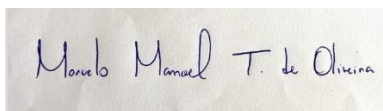
Orientadora: Profa. Dra. Ivia Carmem
Talieri

Aprovado em: 03/12/2021.

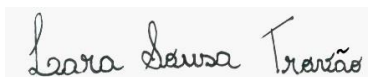
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Ivia Carmem Talieri (Orientadora)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Marcelo Manoel Trajano de Oliveira
Praiavet - Saúde Animal (João Pessoa - PB)



Lara Sousa Trovão
Residência em Clínica
Médica de Pequenos Animais (UFPB)

AGRADECIMENTO

Primeiramente a Deus por ter me permitido realizar um dos meus maiores sonhos de criança, agradeço a ele pela dádiva da vida, por ter me sustentado durante todos esses anos, sem Ele eu nada seria.

Agradeço a minha família, em especial a minha mãe, Eunice Augusta, que sempre lutou muito na vida e que me ensinou a não desistir dos meus sonhos, sonhando junto comigo durante esses cinco anos de graduação, te amo mãe, as minhas irmãs Erika Ribeiro, Emilly Ribeiro, Yasmin Ribeiro e sobrinha Stephany Vitória que sempre estiveram do meu lado e que amo incondicionalmente. Ao pai, Rosinaldo Barbosa, que sempre demonstrou amor e admiração pelas suas filhas mesmo distante. Agradeço ao meu tio Marcos Antônio por todo apoio que me deu desde a minha infância, jamais esquecerei.

Quero deixar registrado o meu amor pelo meu filho de 4 patas, Pingo, que mudou de cidade junto comigo e que foi a minha única companhia dentro de casa, juro que sem ele eu não teria chegado onde cheguei, ele foi essencial na minha vida desde a sua chegada, me ensinou o verdadeiro significado de amor incondicional e que me fez dar o meu melhor sem intenção nenhuma de receber algo em troca, além do amor, eu te amo filho e encho os olhos de água quando falo de você.

Agradeço às minhas amigas do grupo Team Neon, Ana Karoline, Joana Banhos, Nathália Maira e Vanessa Donato que foram minhas parceiras de diversão e estudos, elas foram indispensáveis nessa minha conquista, amo vocês. Agradeço em especial à minha melhor amiga Ana Karoline, ela foi um dos melhores presentes que a veterinária me deu e também não menos importante a minha amiga Rebeca Cordeiro que me ensinou que amizades verdadeiras existem, sempre disposta a me ajudar, você é incrível amiga, te amo. Agradeço também a amizade aos meus amigos de turma Israel Rodrigues e Ernesto Guevara, vocês foram fundamentais, obrigada por todos os sorrisos. Agradeço também à minha amiga Hellen Layne por todo apoio, por sempre me motivar, ela foi um presente de Deus na minha vida, te amo amiga.

Agradeço à veterinária Caroline Brito por todos os ensinamentos, pelas oportunidades e a toda equipe da Clínica Veterinária 4 patas onde eu adquirir conhecimentos e também afeto. Agradeço à professora Ivia Carmem por me

encantar pela clínica médica e por aceitar me orientar nesse momento tão importante que é a conclusão do curso. Agradeço ao veterinário Marcelo Trajano pela paciência e força de vontade de ajudar o próximo, um profissional e ser humano que encanta todos à sua volta. Agradeço também aos veterinários Jesus Cavalcanti e Neto Alves por sempre estarem dispostos a me ensinar e ajudar. Agradeço a todos os meus professores e veterinários que passaram pela minha vida, não irei citar todos mas estão nas minhas memórias e coração.

Aos meus sogros, Edvandira Maria e Josenilton Silva, vocês são essenciais na minha vida, sou eternamente grata por ter vocês comigo.

Por último e tão importante, quero agradecer ao meu noivo Esli Jansen por ser esse homem tão incrível, compartilhar a vida com ele foi a melhor coisa que me aconteceu, ele sempre será o meu médico veterinário preferido, agradeço a Deus pela sua vida, nem nos meus melhores sonhos imaginei que a veterinária me presentearia com uma pessoa tão disposta a me fazer feliz, só quem tem o prazer de conviver com ele sabe o tamanho do seu coração, obrigada por todo amor e incentivo, te amo demais.

Resumo

O insulínoma é um tumor das células β pancreáticas que se apresenta de forma funcional secretando altas concentrações de insulina sérica, resultando em crises hipoglicêmicas que podem ocasionar a morte do animal. Os sinais clínicos dessa neoplasia são inespecíficos e os mais frequentes são fraqueza, convulsões, alterações neurológicas e comportamentais, todos sendo pouco elucidativos para o diagnóstico. A associação das manifestações clínicas, das evidências laboratoriais de hipoglicemia e hiperinsulinemia e dos exames de imagem, proporciona ao clínico a realização do diagnóstico presuntivo do insulínoma, contudo, o diagnóstico definitivo depende da avaliação histopatológica da neoplasia após a sua ressecção cirúrgica. A remoção cirúrgica do insulínoma é a medida terapêutica que possibilita maior sobrevida ao paciente, todavia, o tratamento farmacológico e dietético deve estar presente visando a qualidade de vida do animal. O objetivo desse trabalho é realizar uma breve revisão literária sobre o tema, bem como relatar um caso clínico de um cão de hipercortisolismo que desenvolveu insulínoma, o qual foi tratado clinicamente.

Palavras-Chave: neoplasia pancreática; insulina; cortisol; glicose; hipoglicemia.

Abstract

Insulinoma is a pancreatic β -cell tumor that presents functionally secreting high levels of insulin, causing hypoglycemic crisis that can lead to the animal's death. The clinical signs of this neoplasm are nonspecific and the most frequent ones are weakness, seizures, mental and behavioral changes, all of which are not very enlightening for the diagnosis. The association of clinical manifestations, laboratory evidence of hypoglycemia and hyperinsulinemia, and imaging tests, provides the clinician with a presumptive diagnosis of insulinoma. However, the definitive diagnosis depends on the histopathological evaluation of the neoplasm after its surgical resection. Surgical removal of insulinoma is a therapeutic measure that allows for greater patient survival; however, pharmacological and dietary treatment must be present aiming at the animal's quality of life. The objective of this work is to carry out a brief literature review on the subject, as well as to report a clinical case of a hyperadrenocorticoid dog that developed an insulinoma, which has been successfully treated clinically.

Keywords: pancreatic neoplasm; insulin; cortisol; glucose; hypoglycemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Secreção bifásica de insulina.....	16
-		
Figura 2	Identificação de uma massa pancreática localizada no lobo direito pancreático de um cão	23
-		
Figura 3	Fotomicrografia de um esfregaço de um paciente com insulinoma metastático	25
-		
Figura 4	Nódulos multifocais bem delimitados de células neoplásicas rosa pálido	26
-		
Figura 5	Células neoplásicas são mantidas em pequenos ninhos, separadas por tecido conjuntivo fibroso	27
-		
Figura 6	Coloração imunohistoquímica para insulina. Forte marcação de células poligonais neoplásicas	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ATP	Adenosina Trifosfato
HAC	Hiperadrenocorticismo
HAD	Hiperadrenocorticismo Adrenal Dependente
HHD	Hiperadrenocorticismo Hipófise Dependente
IV	Intravenosa
kg	Quilograma
mcUI/mL	Mili unidades internacionais por mililitro
mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/kg	Miligrama por quilograma
mg/m ²	Miligrama por metro quadrado
mL	Mililitro
ml/kg	Mililitro por quilograma
mm	Milímetro
mmol/L	Mili mol por litro
mU/mL	Mili unidade por mililitro
ng/kg/dia	Nano grama por quilograma por dia
°C	Graus Celsius
U/L	Unidade por Litro
USE	Ultrassonografia endoscópica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 PÂNCREAS	13
2.1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA	13
2.2 INSULINA	15
2.2.1 DESCRIÇÃO E FISIOLOGIA	15
2.3 INSULINOMA	18
2.3.1 CARACTERIZAÇÃO E DIAGNÓSTICO	18
2.3.2 TRATAMENTO	28
2.3.3 PROGNÓSTICO	34
2.4 HIPERADRENOCORTICISMO	35
3 RELATO DE CASO	38
4 DISCUSSÃO	43
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXO A – DOSAGEM DE INSULINA ENDÓGENA CANINA	52

1 INTRODUÇÃO

Os insulinomas são neoplasias raras originadas das células beta (β) pancreáticas, localizadas nas ilhotas de Langerhans. São responsáveis pela produção excessiva de insulina endógena, resultando em hipoglicemia e em diversos sinais clínicos relacionados à neuroglicopenia (GOUTAL *et al.*, 2012).

Essa neoplasia não obedece a homeostasia da glicose. Em um animal saudável, por exemplo, a glicemia é mantida dentro de uma faixa fisiológica de 70 mg/dL a 110 mg/dL, e somente quando a glicose sanguínea ultrapassa 100-110mg/dL, as células β são acionadas a secretarem mais insulina. Em contrapartida, quando a glicemia está abaixo de 60 mg/dL a produção e a secreção de insulina são interrompidas. Quando um animal é portador de insulinoma tais respostas fisiológicas que controlam o nível sérico de glicose não ocorrem e, de forma autônoma, o insulinoma aumenta a concentração de insulina no sangue (NELSON; COUTO, 2015).

A maioria dos insulinomas é maligna, correspondendo a cerca de 95% dos casos (NELSON; COUTO, 2015). Os insulinomas, também conhecidos como carcinomas de células β , são os tumores pancreáticos endócrinos de maior prevalência em animais de companhia. Apresentam alta capacidade de realizar metástases, sendo os órgãos mais afetados o fígado e linfonodos (GOUTAL *et al.*, 2012).

Os animais mais acometidos são os cães, porém ela ainda é pouco comum na espécie canina e rara em gatos, existindo 14 casos descritos na literatura em felinos. A ocorrência dos insulinomas é predominantemente em animais idosos, com idade média de 10 anos, entretanto, já existem relatos de insulinoma em cães mais jovens (NELSON; COUTO, 2015). Não possui predisposição sexual ou racial, havendo descrições em cães de raça e sem raça definida, de porte médio a grande, nas raças Pastor Alemão, Poodle Standard, Collie, Weimaraner, Boxer, Labrador e Golden Retriever, Setter Irlandês, Pointer e outras (LURYE; BEHREND, 2001).

Em uma pesquisa realizada por Ryan *et al.* (2021) entre os anos de 2009 e 2020, foram avaliados 116 casos de insulinoma canino. Um dos objetivos principais

foi avaliar os sinais clínicos mais comuns nesses pacientes. Os resultados revelaram que 59,5% dos cães apresentaram fraqueza e que desses, 46,6% de forma generalizada, 12,9% nos membros pélvicos e 6% manifestaram intolerância a exercícios. Com relação a outros sinais clínicos, 33,6% apresentaram crises convulsivas, 27,6% mudaram de comportamento, 20,7% apresentaram síncope, 20,7% fasciculações musculares, 18,1% ataxia propioceptiva, 3,4% polifagia, 3,4% poliúria e polidipsia, 3,4% vômitos, 3,4% diarreia, 2,6% tiveram suspeita de discinesia paroxística, 0,9% apresentaram anorexia, 0,9% ficaram cegos e 0,9% perderam peso.

O diagnóstico presuntivo desse tipo de neoplasia pancreática baseia-se nos sinais clínicos manifestados, evidências laboratoriais e exames de imagem. O diagnóstico definitivo só é possível através da análise histopatológica do tumor primário ou de suas metástases (CAYWOOD, 1988; DUNN, 1993).

A investigação clínica inicia-se com uma anamnese detalhada associada aos sinais clínicos manifestados. A presença de hipoglicemia e o aumento da concentração de insulina endógena amplificam as suspeitas de insulinoma. A laparotomia exploratória é uma técnica valiosa a ser realizada para que ocorra o diagnóstico da doença (CAYWOOD, 1988; DUNN, 1993).

A remoção do tumor através da pancreatectomia parcial é o tratamento de escolha para animais com hipoglicemia e produção excessiva de insulina, pois ela permite a manutenção da vida do animal com bem-estar, diminuindo os sinais clínicos e aumentando a sobrevida (TOBIN *et al.*, 1999; POLTON *et al.*, 2007; GOUTAL *et al.*, 2012).

O tratamento clínico pode ser associado ao tratamento cirúrgico ou ser utilizado isoladamente quando a cirurgia não pode ser realizada. Vários fármacos podem ser prescritos para diminuir as alterações sistêmicas provocadas pelo tumor. A dieta rica em carboidratos complexos é sempre indicada, entretanto, deve-se ficar atento, pois o aumento da glicose pós-prandial pode estimular ainda mais a produção de insulina, provocando piora no quadro clínico. Jejum, exercícios físicos e estresse devem ser evitados (BARRETT *et al.*, 2010).

O presente estudo tem como objetivo descrever o caso clínico de um cão com insulinoma e que também apresentava hiperadrenocorticism. A partir do caso clínico realizou-se uma pesquisa, por meio de revisão bibliográfica, sobre a neoplasia e seus efeitos ao organismo, bem como os possíveis métodos diagnósticos e protocolos terapêuticos, correlacionando as informações pesquisadas com o caso clínico acompanhado e descrito nesse trabalho.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PÂNCREAS

2.1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA

O pâncreas é uma glândula endócrina muito importante para o sistema digestório (CUNNINGHAM; KLEIN, 2015). Em virtude de ser um órgão com funções endócrinas e exócrinas, o pâncreas é denominado de glândula mista. Nos caninos ela é formada por dois lobos, um direito e um esquerdo, e por uma parte central nomeada de corpo do pâncreas, que une os dois lobos. O pâncreas está localizado na zona epigástrica e mesentérica da região abdominal. Alguns autores se referem ao seu formato uma aparência de letra “V” invertida (TSUCHITANI; SATO; KOKOSHIMA, 2016).

O lobo direito do pâncreas pode ser encontrado entre o nono espaço intercostal até a quarta vértebra lombar, expandindo-se próximo à porção cranial do duodeno, situando-se caudalmente ao lobo caudado hepático e ao rim direito. Ele é coberto pelo mesoduodeno até a sua parte caudal, local de onde emergem os ductos excretores que adentram no intestino delgado (COLLAS; DUPRE, 1993).

O lobo esquerdo localiza-se entre o estômago e o cólon transversal e termina próximo à porção cranial do rim esquerdo. Comunica-se com o fígado, veia cava caudal, aorta e veia porta, estendendo-se pela cabeça do pâncreas e finalizando na altura do segundo processo transversal da vértebra lombar (SISSON; GROSSMAN; GETTY, 1986). Este lobo é mais curto quando comparado com o lobo direito e localiza-se profundamente ao omento maior, adjacente à sua incorporação na curvatura maior do estômago. Estes dois lobos unem-se formando um ângulo de 45° com o corpo do pâncreas que se localiza ventralmente à veia porta (COLLAS; DUPRE, 1993).

As secreções pancreáticas adentram no duodeno por meio de dois ductos, os quais podem ou não se comunicar dentro da glândula. O ducto pancreático possui a função de drenar o lobo direito e penetra no duodeno através da papila duodenal menor. O ducto pancreático acessório é responsável por drenar o lobo esquerdo e

desemboca na papila duodenal maior. Nos caninos, o ducto pancreático acessório configura o menor ducto excretor (FOSSUM, 2005).

A irrigação sanguínea do lobo pancreático direito é feita pelos ramos pancreáticos das artérias pancreático-duodenal cranial e caudal, já o lobo esquerdo é nutrido pelo ramo pancreático da artéria esplênica e ramo da artéria hepática. Em contrapartida, no corpo pancreático a vascularização ocorre através da artéria gastroduodenal. A região próxima ao lobo esplênico pode ser irrigada também por ramos oriundos da artéria celíaca (FOSSUM, 2005).

O pâncreas é innervado por fibras parassimpáticas e simpáticas, originadas do tronco vagal dorsal e plexo solar (gânglios lombares), respectivamente. As ilhotas de Langerhans são ricamente innervadas, o que é fundamental na modulação da secreção hormonal por meio de neurotransmissores e neuropeptídeos (KONIG; LIEBICH, 2011).

O pâncreas é formado por componentes com funções endócrinas e exócrinas. A parte endócrina representa cerca de 1-2% do parênquima pancreático e é histologicamente constituído pelas ilhotas de Langerhans, que são responsáveis pela produção de mediadores hormonais (WILLIAMS, 2005). A parte exócrina possui a função de produzir enzimas digestivas e zimogênios (enzimas inativas) que são fundamentais para que ocorra de forma correta a digestão de proteínas, carboidratos e triglicerídeos (HERDT, 2007). Além disso, o pâncreas exócrino produz outras substâncias como o fator intrínseco, que auxilia na absorção de cobalamina, co-lipases, e permite a ação das lipases pancreáticas que foram inibidas pelos sais biliares, inibidores de tripsina, e fatores antibacterianos e tróficos para o tecido intestinal (WILLIAMS, 2005).

As principais células que compõem o pâncreas endócrino são as células alfa (α) e as células beta (β). As primeiras sintetizam e armazenam o hormônio glucagon, e representam 5-30% da celularidade pancreática. As células β sintetizam e armazenam a insulina, correspondendo a 60-80% do total de células das ilhotas (EURELL; FRAPPIER, 2012). Além dessas células mencionadas, encontram-se as células delta que produzem somatostatina e as células F que sintetizam polipeptídeos pancreáticos.

Diminuir a concentração de glicose, ácidos graxos e aminoácidos no sangue é a principal função da insulina, dessa forma, ela auxilia na formação das reservas energéticas do organismo, convertendo essas moléculas em glicogênio, triglicerídeos e proteínas, respectivamente. A regulação da insulinemia é realizada através de feedback positivo, ou seja, quanto maior a glicemia, maior será a síntese e liberação desse hormônio (HERDT, 2007).

Quando comparado à insulina, o glucagon possui função inversa no organismo, devido ao fato da sua liberação ocorrer em resposta à hipoglicemia. Ele irá atuar diminuindo a síntese de glicogênio e aumentando a glicogenólise e a gliconeogênese hepática, com isso, ocorrerá o aumento da glicemia. Já a somatostatina e o polipeptídio pancreático inibem a secreção de insulina e de glucagon (HERDT, 2007). A insulina e o glucagon são hormônios antagônicos e são os principais responsáveis por controlar a glicemia (EURELL; FRAPPIER, 2012).

2.2 INSULINA

2.2.1 - DESCRIÇÃO E FISIOLOGIA

A insulina é um hormônio proteico produzido pelas células β do pâncreas endócrino. Ela atua nas vias metabólicas dos carboidratos, gorduras e proteínas. Sua conformação é feita por duas cadeias de polipeptídeos conhecidas como A (composta por 21 aminoácidos) e B (composta por 30 aminoácidos), unidas por duas pontes de dissulfeto (CUNNINGHAN; KLEIN, 2015).

A composição química da insulina varia conforme a espécie, havendo assim, discretas diferenças desse hormônio entre os animais. Por exemplo, os bovinos, ovinos, equinos, cães e baleias possuem os mesmos aminoácidos na composição da insulina, só que localizados em diferentes posições na sua cadeia. Esse fato faz com que a insulina não seja um hormônio totalmente espécie-específico. A insulina felina é muito parecida com a insulina bovina, já a insulina canina é idêntica à suína, com relação à estruturação dos aminoácidos (CUNNINGHAN; KLEIN, 2015).

Assim como ocorre com outros hormônios peptídicos, a síntese de insulina se inicia com um precursor sendo formado no retículo endoplasmático rugoso das

células β do pâncreas, gerando um polipeptídeo linear nomeado de pré-pró-insulina. Em seguida esse polipeptídeo é clivado, removendo um fragmento e dando origem à pró-insulina (BEAUDRY, 1995).

A pró-insulina possui uma aparência circinada e é formada por 81 aminoácidos e por três pontes de dissulfeto. Posteriormente, esse precursor é transportado para o complexo de Golgi onde é metabolizado e embalado em vesículas que contêm insulina e peptídeo C. Sua síntese e secreção dependem da concentração sanguínea de glicose (CUNNINGHAN; KLEIN, 2015).

A secreção da insulina é caracterizada por uma cinética bifásica e dependente do feedback positivo causado pelo excesso de glicose sanguínea. A primeira fase apresenta uma liberação aguda de insulina (Figura 2), onde ela é excretada para o meio extracelular na sua forma pré-formada. Na segunda fase, a secreção ocorre de forma crônica e envolve a síntese de proteínas e insulina propriamente dita. Conforme a glicemia vai diminuindo e chega a valores inferiores a 60mg/dL, sua secreção é reduzida (CUNNINGHAN; KLEIN, 2015).

Figura 1 – Gráfico demonstrando a secreção bifásica de insulina no organismo



Fonte: LAGE, ANA, *et al.*, (2008).

A insulina possui uma ação muito importante no metabolismo dos carboidratos. Com seu efeito hipoglicemiante, ela aumenta a captação de glicose pelo fígado, onde os hepatócitos possuem transportadores de glicose (GLUT-2), os quais permitem a entrada da glicose livremente. Deste modo, esse hormônio com características anabólicas, estimula a produção de glicogênio, que são reservas de glicose formadas através da via de fosforilação (BACH, 2000). Além disso, a insulina não permite o catabolismo dessas reservas energéticas e a gliconeogênese hepática (MONTRADE, 1989).

No tecido muscular a insulina aumenta a entrada de glicose, aumentando suas reservas de glicogênio. Uma das funções que esse hormônio possui no músculo é aumentar a quantidade de transportadores específicos (GLUT-4) presentes na membrana plasmática dos miócitos e, com isso, aumenta consideravelmente a velocidade de captação de glicose pelas células (MEIGNAT, 2004). Em situações de falta de adenosina trifosfato (ATP) e citrato, a insulina aumenta ainda mais a utilização da glicose como forma energética, logo, aumenta visivelmente a oxidação aeróbica, induzindo a piruvato quinase que é uma enzima catalisadora da etapa final da via glicolítica, dando origem ao piruvato e à piruvato desidrogenase que atua na descarboxilação do piruvato, transformando-o em acetil-CoA. A insulina também estimula a oxidação anaeróbica e a fosfofrutoquinase, a qual catalisa a transferência irreversível de um fosfato do ATP a frutose-6-fosfato (BACH, 2000).

No tecido adiposo a insulina causa a inibição da lipólise devido à ação inibitória na enzima lipase, não permitindo a produção de ácidos graxos livres (RIJNBERK, 1996). Esse hormônio utiliza a glicose para sintetizar ácidos graxos e, na maioria das vezes, para a síntese de fosfato- α -glicerol. O glicerol, associado ao ácido graxo, forma os triglicerídeos, gerando as reservas lipídicas (GUYTON; HALL, 2006).

A metabolização da insulina ocorre no fígado e nos rins, onde proteases são ativadas para realizar a catabolização das cadeias A e B, removendo as ligações químicas e quebrando os peptídeos e aminoácidos. O tempo de meia-vida desse hormônio é de aproximadamente dez minutos, após o qual se torna inativo (CUNNINGHAN; KLEIN, 2015).

Fisiologicamente, a glicose é mantida em uma concentração fisiológica entre 70 mg/dL e 110 mg/dL (3,9-6,1 mmol/L). Quando a glicemia ultrapassa o limite de aproximadamente 100-110 mg/dL, as células β aumentam a secreção de insulina. De modo antagônico, quando a concentração de glicose é inferior a 60 mg/dL, a síntese de insulina é inibida, causando um aumento de glicose no sangue. Dessa maneira, a concentração de glicose permanece dentro de uma faixa fisiológica relativamente estreita (GOUTAL *et al.*, 2012).

2.3 INSULINOMA

2.3.1 - CARACTERIZAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Os insulinomas caninos são tumores malignos pancreáticos originados das células β , caracterizados por serem secretores de insulina funcional. Apesar de sua raridade, o insulinoma é a neoplasia que mais ocorre nos animais de companhia, comparativamente a outros tumores endócrinos pancreáticos (GOUTAL *et al.*, 2012).

O excesso de liberação de insulina ocorre de forma autônoma, não obedecendo às concentrações sanguíneas de glicose para a sua regulação, o que acarreta sinais clínicos relacionados à hipoglicemia episódica, conduzindo à neuroglicopenia e à secreção de catecolaminas (GOUTAL *et al.*, 2012). De acordo com Ryan *et al.* (2021), os sinais clínicos dessa enfermidade são inespecíficos e os mais frequentes são fraqueza, convulsões, alterações neurológicas e comportamentais. O tecido nervoso contém estoques limitados de carboidratos, necessitando de um suporte energético contínuo. Sendo assim, o sistema nervoso não suporta níveis glicêmicos críticos, pois favorece a disfunções nervosas, principalmente no córtex cerebral (ETTINGER; FELDMAN, 2004; NELSON; COUTO, 2015).

Variadas raças podem ser afetadas pelo insulinoma, entretanto, ocorre uma representação maior nas raças de grande porte. Não existe predisposição sexual aparente em cães, diferentemente dos humanos, onde o insulinoma acomete mais mulheres do que homens (TRIFONIDOU *et al.*, 1998). Os cães acometidos costumam apresentar tumores malignos, enquanto os humanos são mais

diagnosticados com adenoma benigno em 80% dos casos. O insulínoma em gatos é raro (GOUTAL *et al.*, 2012).

Essa neoplasia ocorre com maior frequência em cães idosos na faixa etária média de 10 anos (LURYE; BEHREND, 2001). Esses tumores geralmente são únicos e podem acometer ambos os lobos pancreáticos, com alta capacidade de causar metástases, principalmente em fígado, mesentério peripancreático e linfonodos regionais (MORRIS; DOBSON, 2007).

Os insulínomas, na maioria das vezes, estão relacionados a períodos de hipoglicemia recorrentes, aleatórios e potencialmente fatais, e tais características são fundamentais para o aparecimento de grande parte dos sinais clínicos encontrados (FELDMAN; NELSON, 2004). Apesar das células β neoplásicas apresentarem um pouco de responsividade aos estímulos fisiológicos de controle da glicemia, essa resposta não é eficaz para manter a homeostase da glicose (GOUTAL *et al.*, 2012).

O quadro de hipoglicemia desencadeia estímulos no sistema simpático-adrenal, liberando catecolaminas, juntamente com a liberação de outros hormônios diabetogênicos antagonistas de insulina, como o glucagon, no intuito de estabilizar a glicemia do animal. Com base nisso, as catecolaminas realizam o importante papel na influência contrarreguladora no insulínoma (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Vale ressaltar que alguns cães diagnosticados com insulínoma, que apresentam episódios recorrentes de hipoglicemia, podem desenvolver tolerância a períodos prolongados de baixa glicemia, permanecendo geralmente com valores glicêmicos por volta de 30mg/dL sem manifestarem sinais clínicos. Em situações como essa, qualquer alteração na glicemia associada a exercícios, jejum, excitação, ou até mesmo o ato de comer, pode provocar crises convulsivas ou outros sinais neurológicos (NELSON; COUTO, 2015).

No exame físico geralmente não é possível observar outras alterações evidentes, além daquelas provocadas pela hipoglicemia (FELDMAN; NELSON, 2004). Entretanto, nos pacientes que evoluem para síndromes paraneoplásicas, outros quadros clínicos podem surgir, como por exemplo, uma polineuropatia periférica apresentando sinais clínicos como diminuição ou ausência dos reflexos

espinhais (comumente nos membros torácicos), paresia, tetraparesia e paralisia do nervo facial (BERGMAN *et al.*, 1994).

A atrofia muscular também pode estar presente juntamente com os outros achados mencionados. Disfunções anatômicas como redução da motilidade esofágica e diminuição do tônus do esfíncter anal podem ser observados (BERGMAN *et al.*, 1994). A causa dessa neuropatia periférica ainda é desconhecida, existindo algumas teorias como distúrbios metabólicos mediados por glicose nos neurônios, relacionando a duração e nível da hipoglicemia com a frequência e gravidade da polineuropatia (SCHRAUWEN *et al.*, 1996).

Apesar da hipoglicemia persistente ser um achado comum em casos de insulínoma, o Médico Veterinário responsável deve ter em mente outros diagnósticos diferenciais como o hipoadrenocorticism, insuficiência hepática, septicemia e insuficiência renal. Todavia, apesar dessas doenças poderem levar à hipoglicemia, existem outros sinais clínicos que prevalecem (MORRIS; DOBSON, 2007).

O diagnóstico presuntivo de insulínoma é realizado com base na associação dos sinais clínicos, evidências laboratoriais e resultados de exames de imagem. O diagnóstico definitivo é baseado na análise histopatológica e imunohistoquímica de amostras oriundas da neoplasia primária e/ou de metástases (CAYWOOD *et al.*, 1988). Antigamente se usava a tríade de Whipple's para diagnosticar insulínoma, que se caracterizava pela presença de níveis glicêmicos abaixo dos parâmetros fisiológicos, sinais clínicos referentes à hipoglicemia e ocorrência da reversibilidade dos sinais clínicos após correção da hipoglicemia (FELDMAN; NELSON, 2004).

A tríade de Whipple's ainda é utilizada para diagnosticar insulínoma, porém, juntamente a ela foi associado exames de imagem avançados e a disponibilidade de avaliar a insulinemia (GOUTAL *et al.*, 2012). Conforme os dados laboratoriais, em casos de insulínoma canino, o hemograma, a bioquímica sérica e a urinálise normalmente não se encontram alterados, exceto, a glicemia (STEINER; BRUYETTE, 1996).

A hipocalemia discreta é um achado relatado em alguns casos de insulínoma (LEIFER; PETERSON, 1986). Com base nos estudos de Guyton e Hall (2006), a hipocalemia ocorre devido ao fato de a insulina estimular o aumento da captação de potássio pelas células. Também podem ser notificados nos resultados dos exames

bioquímicos, um aumento da atividade de fosfatase alcalina e/ou da alanina aminotransferase. Essas alterações não são específicas da doença, podendo estar correlacionadas à presença de metástase hepática (GOUTAL *et al.*, 2012).

A alteração laboratorial mais fidedigna é a hipoglicemia ($< 60\text{mg/dL}$ ou $3,9\text{ mmol/L}$), entretanto, é necessário repetir a dosagem algumas vezes antes de confirmar um valor abaixo do fisiológico. Outro achado importante é o aumento das catecolaminas encontradas nesses pacientes, o que pode explicar o fato de alguns animais apresentarem valores normais de glicemia durante o internamento (LOSTE *et al.*, 2001). A dosagem sérica da frutossamina é um excelente marcador para identificar a cronicidade da hipoglicemia, visto que esse exame reflete a glicemia de até duas semanas anteriores à coleta (MELLANBY; HERRTAGE, 2002).

A princípio, a concentração sérica de frutossamina era utilizada somente para avaliar a hiperglicemia crônica em pacientes com diabetes mellitus. Atualmente, sabe-se que cães com insulinoma possuem concentrações mais baixas de frutossamina, comparativamente aos animais sadios (MELLANBY; HERRTAGE, 2002).

O diagnóstico de insulinoma baseia-se no achado de hipoglicemia associado à presença de insulinemia elevada. A realização do jejum antes da coleta do sangue para verificação da hipoglicemia pode ser uma etapa arriscada, pois esses pacientes correm o risco de desenvolverem crises convulsivas e piora do quadro clínico, portanto, nesses casos é recomendada observação constante (GOUTAL *et al.*, 2012).

Em cães hígidos, quando a glicemia é de 60mg/dL , as células β pancreáticas cessam a secreção de insulina, deixando seus níveis séricos baixos ou até mesmo indetectáveis (FELDMAN; NELSON, 2004). É de suma importância medir a insulina logo após que a observação da hipoglicemia (GOUTAL *et al.*, 2012). A relação insulina: glicose no sangue é um método utilizado para ajudar no diagnóstico presuntivo de insulinoma, todavia, esse teste apresenta baixa sensibilidade e especificidade, sendo representada pela fórmula $[\text{insulina sérica (mU/mL)} \ 310] / [\text{sangue glicose (mg/dL)} \ 230]$. Alguns autores sugerem que valores maiores que 0,30 são compatíveis com insulinoma (ELIE; ZERBE, 1995).

Os exames imaginológicos são recomendados para a avaliação da presença de massas proliferativas pancreáticas e ocorrências de metástases em outros órgãos, como no fígado, duodeno, mesentério, omento, baço, medula espinhal, rins e ossos (ELIE; ZERBE, 1995). O acometimento pulmonar e ósseo é raro. O exame radiográfico abdominal de cães diagnosticados com insulíomas, na maioria das vezes, não apresenta alterações visíveis devido ao pequeno tamanho do tumor (LEIFER; PETERSON; MATUS, 1986).

A radiografia simples não é um exame de eleição para o diagnóstico de insulínoma, em contrapartida, ele pode ser eficiente na descoberta de hipoglicemia paraneoplásica, causada por outros tipos de neoplasias, como por exemplo, os leiomiossarcomas. Sendo assim, a radiografia simples da região torácica deve ser realizada (GOUTAL *et al.*, 2012).

Por sua vez, o exame ultrassonográfico abdominal permite, em alguns casos, a visualização de massas pancreáticas, como mostrado na Figura 2. Os insulínomas aparecem como estruturas esféricas ou lobulares e hipoecóicos quando comparados aos tecidos circundantes. A ultrassonografia é um exame que pode ser bastante útil para encontrar metástases em diversos órgãos e nódulos linfáticos, porém o Médico Veterinário operante precisa ter bastante conhecimento da técnica (GOUTAL *et al.*, 2012). Segundo Robbena *et al.* (2005) a sensibilidade da ultrassonografia abdominal para a detecção de insulínoma varia de 28% a 75%.

Figura 2 - Exame ultrassonográfico revelando a presença de massa no lobo direito pancreático de um cão com suspeita de insulinoma



Fonte: GOUTAL, *et al.* (2012).

A ultrassonografia endoscópica (USE) é um exame bastante utilizado no diagnóstico de insulinoma em humanos, sendo mais apropriado que a ultrassom trans abdominal, por apresentar sensibilidade de até 100% e especificidade de 95% quando realizada por profissionais treinados (SCARSBROOK *et al.*, 2006). Essa técnica foi usada como diagnóstico de insulinoma em um cão, descrevendo e relatando a visualização de um tumor de 4 mm no lobo pancreático esquerdo, apresentando áreas focais heterogêneas, arredondadas a irregulares (GOUTAL *et al.*, 2012).

A necessidade de um profissional experiente, a escassez do equipamento nos centros veterinários e a utilização de anestesia geral para que o exame seja realizado, são algumas limitações da ultrassonografia endoscópica (GOUTAL, *et al.*, 2012).

A tomografia computadorizada é um exame bastante relevante no diagnóstico de insulinoma, bem como durante a avaliação pré-operatória desses

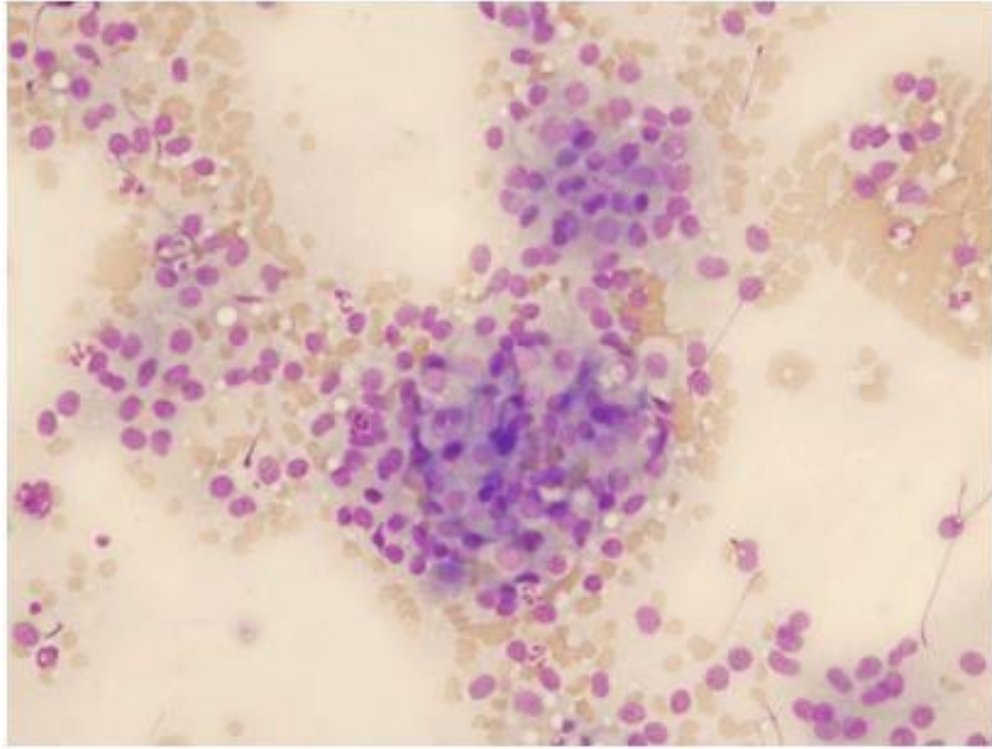
pacientes. Foram realizados três estudos relatando a sua utilização para visualizar, localizar e estadiar insulinomas caninos (ROBBENA *et al.*, 2005). O primeiro estudo realizado com 14 cães portadores de insulinomas apontou que a tomografia computadorizada apresentou melhor sensibilidade na visualização do tumor, relativamente à ultrassonografia abdominal ou à tomografia computadorizada por emissão de fóton único (ROBBENA *et al.*, 2005).

Os outros dois estudos foram realizados com a angiotomografia de fase dupla (MAI; CACERES, 2008), técnica na qual se utiliza contraste radiográfico para delinear os vasos sanguíneos. Em lesões pancreáticas, o contraste nas veias esplênica e porta ajudam a revelar as alterações (PROBST; KNEISSL, 2001). Os insulinomas são bastante vascularizados, e nesse exame mostram-se de forma altamente hiperatenuante na fase arterial e com pequenas áreas de realce durante a fase venosa (MAI; CACERES, 2008).

A angiotomografia de fase dupla apresenta resultados promissores para detectar insulinomas, visto que nos estudos supramencionados as características imaginológicas com relação à massa, tamanho e localização da metástase foram similares aos achados cirúrgicos (MAI; CACERES, 2008).

A citologia aspirativa por agulha fina guiada por ultrassom é um método pouco invasivo que auxilia no diagnóstico de insulinoma (ROBBENA *et al.*, 2005). As aspirações devem ser realizadas com movimentos para frente e para trás ou com movimentos de perfuração rotativa com sucção contínua durante o avanço da agulha (GOUTAL *et al.*, 2012). A avaliação citológica dessa neoplasia revela aglomerados de células típicas de tecido neuroendócrino, com uma aparência de núcleos livres embutidos no citoplasma, sem bordas celulares visíveis, tais como mostrados na Figura 3. Os achados citológicos de insulinoma diferem significativamente de outras neoplasias, sendo útil como diagnóstico complementar (GOUTAL *et al.*, 2012).

Figura 3 – Fotomicrografia de esfregaço de impressão de um paciente com insulinoma metastático. As células nucleadas formam aglomerados com bordas celulares indiferenciadas, típicas de neoplasia neuroendócrina. Apresentam anisocitose e anisocariose leves e os núcleos apresentam cromatina grosseiramente pontilhada sem nucléolos proeminentes. Objetiva 50x



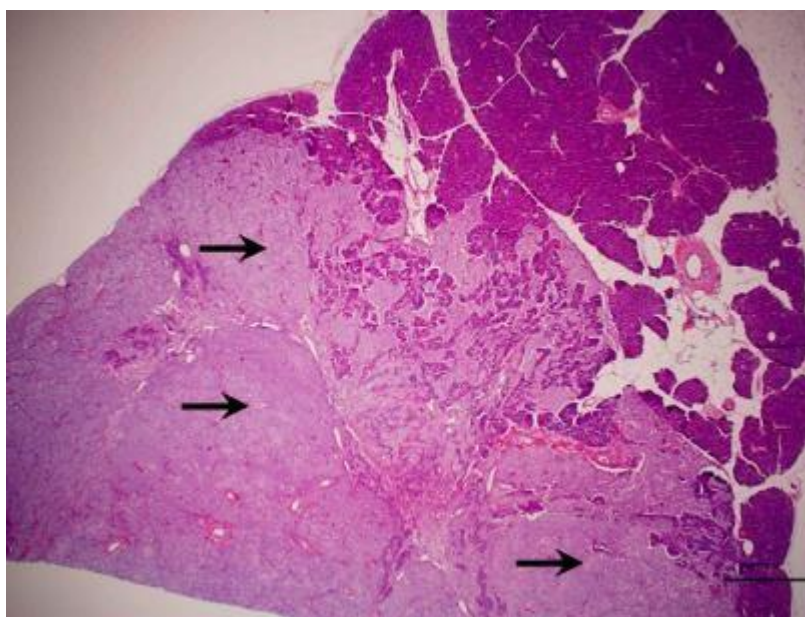
Fonte: GOUTAL, *et al.* (2012).

Neoplasias de células β podem ser facilmente diferenciadas de outros tumores do pâncreas exócrino devido à presença de grânulos de zimogênio, de coloração rosa, presentes no citoplasma das células exócrinas (GOUTAL *et al.*, 2012). As características anaplásicas geralmente são leves ou inconsistentes, mesmo apresentando na maioria dos casos um caráter maligno. A anaplasia não pode ser utilizada como método afirmativo sobre o comportamento biológico do tumor (GOUTAL *et al.*, 2012).

No exame histopatológico pode ser observado aumento celular e núcleos atípicos, com um padrão infiltrativo. Existe ainda a descrição de células neoplásicas poligonais com algum polimorfismo, anisocariose com núcleos redondos a ovais com grânulos de cromatina. O citoplasma pode apresentar-se moderado a abundante

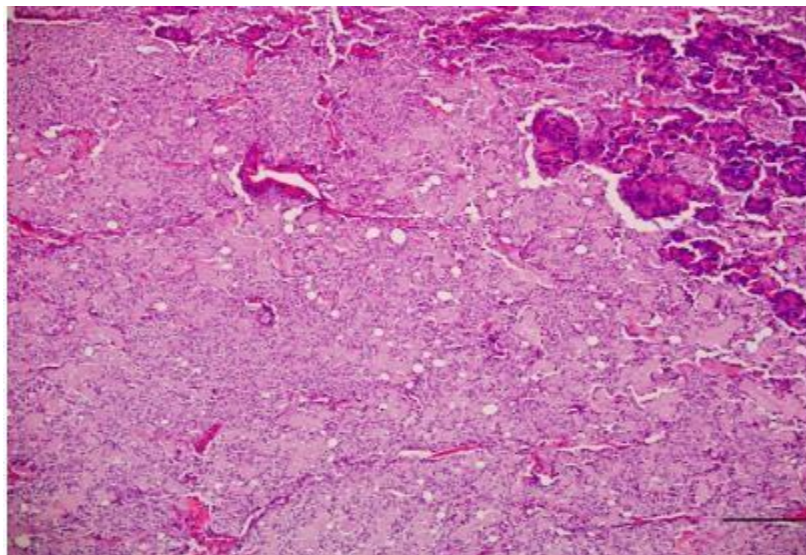
com grânulos eosinofílicos ou com vacúolos. Algumas dessas características podem ser observadas nas Figuras 4 e 5. Já a funcionalidade do tumor é comprovada por imunohistoquímica de insulina, como demonstrado na Figura 6 (MADARAME *et al.*, 2012).

Figura 4 - Nódulos multifocais bem delimitados de células neoplásicas rosa pálido (setas pretas), ocupando aproximadamente 60-70% da arquitetura pancreática normal. Ampliação original: X2 Bar $\frac{1}{4}$ 1 mm.



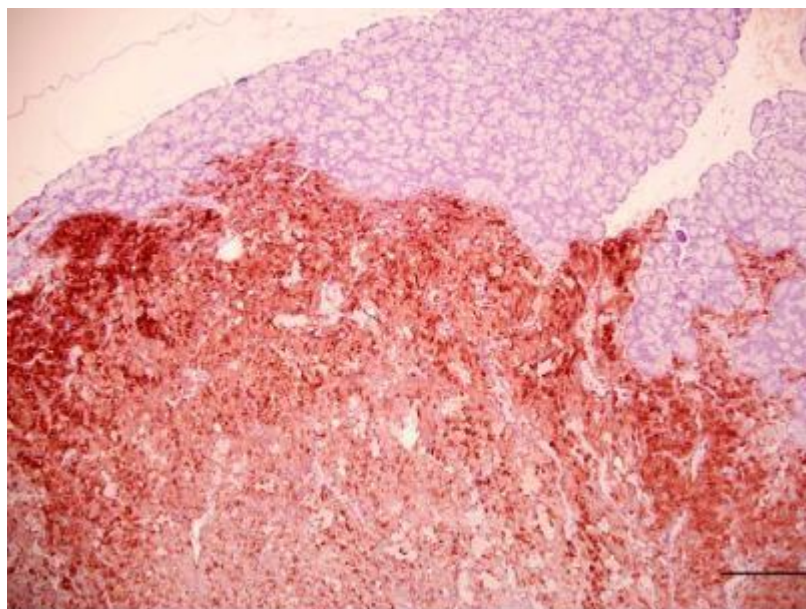
Fonte: GOUTAL, *et al.* (2012).

Figura 5 - Células neoplásicas são mantidas em pequenos ninhos, separadas por tecido conjuntivo fibroso. Presença de agregados multifocais de material amorfo, homogêneo e eosinofílico (amilóide) no tumor. Ampliação original: X10 Bar¹/₄200 µm



Fonte: GOUTAL, *et al.* (2012).

Figura 7 - Coloração imunohistoquímica para insulina. Forte marcação de células poligonais neoplásicas.



Fonte: GOUTAL, *et al.* (2012).

2.3.2 - TRATAMENTO

A ressecção cirúrgica do insulínoma e de suas metástases deve ser considerada durante o tratamento, mesmo em situações em que o procedimento seja apenas coadjuvante e não leve à cura (GOUTAL *et al.*, 2012). A cirurgia permite ao paciente um prognóstico mais favorável quando ela é associada ao tratamento clínico, aumentando assim a sobrevida (MADARAME *et al.*, 2009).

O Médico Veterinário precisa iniciar o tratamento clínico antes de submeter o animal à cirurgia, amenizando os sinais clínicos e permitindo uma anestesia geral mais segura. Em situações em que não foi possível realizar o diagnóstico presuntivo através das técnicas de imagem, a laparotomia exploratória é indicada (GOUTAL *et al.*, 2012).

Apesar de a cirurgia ser um método bastante invasivo, ela é considerada um procedimento de excelência para o diagnóstico e estadiamento do insulínoma em cães (FELDMAN; NELSON, 2004). A avaliação cirúrgica apresenta a grande vantagem que é a possibilidade de visualizar o tumor e obter amostras para a avaliação histopatológica e consequentemente concluir o diagnóstico (GOUTAL *et al.*, 2012).

Por serem pacientes geralmente mais idosos e com comorbidades, é importante esclarecer aos tutores os possíveis riscos cirúrgicos e anestésicos. Pacientes submetidos à cirurgia podem apresentar algumas complicações como hipoglicemia, pancreatite e diabetes mellitus, devido à manipulação excessiva do pâncreas, presença de metástases ou comprometimento do órgão (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

O animal deve receber solução de dextrose a 5% antes, durante e após a cirurgia para controlar ou prevenir qualquer alteração possível durante o procedimento. A glicemia deve ser verificada a cada 15-30 minutos no período transoperatório para que seja controlada, já que os sinais clínicos de hipoglicemia podem ser ocultados pela anestesia geral. Deve-se ter cautela na administração de altas doses de dextrose, devido à característica funcional do tumor na liberação de insulina, podendo super estimular as células β , resultando em uma hipoglicemia de rebote (GOUTAL *et al.*, 2012).

Dor e estresse deverão ser evitados para que não ocorra ativação do sistema nervoso simpático e consequentemente não gere liberação das catecolaminas e prováveis hiperglicemias (HINES; MARSCHALL, 2008). Normalmente, no período pré-operatório são administrados sedativos como acepromazina ou benzodiazepínicos. A indução anestésica é feita com drogas que ofereçam segurança ao cérebro diante de um período de hipoglicemia, podendo ser usado o propofol, tiopental ou etomidato. O isoflurano ou sevoflurano são utilizados na manutenção anestésica devido às suas características de diminuir a taxa metabólica cerebral (GOUTAL *et al.*, 2012).

Durante a cirurgia é necessário realizar a inspeção da cavidade abdominal em busca de metástases. Deve-se inspecionar e palpar todo o pâncreas, avaliando todas as suas porções (GOUTAL *et al.*, 2012). Geralmente é realizada uma pancreatectomia parcial com remoção de possíveis metástases que serão destinadas ao exame histopatológico (POLTON *et al.*, 2007).

Os insulinomas, geralmente, são únicos e pequenos, medindo de zero a 54 cm aproximadamente, apresentam-se como nódulos de coloração amarelada ou escura na superfície pancreática. Alguns nódulos são discretos, impossibilitando sua localização durante o ato cirúrgico (FELDMAN; NELSON, 2004). De acordo com Elie e Zerbe (1995), os tumores das células β ocorrem mais comumente nos lobos pancreáticos direito ou esquerdo, tendo uma menor incidência no corpo do pâncreas apresentando um pior prognóstico.

A fim de auxiliar a visualização da neoplasia durante a cirurgia, pode ser realizada a coloração do pâncreas com azul de metileno, facilitando o estadiamento do tumor no decorrer do procedimento cirúrgico (GOUTAL *et al.*, 2012). O azul de metileno irá corar o tecido endócrino pancreático que não estiver neoplásico de azul escuro, já o tecido com hiperatividade funcional, como as células adenomatosas ou carcinomatosas, irá se corar de forma mais intensa, de azul avermelhado (FELDMAN; NELSON, 2004).

Apesar de a metastectomia ser um procedimento que pode melhorar o prognóstico do cão, é necessário cautela, pois ela também pode elevar a morbidade do paciente. A retirada dos linfonodos peripancreáticos ou hepáticos pode prejudicar o suprimento de sangue dos órgãos mais próximos. Alguns autores não

recomendam o tratamento cirúrgico quando ocorre a visualização de metástases no período pré-operatório (POLTON *et al.*, 2007).

Algumas complicações pós-operatórias podem ocorrer e, para minimizar esses riscos, é necessária uma monitorização acurada do paciente. Desse modo, é fundamental observar a glicemia e a dor, corrigindo-os de acordo com os protocolos indicados para pancreatite e cirurgia abdominal (GOUTAL *et al.*, 2012). A presença de hipoglicemia persistente no período pós-cirúrgico compromete o prognóstico e sugere a presença de metástases que podem continuar secretando insulina, outros tumores não identificados ou até mesmo uma ressecção cirúrgica incompleta do tumor (CAYWOOD *et al.*, 1988).

A pancreatite é uma alteração preocupante no período pós-cirúrgico da pancreatectomia e ocorre em aproximadamente 10% dos cães submetidos a esse procedimento (TRIFONIDOU; KIRPENSTEIJN; ROBBEN, 1998).

Outra complicação que pode ocorrer é o surgimento de hiperglicemia que, na maioria das vezes, acontece de forma transitória, sendo controlada quando as células β normais restantes restituírem suas funções. A ressecção do tumor também pode ocasionar diabetes mellitus transitória nos pacientes. A hipoglicemia constante devido à supressão da atividade das células β pode produzir um quadro de intolerância à glicose (FELDMAN; NELSON, 2004).

Alguns pacientes necessitam de insulinoterapia durante longo período, em decorrência da diabetes mellitus persistente. A presença dessa complicação é incomum, ocorrendo com maior probabilidade em situações em que houve a remoção de grande parte do parênquima pancreático (GUYTON; HALL, 2006).

O tratamento clínico imediato tem como objetivos amenizar a morbidade e a mortalidade relacionadas às complicações. Citam-se ainda, outras complicações após a pancreatectomia ou metastectomia, como as arritmias ventriculares, síncope, parada cardíaca, sangramento, leucopenia e sepse (STEINER; BRUYETTE, 1996).

O tratamento de crises hipoglicêmicas, ou seja, quando o cão estiver apresentando sinais clínicos, deve ser realizado inicialmente com a administração intravenosa de glicose a 25% na dose de 1mL/kg de forma lenta, no decorrer de dez minutos (MELEO, 1990). Dificilmente se consegue manter a glicemia dentro dos

parâmetros fisiológicos devido à liberação constante de insulina pelo tumor. Sendo assim, o grande objetivo da aplicação intravenosa de glicose em *bolus* é aumentar a glicemia a níveis que cessem os sinais clínicos (GOUTAL *et al.*, 2012).

Alguns pacientes respondem de forma negativa a esse tratamento, pois o *bolus* de dextrose acaba estimulando a liberação de insulina pelo tumor e, conseqüentemente, agravando a hipoglicemia. Nesses casos, outras terapias devem ser consideradas (MELEO, 1990). Terapias adicionais são descritas, dentro delas, um tratamento simples que pode ser realizado é o oferecimento de pequenas refeições intercaladas, várias vezes durante o dia. Depois que o paciente for estabilizado, é recomendado oferecer alimentação e manter o animal na fluidoterapia contendo glicose a 5% (FELDMAN; NELSON, 2004).

Outro medicamento que pode ser utilizado para o tratamento de crises hipoglicêmicas é a dexametasona, na dose de 0,5 mg/kg por via intravenosa, ao longo de seis horas e, em seguida ao longo de 12-24 horas. A prednisona ou a prednisolona também podem ser usadas. Esses medicamentos são antagonistas da insulina e estabilizam a glicemia retirando o animal do quadro hipoglicêmico (GUYTON; HALL, 2006).

O hormônio glucagon também pode ser administrado durante o manejo agudo de episódios hipoglicêmicos, pois ele possui ação antagônica à insulina e apresenta um efeito hiperglicemiante, estimulando a glicogenólise e a gliconeogênese hepática (GUYTON; HALL, 2006). Para manter a glicemia em concentrações fisiológicas é necessária uma taxa de infusão inicial de 5 ng/kg/minuto, que pode ser ajustado conforme o comportamento da glicemia. O uso do glucagon tem como vantagem a não estimulação das células β (SMITH; HARKIN, 2000). O tratamento clínico crônico é indicado antes do procedimento cirúrgico, em casos de hiperinsulinemia após a cirurgia, ou em situações em que o ato cirúrgico não é indicado ou realizado (STEINER; BRUYETTE, 1996).

Pacientes com insulinomas precisam de dietas compostas com altos níveis de proteínas, gorduras e carboidratos de cadeias longas, e que sejam oferecidas a cada 4 a 8 horas. Carboidratos de fácil absorção não são indicados, pois acabam estimulando de forma exagerada e aguda a secreção de insulina pelas células neoplásicas (GOUTAL *et al.*, 2012). O uso dessa dieta só não é recomendado para

pacientes com sinais clínicos de hipoglicemia. Em situações como essa é preciso uma fonte de açúcar de absorção rápida, como mel, xarope de milho ou xarope de bordo, enquanto o animal não recebe atendimento médico (FELDMAN; NELSON, 2004). É indicado também a realização de exercícios físicos diários, ficando restritos a pequenas caminhadas diárias sem causar grandes excitações no animal (MELEO, 1990).

Os glicocorticoides, por sua vez, são usados frequentemente em conjunto com a dieta e exercícios físicos leves durante o tratamento crônico de cães com insulinoma. Como já citado anteriormente, esses medicamentos estimulam a glicogenólise, gliconeogênese hepática e ainda interferem na ação da insulina, aumentando assim os níveis glicêmicos (GOUTAL *et al.*, 2012). A dose usada de prednisona ou prednisolona nessa situação é a de 0,5 mg/kg/dia, dividida em 2-3 doses por dia, dessa forma ela age prevenindo a hipoglicemia e os seus sinais clínicos. Em casos em que não se observa melhora do quadro clínico, pode-se aumentar a dose para 4-6 mg/kg/dia, todavia, deixará o animal susceptível a efeitos colaterais (STEINER; BRUYETTE, 1996).

Outro fármaco que é utilizado é o diazóxido, pertencente ao grupo dos benzotiadiazínicos e que apresenta características diuréticas. O diazóxido é um ativador dos canais de potássio e, conseqüentemente, um bloqueador de liberação de insulina, quando associado a hidroclorotiazida pode ter seu efeito aumentado (FELDMAN; NELSON, 2004). Ele também influencia na glicogenólise e na gliconeogênese hepática, não permite a captação de glicose pelas células e estimula a liberação de epinefrina. A dose utilizada é de 5 mg/kg a cada 12 horas, podendo ser elevada sem ultrapassar 60 mg/kg/dia. O efeito hiperglicemiante desse fármaco gera resultados positivos no tratamento de insulinoma em cães, apresentando um controle da hipoglicemia em 70% dos casos relatados (MELEO, 1990).

Alguns efeitos colaterais podem ser encontrados durante o tratamento com diazóxido, dentre os quais destacam-se anorexia, diarreia e vômito, que podem ser amenizados com a administração do fármaco juntamente às refeições. Além disso, podem ser observados, porém com menos frequência, sinais clínicos de hiperglicemia, supressão da medula óssea e retenção de sódio (STEINER; BRUYETTE, 1996). A comercialização do diazóxido não é permitida por muitas

farmácias e apresenta custo elevado sendo necessário a importação (GOUTAL *et al.*, 2012).

A octreotida é um fármaco sintético com características análogas à somatostatina e apresenta efeitos duradouros. Tem sido muito utilizado no controle de secreção hormonal excessiva e dos sinais clínicos de hipoglicemia em humanos (SIMPSON *et al.*, 1995). Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da produção de insulina e do hormônio de crescimento, elevando a glicemia do paciente (GOUTAL *et al.*, 2012). Os receptores presentes no insulinoma canino possuem grande afinidade com esse medicamento (ROBBEN *et al.*, 2006).

O efeito supressor da insulina foi observado em um estudo veterinário, no qual foi constatado que a octreotida possui ação transitória, com duração média de 3 a 4 horas. Para a sua utilização em longo prazo ainda existem alguns questionamentos sobre o sucesso do tratamento (ROBBEN *et al.*, 2006). A lanreotida é um fármaco caracterizado por ser um análogo da somatostatina de liberação lenta, podendo fornecer um tratamento clínico mais duradouro (GOUTAL *et al.*, 2012).

Juntamente com os fármacos supracitados, a estreptozocina está presente na lista de opções terapêuticas para cães com insulinoma. A estreptozocina é caracterizada por ser um fármaco quimioterápico de nitrosourea, muito utilizado na medicina humana para o tratamento de neoplasias das células β , justamente por ser específico na destruição dessas células (ELIE; ZERBE, 1995). Devido à sua ação citotóxica, a estreptozocina danifica as células tumorais fazendo-as liberar seus estoques de insulina podendo causar uma hipoglicemia transitória aguda nos pacientes. Além disso, outra consequência que pode ocorrer com o tratamento é o desenvolvimento de diabetes mellitus devido à morte de células β saudáveis (MOORE *et al.*, 2002).

Seu uso pode ser uma tarefa desafiadora devido à sua alta capacidade nefrotóxica, entretanto, alguns estudos veterinários registraram que a estreptozocina é segura quando feita em solução salina 0,9% de forma agressiva, induzindo a diurese anteriormente à sua aplicação e evitando a nefrotoxicidade (MEYER, 1977). Anteriormente à administração da estreptozocina é realizada a indução da diurese com expansão volêmica durante um período de sete horas. Após três horas a

estreptozocina é administrada na dose de 500 mg/m², lentamente durante duas horas (NELSON; COUTO, 2015). Esse fármaco apresenta ação emetogênica também, sendo necessário utilizar antiemético durante o tratamento.

O alloxan é um medicamento derivado do ácido úrico, instável, com duas características importantes para o tratamento de insulinoma, o primeiro é o seu efeito citotóxico para as células das ilhotas pancreáticas e o segundo é a sua capacidade de estimular a gliconeogênese hepática (MELEO, 1990). Suas complicações geram alterações renais como necrose tubular, insuficiência renal aguda e uma hiperglicemia perseverante. Esse fármaco foi utilizado na medicina veterinária apenas em cinco casos, portanto, são necessárias mais pesquisas sobre a sua utilização (MELEO, 1990).

2.3.3 - PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes caninos diagnosticados com insulinoma é avaliado com base no tempo de sobrevida geral e por quanto tempo a glicemia permanece dentro da faixa fisiológica, com ausência de sinais clínicos relacionados à hipoglicemia. Por ser uma doença que raramente se obtêm a cura, o tratamento cirúrgico permite uma maior sobrevida ao paciente, livre de crises hipoglicêmicas por um tempo mais prolongado, quando comparados a pacientes que não tiveram a oportunidade de realizar a pancreatectomia parcial (TOBIN *et al.*, 1999).

Um estudo realizado com 39 cães teve como objetivo avaliar o tempo de sobrevida de pacientes que realizaram o procedimento cirúrgico, comparativamente àqueles que receberam apenas o tratamento clínico. O tempo médio de sobrevida dos cães submetidos à pancreatectomia parcial foi de 381 dias. Já para os pacientes tratados clinicamente, o tempo de sobrevida foi de 74 dias, evidenciando, dessa forma, a importância do tratamento cirúrgico (TOBIN *et al.*, 1999).

Em outro trabalho mais atual, executado por Polton *et al.* (2007), foi observado que cães submetidos à pancreatectomia parcial obtiveram remissão dos sinais clínicos durante uma média de 496 dias e sobrevida média de 785 dias. Já os animais que receberam apenas o tratamento clínico, o tempo médio de sobrevida foi de 196 dias e os que tiveram tratamento cirúrgico associado com o clínico o tempo

médio de sobrevida foi de 1.316 dias. Entretanto, é preciso cautela durante a avaliação do prognóstico, essa melhora significativa também pode ser explicada com base no diagnóstico precoce, melhoria das técnicas cirúrgicas e cuidados intensivos no período pós-operatório (POLTON *et al.*, 2007).

O tempo de sobrevida também depende de outros fatores, como grau de comprometimento do pâncreas, efeitos sistêmicos secundários à hipoglicemia, doenças concomitantes, presença e locais de metástases, tamanho da neoplasia, disponibilidade de tratamento adequado e complicações oriundas do tratamento cirúrgico e dos fármacos utilizados (MORRIS; DOBSON, 2007).

2.4 - HIPERADRENOCORTICISMO

O hiperadrenocorticism (HAC) é uma doença endócrina também conhecida como Síndrome de Cushing. Caracteriza-se por um conjunto de alterações clínicas associadas à produção endógena ou à administração excessiva de glicocorticoides. Sua ocorrência é considerada comum na clínica de cães adultos e é rara em gatos (MOONEY; PERTERSON, 2009). O HAC é classificado de três formas, a depender do local da doença primária: hipófise dependente (HHD), adrenal dependente (HAD) ou iatrogênico (NELSON; COUTO, 2015). Existe uma predisposição hereditária confirmada para as raças Poodle, Dachshund, Beagle, Pastor Alemão e algumas raças terriers (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

O HHD é o tipo mais frequente dessa endocrinopatia de ocorrência natural, correspondendo a 80-85% dos casos em cães (FELDMAN; NELSON, 2004). A excessiva produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode ser devido ao crescimento de microadenoma ou macroadenoma hipofisário, hiperplasia corticotrófica ou adenocarcinoma. Nessas situações as duas glândulas adrenais apresentam hiperplasia (PERTERSON *et al.*, 1982).

O HAD corresponde a 15-20% das ocorrências naturais de hiperadrenocorticism em cães (FELDMAN; NELSON, 2004). Os tumores adrenocorticais, na maioria das vezes, acometem apenas uma glândula adrenal, contudo, o comprometimento bilateral pode ocorrer, mas é raro (FORD; FELDMAN;

NELSON, 1993). Esses tumores podem apresentar características histológicas benignas, em casos de adenoma adrenocortical, ou malignas quando for carcinoma. Ambos podem ocorrer com uma frequência relativamente similar (FORD; FELDMAN; NELSON, 1993).

O hiperadrenocorticismo iatrogênico ocorre devido à administração excessiva ou crônica de glicocorticoides, causando sinais clínicos semelhantes aos encontrados na doença de ocorrência espontânea (ETTINGER; FELDMAN, 2004). Devido ao excesso de cortisol, o ACTH plasmático é reduzido, ocasionando a atrofia dos córtices das duas glândulas adrenais. Geralmente o uso incorreto (doses altas ou por períodos prolongados) de corticoides ocorre nas tentativas de se amenizar os sinais clínicos de doenças alérgicas ou imunomediadas (NELSON; COUTO, 2015).

As manifestações clínicas que podem ser encontrados no HAC são: poliúria, polidipsia, ganho de peso, alopecia bilateral simétrica e sem prurido, pele fina e hipotônica, hiperpigmentação cutânea, comedões, hepatomegalia, abdômen distendido ou pendular, fraqueza muscular, letargia, telangiectasias, respiração ofegante, calcinose cutânea, cistites, entre outros (ALENZA, 2011). Outra complicação dessa enfermidade é o possível desenvolvimento secundário da diabetes mellitus, visto que o cortisol é um hormônio diabetogênico. Dessa maneira, os sinais clínicos tais como polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso também podem estar presentes (NELSON; COUTO, 2015).

O diagnóstico dessa endocrinopatia inicia-se com o histórico relatado pelo tutor, associando-o aos sinais clínicos (ROSA; CARNIATO; CAVALARO, 2011). Os exames laboratoriais são fundamentais durante a investigação, sendo necessária a realização de hemogramas, urinálise, glicemia, dosagens séricas de fosfatase alcalina (FA), de alanina aminotransferase (ALT), de colesterol e de triglicerídeos. A ultrassonografia abdominal é de grande auxílio para avaliar se existe aumento das glândulas adrenais uni ou bilateralmente. Em seguida, devem ser realizados os testes hormonais para concluir o diagnóstico presuntivo de hiperadrenocorticismo (JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015).

Atualmente, o tratamento clínico do hiperadrenocorticism apresenta uma variedade considerável de fármacos, existindo vantagens e desvantagens entre eles. O tratamento cirúrgico também é uma opção de terapia, porém, menos comum na medicina veterinária (MADDISON; PAGE; IGREJA, 2008). Dentre as opções de fármacos utilizados durante o tratamento clínico, citam-se o trilostano, mitotano, selegilina e cetaconazol, sendo o primeiro o medicamento de primeira escolha. O tratamento cirúrgico baseia-se na adrenalectomia ou hipofisectomia (MADDISON; PAGE; IGREJA, 2008).

3 - RELATO DE CASO

No dia 19 de maio de 2020 foi atendida, em uma Clínica Veterinária situada no município de João Pessoa-PB, uma cadela da raça poodle com 11 anos de idade e 6,3 kg de peso corporal, de pelagem bege, não castrada, vermifugada, vacinada e sem evidências de doenças pregressas. O tutor apresentava a queixa principal de que, durante a tosa, o animal começou a apresentar tremores musculares e perda parcial dos movimentos nos membros pélvicos. Anteriormente a essas alterações, o tutor citou a ocorrência de alguns episódios de diarreia esporádica e afirmou que a cadela se apresentava inapetente ultimamente.

No exame físico geral a paciente se apresentava em decúbito esternal, apática e temperatura retal de 39,5°C. Havia catarata imatura bilateralmente. Os demais parâmetros encontravam-se dentro da normalidade, tais como: mucosas normocoradas, hidratada, linfonodos não reativos. Não foram observados ectoparasitas. Na auscultação foi possível identificar crepitação pulmonar bilateral e sopro de alto grau nos focos das valvas mitral, aórtica e pulmonar. Durante o exame clínico a cadela apresentou crises convulsivas e tremores musculares, os quais foram imediatamente controlados com a administração de 0,5 mg/kg de diazepam por via retal. Nesse momento foi constatada hipoglicemia por meio de glicosímetro portátil.

A paciente foi encaminhada para o internamento onde recebeu fluidoterapia com solução de glicose a 5% e vitaminas do complexo B, além de antibioticoterapia utilizando metronidazol 5 mg/mL, por via intravenosa, na dose de 15mg/kg, devido à possível infecção intestinal presumida por causa da diarreia. Foi coletado sangue para a realização de hemograma e de exames bioquímicos (ALT, FA, ureia, creatinina e glicose). Solicitou-se, ainda a execução de exame ultrassonográfico abdominal e de ecocardiograma.

Dentre as análises de bioquímica sérica, somente a ALT e a glicemia apresentaram alterações. O valor de ALT foi de 155 U/L (valores de referência: 5,0-125,0 U/L). A glicose que estava abaixo do valor fisiológico, foi de 35,0 mg/dL (70-110 mg/dL).

No exame ultrassonográfico do abdome foi identificado discreto aumento na região do coto uterino, alterações condizentes com nefropatia e gastrite, hepatomegalia e aumento bilateral de ambas as glândulas adrenais, sugerindo endocrinopatia. Em virtude disso, foi solicitado o teste de supressão com dexametasona em baixa dose com três dosagens.

Após a estabilização do quadro clínico da paciente, ela recebeu alta com a prescrição de suplemento de aminoácidos composto de leucina e isoleucina, vitaminas, L-glutamina e maltodextrina em altas concentrações (Glutamina gotas, Nutrisana), na dosagem de seis gotas a cada 12 horas, durante 15 dias. Além disso, foi receitado um suplemento alimentar à base de extrato de cardo mariano, extrato de alcachofra, zinco, aminoácido quelato, riboflavina, benzoato de sódio, nicotinamida, inositol, cisteína, glicina, celulose microcristalina, levedura seca de cervejaria, hidrolisado de vísceras de frango e óleo de alecrim (Hep comprimido, Nutrisana) na dosagem de meio comprimido a cada 24 horas, durante 30 dias. Solicitou-se uma reavaliação do animal após cinco dias.

No retorno, o tutor relatou que as convulsões haviam cessado, entretanto, não houve melhora quanto ao comportamento apático e à anorexia. Nesse dia foi solicitada a dosagem de insulina endógena devido ao fato de a cadela continuar hipoglicêmica, e foi receitado um suplemento com alto teor calórico composto por macro e microminerais, vitaminas hidro e lipossolúveis, aminoácidos essenciais e não-essências, ômega 3 e 6, glicose e prebióticos (Nutralife pasta, Vetnil), na dose de 2g a cada seis horas, durante sete dias. Prescreveu-se, ainda, um orexígeno à base de cobamamida e cloridrato de ciproheptadina (Cobavital 4mg, Abbott), na dosagem de um comprimido a cada 12 horas, durante cinco dias.

Decorridos alguns dias, a dosagem de insulina endógena revelou hiperinsulinemia de 125,02 mcUI/mL (valores de referência para cães: 5 – 25 mcUI/ml). Sendo assim, foi prescrito prednisolona 3mg/ml (Predsim, Farmasa), na dose de 0,5mg/kg a cada 12 horas até novas recomendações.

Após o resultado do exame sérico da insulina apresentar um nível muito alto, a suspeita de insulinoma se concretizava ainda mais, porém só depois de alguns meses se consolidou com a presença de alteração pancreática no laudo ultrassonográfico.

Alguns dias depois a glicemia encontrada foi de 165 mg/dL e o tratamento com corticoide foi mantido.

O resultado do teste de supressão com dose baixa de dexametasona, anteriormente solicitado, foi compatível com hiperadrenocorticismo. Por conseguinte, prescreveu-se trilostano (manipulado) na dose de 1,0 mg/kg, a cada 24 horas.

O animal retornou à clínica após 30 dias de tratamento apresentando mais picos de hipoglicemia (entre 28-30 mg/dL) e o tutor passou a administrar glicose diluída na água todos os dias. Foi acordado com o tutor o fim do tratamento com o trilostano, pois era o que estava piorando o quadro clínico da paciente, e a manutenção da corticoideterapia por alguns meses para tentar controlar os níveis glicêmicos. Foi prescrito, ainda, diazóxido 25 mg (Proglidem, MSD), na dose de 4mg/kg a cada 24 horas, até novas recomendações, porém não foi utilizado segundo o tutor. Mesmo o cão apresentando resistência para se alimentar o tutor foi orientado sobre a necessidade da paciente se alimentar em média, 4 a 6 vezes por dia, em pequenas porções.

Aproximadamente após um mês, o tutor relatou que o animal continuava inapetente, com hipoglicemia e que apresentou duas crises convulsivas. Dessa forma, a paciente ficou internada novamente para receber fluidoterapia com solução de glicose a 5% associada à glicose em *bolus*, que resultou em melhora do quadro clínico. A corticoideterapia foi mantida.

Foi sugerido ao tutor a realização da tomografia para elucidar o diagnóstico de insulínoma e realização da pancreatectomia parcial, visto que esse é o tratamento de eleição para essa endocrinopatia, contudo, devido o receio de submeter o animal a cirurgia devido as suas condições cardíacas e clínicas no geral o tutor optou por não os realizar.

Por volta de um ano depois da primeira consulta foi realizado contato com o tutor para a atualização do caso clínico, onde ele relatou que a cadela estava clinicamente bem, sem crises convulsivas, mantendo o tratamento com prednisolona a cada 48 horas e administrando glicose diluída na água todos os dias. Ele informou também que o cão passou a se alimentar normalmente.

No dia 13 de maio de 2021, a paciente manifestou algumas alterações, se apresentando apática, ofegante, com secreção nasal, tossindo, espirrando, com poliúria, polidipsia, ganho de peso, glicemia de 91 mg/dL, sopro em foco pulmonar, aórtico e mitral. No hemograma foi observada anemia normocítica normocrômica, leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda e linfopenia. Foi solicitado ecocardiograma onde foi verificado aumento de átrio esquerdo e hipertrofia concêntrica do septo interventricular, endocardiose valvar mitral e tricúspide, com insuficiência leve, regurgitação valvar pulmonar, função sistólica aumentada, disfunção diastólica grau II com padrão pseudonormal e ausência de sinais de hipertensão aórtica ou pulmonar no momento do exame.

O Médico Veterinário responsável pela paciente prescreveu pimobendan e cloridrato de benazepril (Fortekor 5mg, Elanco), na dose de 0,5mg/kg a cada 24 horas, por tempo indeterminado, a fim de controlar as alterações cardíacas presentes. Durante o atendimento foram administrados furosemida, dipirona e cefovecina sódica (Convenia, Zoetis). Para casa foi prescrito um suplemento alimentar composto de vitaminas e minerais quelatados (hemolipet comprimidos, Avert), meio comprimido a cada 24 horas, durante 30 dias e fosfato de toceranib (Palladia 15mg, Zoetis), na dose de 2,25 mg/kg a cada 48 horas, por tempo indeterminado, porém, esse medicamento antineoplásico não foi administrado devido o tutor não conseguir medicar o animal.

Aproximadamente após um mês, a cadela ainda continuava com sinais clínicos de pneumonia e, em virtude disso, prescreveu-se amoxicilina 111mg em gel trans dérmico, sendo aplicado uma dose por via trans dérmica, a cada 12 horas durante 30 dias.

Treze dias depois o animal retornou à clínica com secreção vaginal purulenta, e um exame ultrassonográfico abdominal foi solicitado para comprovar a suspeita de piometra. No exame foram observadas alterações uterinas compatíveis com processo infeccioso/inflamatório e no pâncreas foi verificada dimensões aumentadas em segmento do lobo direito (1,45 cm), com parênquima heterogêneo, ecogenicidade reduzida e contornos irregulares, evidenciando ainda mais o diagnóstico presuntivo de insulínoma. O animal foi encaminhado e submetido à cirurgia de ovário-histerectomia para tratar a piometra, permaneceu internado para o tratamento de suporte, porém, infelizmente, foi a óbito sete dias após o procedimento cirúrgico.

4 – DISCUSSÃO

Os insulinomas são tumores pancreáticos malignos, considerados raros quando comparados a outros tipos de neoplasmas que acometem o pâncreas endócrino (GOUTAL *et al.*, 2012). Como descrito na literatura, essa neoplasia acomete com maior frequência cães idosos, com idade média de 10 anos, sendo geralmente tumores únicos que se desenvolvem principalmente nos lobos pancreáticos (MORRIS; DOBSON, 2007). Tais descrições se enquadram no atual relato de caso clínico, onde a paciente possuía 11 anos de idade e apresentava dimensões aumentadas em lobo pancreático direito, evidenciado por meio do exame ultrassonográfico.

De acordo com Nelson e Couto (2015), cães diagnosticados com insulinoma que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia podem adquirir resistência a períodos longos nessa condição sem manifestar quaisquer sinais clínicos, o que era observado nesse cão, que ficava a maior parte do tempo com glicemia abaixo de 60 mg/dL.

O diagnóstico presuntivo de insulinoma foi realizado com base nos sinais clínicos (tremores musculares, convulsões, perda dos movimentos dos membros pélvicos, apatia) associados à hiperinsulinemia (ANEXO A), hipoglicemia persistente e exame de imagem com alteração pancreática, corroborando com os achados de Goutal *et al.* (2012). Devido à inviabilidade da realização do exame histopatológico de amostras pancreáticas, não foi possível realizar o diagnóstico definitivo de insulinoma, como indicado por Caywood *et al.* (1988).

A tomografia computadorizada é uma ferramenta relevante no momento do diagnóstico e na avaliação pré-operatória de cães com insulinoma, pois exibe alta sensibilidade. Assim também ocorrem a ultrassonografia endoscópica e com a angiotomografia de fase dupla (GOUTAL *et al.*, 2012). Todavia, atualmente são exames encontrados apenas nos grandes centros veterinários, muitas vezes ficando inacessíveis para alguns pacientes, como foi o caso do cão desse relato.

Com base nos estudos de Madarame *et al.* (2009), a ressecção cirúrgica do tumor associado ao tratamento clínico permite ao paciente um prognóstico mais favorável e um tempo de sobrevida maior. O cão em questão não teve acesso ao

tratamento cirúrgico, apenas à terapia medicamentosa conforme a escolha do tutor, dessa forma, não foi possível avaliar as vantagens dessa associação terapêutica. O paciente necessitou, por algumas vezes, do tratamento clínico imediato para controlar as complicações referentes às crises hipoglicêmicas, fazendo uso da terapia de suporte à base de glicose em *bolus*, fluidoterapia contendo glicose a 5%, como fora indicado por Feldman e Nelson (2004).

Por se tratar de um animal com grande resistência para se alimentar, a terapia adicional composta por dietas pequenas, intercaladas, várias vezes durante o dia, conforme os ensinamentos de Feldman e Nelson (2004), ficou prejudicada, sendo preciso o tutor disponibilizar a glicose diluída na água, todos os dias.

No tratamento crônico do insulinoma foi utilizado prednisolona na dose de 0,5 mg/kg/dia que é um fármaco que estimula a glicogenólise e gliconeogênese hepática (GOUTAL *et al.*, 2012). Outro fármaco que pode ser utilizado de forma adicional é o fosfato de toceranibe (Palladia) que age inibindo os receptores da tirosina quinase que atuam nos receptores do fator de crescimento, como por exemplo o receptor do fator de crescimento endotelial vascular e o receptor do crescimento derivado de plaquetas. Esse medicamento é utilizado no tratamento de mastocitoma em cães, sendo relatado sua eficácia no tratamento de tumores neuroendócrinos, seu uso é recomendado após a realização da cirurgia. Esse medicamento apresenta importantes efeitos adversos como diarreia, neutropenia e hipertensão.

Além do insulinoma, o paciente também foi diagnosticado com hiperadrenocorticismo, o que gerou a hipótese de que o insulinoma era compensado pela hiperglicemia gerada pelo hiperadrenocorticismo. Diante disso, o tratamento com trilostano foi iniciado e resultou na piora dos sinais clínicos de hipoglicemia. Dessa maneira, optou-se pela cessação da terapia com o trilostano e o retorno com a corticoterapia, que proporcionaram um longo período sem crises hipoglicêmicas à paciente. Infelizmente, o animal veio a óbito decorrente de outra doença, impossibilitando o acompanhamento do insulinoma.

5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce e tratamento correto do insulínoma canino estão intimamente correlacionados com o tempo de sobrevivência do paciente, favorecendo o prognóstico. Todavia, muitas vezes o insulínoma não é identificado precocemente ou o seu tratamento não pode ser executado devido a uma série de fatores restritivos referentes ao tutor ou ao próprio estado de saúde do animal. Esse relato de caso tem por objetivo descrever as características clínicas do insulínoma canino a fim de despertar os clínicos veterinários para a ocorrência dessa neoplasia. Enfatiza-se também a importância de associar o tratamento cirúrgico ao clínico, sendo formulado individualmente para cada paciente de acordo com suas necessidades.

REFERÊNCIAS

- ALENZA, D. P. Hyperadrenocorticism: are we over-diagnosing it. In: **Proceedings of the Southern European Conference & Congreso Nacional AVEPA**. Espanha, 2011.
- BACH, J. M. Le Pancréas Endocrine, Entre Constance Et Variation. **Point Vét**, v. 31, n. 209, p. 385-392, 2000.
- BARRET, K. *et al.* **Ganong's Review Of Medical Physiology**. 23. ed. Nova York: Lange, 2010. 714 p.
- BEAUDRY, D. *et al.* Hypoglycemia In Four Dogs With Smooth Muscle Tumors. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, n. 6, p. 415-418, 1995.
- BERGMAN, P. J. *et al.* Canine Clinical Peripheral Neuropathy Associated With Pancreatic Islet Cell Carcinoma. **Progress in veterinary neurology**, 1994.
- CAYWOOD, D. D. Pancreatic Insulin-secreting Neoplasms: Clinical, Diagnostic, Prognostic Features in 73 dogs. **Jornal of the American Animal Hospital Association**, v. 24, p. 577-584, 1988.
- COLLAS, G; DUPRE, G. **Veterinary Encyclopedia: Soft Tissue Surgery**. Paris: Elsevier, 1993. 10 p.
- CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária: Glândulas Endócrinas e suas Funções**. 4. ed. São Paulo: Elsevier, 2015. 147 p
- DUNN, J. K. *et al.* Tumores Secretores de Insulina do Pâncreas Canino: Características Clínicas e Patológicas de 11 casos. **Journal Of Small Animal Practice**, v. 34, n. 7, pág. 325-331, 1993.
- ELIE, M. S.; ZERBE, C. A. Insulinoma in dogs, cats, and ferrets. **The Compendium On Continuing Education For The Practicing Veterinarian (USA)**, 1995.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2004.
- EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. **Histologia Veterinária de Delmann**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2012. 400 p.

EVANS, H. E.; LAHUNTA, A. **Guide to the Dissection of the Dog**. 8. ed. New York: Elsevier, 2010. 315 p.

FELDMAN, E.; NELSON, R. **Canine And Feline Endocrinology And Reproduction**. 3. ed. St Louis (Mo): Saunders Elsevier, 2004.

FORD, S. L.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R.W. Hyperadrenocorticism Caused By Bilateral Adrenocortical Neoplasia In Dogs: Four Cases (1983-1988). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 202, n. 5, p. 789-792, 1993.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais: Cirurgia do Pâncreas**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005.

GETTY, R. *et al.* **Sisson e Grossman: Anatomia dos Animais Domésticos**. Guanabara Koogan, 1986.

GOMES, Ana Mafalda Múrias *et al.* **A Importância do Diagnóstico e do Tratamento no Insulinoma Canino: estudo retrospectivo de 2 casos clínicos**. 2008. 113 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2008.

GOUTAL, C. M.; BRUGMANN, B. L.; RYAN, K. A. Insulinoma in Dogs: A Review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 3, p. 151-163, 2012.

GUYTON, A. C. Cortical and Brain System Control of Motor Function In: Guyton AC Hall JE, EDS. **Textbook of medical Physiology. Eleventh ed. Philadelphia, USA Elsevier Saunders**, 2006.

HINES, R.; MARSCHALL, K. **Anesthesia and Co-existing Disease**. Elsevier Health Sciences, 2008.

JERICÓ, M. M; KOGIKA, M. M; DE ANDRADE NETO, J.P. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2015.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 804 p.

LEIFER, C.E.; PETERSON, M.E.; MATUS, R.E. Tumor Secreto de Insulina: Diagnóstico e Manejo Clínico e Cirúrgico em 55 Cães. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 188, n. 1, pág. 60-64, 1986.

LOSTE, A. *et al.* Clinical Value of Fructosamine Measurements in Unhealthy Dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 25, n. 2, pág. 109-115, 2001.

LURYE, C.; BEHREND, E. N. Endocrine Tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small animal Practice**, vol. 31, n. 5, setembro, 2001

MADARAME, H. *et al.* Retrospective Study of Canine Insulinomas: Eight Cases (2005-2008). **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 7, p. 905-911, 2009.

MADDISON, J. E.; PAGE, S. W.; IGREJA, D. B. **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**. Ed. 2. Health Sciences, Elsevier, 2008. Pág. 147.

MAI, W.; CACERES, A. V. Angiotomografia Computadorizada de Fase Dupla em Três Cães com Insulinoma Pancreático. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 49, n. 2, pág. 141-148, 2008.

MEIGNAT, C. **Insulinoma em Cães: Dados Atuais e um Estudo Retrospectivo de 339 Casos**. 2004. Tese de Doutorado. Tese de Doutorado Veterinário. Escola Nacional de Veterinária de Nantes.

MELLANBY, R. J.; HERRTAGE, M. E. Insulinoma in a Normoglycaemic Dog With Low Serum Fructosamine. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, n. 11, p. 506-508, 2002.

MELO, K. Management of Insulinoma Patients With Refractory Hypoglycemia. **Problems in Veterinary Medicine**, v. 2, n.4, p. 602-609, 1990.

MEYER, D. J. Temporary Remission of Hypoglycemia in a Dog with Insulinoma After Treatment With Streptozotocin. **American Journal of Veterinary Research**, v. 38, n. 8, p. 1201-1204, 1977.

MONTRADE, M.; P. **Tumores hipoglicêmicos em cães: estudo de 232 casos de hipoglicemia, incluindo 130 tumores secretores de insulina do pâncreas**. 1989.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. 3ª ed. Roca, São Paulo, p. 181-206, 2009.

MORIS, J.; DOBSON, J. **Oncologia em Pequenos Animais**; 1ª edição. São Paulo: Editora Roca, 2007. P. 300.

NELSON, R.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Elsevier Brasil, 2015.

PETERSON, M. E. *et al.* Immunocytochemical Study of the Hypophysis in 25 Dogs With Pituitary-dependent Hyperadrenocorticism. **European Journal of Endocrinology**. Vol. 101, n. 1, p. 15-24, 1982.

POLTON, G. *et al.* Improved Survival in a Retrospective Cohort of 28 Dogs With Insulinoma. **Journal of Small Animal Practice**, v. 48, n. 3, p. 151-156, 2007.

PROBST, A.; KNEISSL, S. Anatomia Tomográfica Computadorizada do Pâncreas Canino. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 42, n. 3, pág. 226-230, 2001.

ROBBEN, J. H. *et al.* Effect of Octreotide on Plasma Concentrations of Glucose, Insulin, Glucagon, Growth Hormone, and Cortisol in Healthy Dogs and Dogs With Insulinoma. **Research in Veterinary Science**, v. 80, n. 1, p. 25-32, 2006.

ROBBENA, J. H. *et al.* Comparison of Ultrasonography, Computed Tomography, and Single-photon Emission Computed Tomography for The Detection and Localization of Canine Insulinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 1, p. 15-22, 2005.

ROSA, V. M.; CARNIATO, C. H.; CAVALARO, G. C. Hiperadrenocorticismo em cães. **VII EPCC: Encontro Internacional de Produção Científica**. Outubro, 2011. 5p.

RYAN, D. *et al.* Clinical Findings, Neurological Manifestations and Survival of Dogs With Insulinoma: 116 cases (2009-2020). **Journal of Small Animal Practice**, 2021.

SCARSBROOK, A. F. *et al.* Neoplasia Endócrina Múltipla: Espectro de Aparências Radiológicas e Discussão de uma Abordagem de Imagem Multitécnica. **Radiographics**, v. 26, n. 2, pág. 433-451, 2006.

SCHRAUWEN, E. *et al.* Peripheral Polyneuropathy Associated With Insulinoma in the Dog: Clinical, Pathological, and Electrodiagnostic Features. **Progress in Veterinary Neurology**, v. 7, n. 1, p. 16-19, 1996.

SIMPSON, K. W. *et al.* Evaluation of the Long-acting Somatostatin Analogue Octreotide in the Management of Insulinoma in Three Dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 36, n. 4, p. 161-165, 1995.

SMITH, S. A.; HARKIN, K. R. Glucagon Constant-rate Infusion: Novel Strategy for The Management of Hyperinsulinemic-hypoglycemic Crisis in the Dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 36, n. 1, p. 27-32, 2000.

STEINER, J. M.; BRUYETTE, D. S. Canine Insulinoma. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (USA)**, 1996. Tese de Doutorado.

TOBIN, R. L. *et al.* Resultado do Tratamento Cirúrgico Versus Médico de Cães com Neoplasia de Células Beta: 39 casos (1990-1997). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 215, n. 2, pág. 226-230, 1999

TRIFONIDOU, M.; KIRPENSTEIJN, J.; ROBBEN, J. H. Retrospective Evaluation of 51 Dogs with Insulinoma. **Veterinary Quarterly**. v. 20, n.1, pág. 114-115, 1998.

TSUCHITANI, M.; SATO, J.; KOKOSHIMA, H. A Comparison of the Anatomical Structure of the Pancreas in Experimental Animals. **Journal of Toxicologic Pathology**, v. 29, n. 3, p. 147-154, 2016.

WILLIAMS, D. A. Diseases of the Exocrine Pancreas. In: **BSAVA Manual of Canine and Feline gastroenterology**. BSAVA Library, 2005. p. 222-239.

ANEXO A – DOSAGEM DE INSULUNIMA ENDÓGENA CANINA



Matriz: tecsa@tecsa.com.br - PABX: (31) 3281-0500
Avenida do Contorno, 6226 - Belo Horizonte/MG - CEP: 30110-042

TECSA Laboratórios No.004436484/01
Nome: MEL
Especie.....: CANINO
Sexo.....: FEMEA
Tutor.....: ZILDA
Médico Vet...: MARCELO MANOEL
Clínica Vet..: MINHA CRIA-JOAO PESSOA



Raça...:POODLE
Idade...:11 Ano(s) 0 Mes(es)
Entrega...:SITE SEM IMPRIMIR
Data do Cadastro: 30/05/2020
Tel.: 8332476144 Fax:83999371398

INSULINA ENDÓGENA CANINA

RESULTADO.....: 125,02 mcUI/mL

Valores de referência
Canino: 5 - 25 mcUI/mL

MATERIAL UTILIZADO: SORO
MÉTODO: ELISA

COMENTÁRIOS

A dosagem de insulina endógena em uma única amostra sérica é de pouco valor para o diagnóstico de diabetes mellitus. Entretanto, a associação da dosagem de insulina e glicose em uma única amostra mostra-se muito útil para diagnosticar tumores de células beta-pancreáticas, insulinoma, avaliar estados pré-diabéticos, resistência a insulina, etc. A resistência insulínica pode ocorrer de forma secundária a várias doenças em cães e gatos. Para esse quadro, é importante determinar o fator causador (endocrinopatias, infecções bacterianas, insuficiência renal/hepática/cardiaca, diestro).

OBS.: Para animais em uso de insulina exógena, recomenda-se a avaliação dos níveis terapêuticos através do exame Dosagem de Insulina Exógena - Código 72.

EXAME REPETIDO E CONFIRMADO

Liberado Tecnicamente: 1059
Belo Horizonte , 03/06/2020

Dr. Luiz Eduardo Ristow - CRMV MG 3708

Os resultados dos testes laboratoriais sofrem influências de estados fisiológicos, patológicos, uso de medicamentos, etc. Somente o Médico Veterinário Clínico tem condições de interpretar corretamente estes laudos. O Tecsa laboratórios possui assessoria científica qualificada para discussão de resultados com o Médico Vet. solicitante.

Obs.: A presente análise tem seu valor restrito à amostra entregue ao TECSA Labs. A interpretação deste resultado e a conclusão diagnóstica é um ato Médico Veterinário e depende da análise conjunta dos dados clínicos e epidemiológicos.