

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO**

**INSULINOMA CANINO  
REVISÃO DE LITERATURA  
E RELATO DE CASO**

**Jéssica Bernardi Barbosa**

**PORTO ALEGRE**

**2017/II**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO**

**INSULINOMA CANINO  
REVISÃO DE LITERATURA  
E RELATO DE CASO**

**Autor:** Jéssica Bernardi Barbosa

**Orientador:** Prof. Dra. Ana Cristina Pacheco de Araújo

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como  
requisito parcial para obtenção de Graduação em  
Medicina Veterinária**

**PORTO ALEGRE**

**2017/II**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha mãe pelo apoio e incentivo nesses seis anos de trajetória acadêmica porque sem ela a conclusão desse curso não seria possível.

Aos amigos e familiares por acreditarem em mim mesmo nos momentos que nem mesmo eu acreditava, por compreenderem minha ausência e correria nesse período.

Aos veterinários que eu tive o prazer de conhecer, trabalhar e aprender muito que mesmo trabalhando por horas exaustivas em plantões intermináveis e muitas vezes caóticos ensinam importantes lições de competência, respeito e ética profissional buscando o melhor para o paciente.

À médica veterinária Adriana Muschner por gentilmente me disponibilizar os dados do paciente que foram descritos no relato de caso.

À minha orientadora professora Ana Cristina por ter me aceitado como orientada (peço desculpas pelo sumiço).

Ao Setor de Patologia Veterinária onde fui estagiária e aprendi muito.

Aos professores que fizeram parte da minha formação, oportunizando saídas de campo, compartilhando seu conhecimento e experiências profissionais.

Aos colegas queridos que conheci na Veterinária e compartilhei essa caminhada acadêmica Vinícius, Amanda B., Amanda D., Reili, Caroline vou levar vocês sempre no meu coração.

Aos meus pets de pelos e penas amados (porque aqui em casa é um zoológico) Teddy, Flor, Pépe, Luna, Linda, Bisteka, Joe, Meg, Pretinha, Lui, Bella, Serelepe, Pantufa, Bebel, Neca, Lilo, Zazu,... e aos que se foram Kyoto, Sofia, Negrinho, Dudu por me ensinarem a verdadeira essência do amor e serem o motivo pelo qual escolhi essa profissão.

Muito obrigada!

## RESUMO

O Insulinoma é uma neoplasia pancreática das células beta das Ilhotas de Langerhans que, através de uma atividade autônoma, secreta altas doses de insulina. Os sintomas mais frequentes observados são convulsões, parestias, e pequenas alterações no comportamento como inquietação que, juntamente com a avaliação clínica, trazem informações pouco específicas para o diagnóstico. Os exames laboratoriais de hemograma, avaliação do perfil bioquímico, urinálise normalmente não apresentam alterações sugestivas para a doença, exceto pela baixa concentração de glicose sérica. A partir desse dado é possível a realização de exames complementares para a dosagem de insulina e glicose sanguínea e a investigação de tumores pancreáticos através de exames de imagem ou laparotomia exploratória. Altas doses de insulina circulante comparadas à baixa concentração glicêmica são dados sugestivos de Insulinoma. O diagnóstico definitivo ocorre após a identificação, ressecção do tumor e envio do material para análise e confirmação através de exame histopatológico. O protocolo terapêutico farmacológico e dietético é indicado conforme os sinais clínicos, resposta e efeitos adversos observados no paciente. O objetivo deste trabalho é de fazer uma breve revisão literária sobre o insulinoma, bem como o relato de um caso clínico de cão que foi submetido a diversos tratamentos com o intuito de reduzir os efeitos sistêmicos causados por este tipo de neoplasia.

**Palavras-chave:** insulinoma, glicose, hipoglicemia

### **ABSTRACT**

*Insulinoma is a pancreatic neoplasm of the beta cells of the Islets of Langerhans that through an autonomous activity secretes high doses of insulin. The most frequent symptoms observed are seizures, paresis, and minor changes in behavior as restlessness, which, together with clinical evaluation, bring information that is not very specific to the diagnosis. Laboratory tests for blood counts, biochemical profile evaluation, urinalysis usually do not present any suggestive changes to the disease except for the low concentration of serum glucose. From this data it is possible to perform complementary tests for the measurement of insulin and blood glucose and the investigation of pancreatic tumors through imaging or exploratory laparotomy. High doses of circulating insulin compared to the low glycemic concentration are data suggestive of Insulinoma. The definitive diagnosis occurs after identification, resection of the tumor and submission of the material for analysis and confirmation by histopathological examination. The pharmacological and dietary therapeutic protocol is indicated according to the clinical signs, response and adverse effects observed in the patient. The objective of this work is to make a brief literary review on insulinoma, as well as the report of a clinical case of dog that underwent several treatments with the purpose of reducing the systemic effects caused by this type of neoplasia.*

**Key words:** *insulinoma, insulin, hypoglycemia.*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2 PÂNCREAS ANATOMIA E FISIOLOGIA.....</b>	<b>8</b>
<b>3 INSULINA DESCRIÇÃO E FISIOLOGIA.....</b>	<b>.11</b>
<b>4 INSULINOMA.....</b>	<b>.13</b>
<b>4.1 Caracterização e diagnóstico.....</b>	<b>.13</b>
<b>4.2 Tratamento.....</b>	<b>.16</b>
<b>4.3 Prognóstico.....</b>	<b>.20</b>
<b>5 RELATO DE CASO.....</b>	<b>21</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>.24</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>26</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXO B .....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXO C .....</b>	<b>30</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Insulinomas são tumores malignos que tem origem no pâncreas nas células beta das Ilhotas de Langerhans. É uma neoplasia endocrinamente ativa com alto grau de metástases que secretam quantidades excessivas de insulina no organismo causando hipoglicemia. A síntese e secreção de insulina são estimuladas por elevados níveis de glicose sérica e inibidas pela redução da glicemia sistêmica. Entretanto, a patologia do Insulinoma não obedece a essa dinâmica de controle, secretando altas doses do hormônio mesmo em períodos hipoglicêmicos. Com isso, não há glicose suficiente disponível para os tecidos e o sistema nervoso é o primeiro a sofrer os efeitos.

Os sinais clínicos mais observados são ataxia, convulsões, paresias, paralisias, dentre outros inespecíficos. Ao exame clínico, não são detectadas alterações sugestivas da doença sendo a hipoglicemia, na maioria dos casos, a única alteração encontrada. A investigação clínica deve ser pautada numa anamnese detalhada, solicitação de exames de sangue para avaliação de hemograma, perfil bioquímico, dosagem da concentração de insulina e correlação com os níveis glicêmicos. Exames de imagem e laparotomia exploratória são fundamentais na identificação da doença.

A cirurgia de pancreatectomia parcial é o tratamento de escolha, pois a ressecção do tumor permite o diagnóstico definitivo e reduz a sintomatologia clínica causada pela hiperinsulinemia sistêmica. Alguns fármacos são utilizados para o tratamento do tumor, entretanto podem desencadear distúrbios endócrinos ou de toxicidade aos diferentes órgãos. A expectativa de vida dos cães com Insulinoma é baixo e está relacionada com a extensão do tumor, presença de metástases, tratamentos terapêuticos adotados, resposta do paciente à terapia, doenças concomitantes, complicações decorrentes do procedimento cirúrgico ou da administração dos diferentes fármacos.

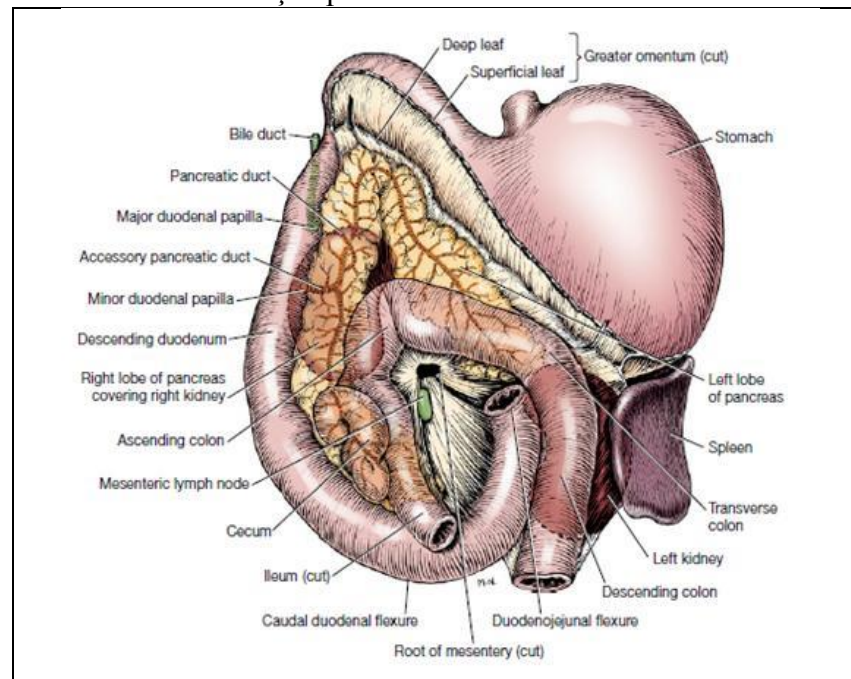
O objetivo deste trabalho é de descrever este tipo de neoplasia, seus efeitos adversos ao organismo e possíveis protocolos de tratamentos, através de uma breve revisão literária e do relato de um caso clínico observado em cão.

## 2 PÂNCREAS

### Anatomia e Fisiologia

O pâncreas é uma glândula mista, pois é um órgão que apresenta um componente exócrino e outro endócrino. Tem formato de V, consistindo em dois longos lobos estreitos, direito e esquerdo, que se estendem ao longo do duodeno. Convencionalmente considera-se que o pâncreas canino é constituído de um corpo e duas alças. Os autores descrevem que o lobo direito estende-se caudal e dorsalmente a porção cranial do duodeno situando-se caudalmente ao lobo caudato do fígado e rim direito e é circundado pelo mesoduodeno. Enquanto o lobo esquerdo que é mais curto, está localizado sobre a superfície caudal do estômago e o cólon transversal terminando cranialmente ao rim esquerdo e está preso a curvatura maior do estômago por parte do omento maior (Figura 1) (GETTY, 1996).

Figura 1 –Desenho esquemático em vista ventral de quase todo o trato digestório do cão, sendo retirado o jejuno íleo e o reto. Evidenciando a localização pancreática.



Fonte: LAHUNTA, E. **Guide to the Dissection of the Dog**. 7 ed. Missouri: Elsevier, 2010. 303 p.

Segundo Fossum (2005), as secreções exócrinas do pâncreas entram no duodeno por um ou dois ductos que podem se comunicar no interior da glândula ou cruzar entre si. Se não há comunicação entre os ductos, o ducto pancreático drena o lobo direito enquanto o lobo esquerdo é drenado pelo ducto acessório. Em cães, o ducto pancreático maior ou principal é o



maior ducto excretor, entrando no duodeno através da papila duodenal menor ou caudal. O ducto pancreático menor ou acessório tem sua abertura no duodeno na papila duodenal maior ou cranial, adjacente ao colédoco (ducto biliar unido ao ducto hepático comum), entretanto, ocasionalmente pode estar ausente.

A principal irrigação do lobo pancreático esquerdo vem da artéria esplênica e também dos ramos das artérias hepática comum e gastroduodenal. O lobo direito recebe suprimento sanguíneo dos ramos das artérias pancreaticoduodenais cranial e caudal que são vasos que fornecem ramos para o duodeno, por isso, é necessário cuidado com esses vasos durante a cirurgia pancreática, pois danos poderiam provocar a desvitalização do duodeno. Os vasos linfáticos drenam para os linfonodos pancreaticoduodenais que fazem parte do sistema linfático celíaco mesentérico (FOSSUM, 2005).

Konig; Liebich (2011) apontam que o pâncreas recebe inervação parassimpática e simpática, a primeira tem origem no tronco vago dorsal e a segunda no plexo solar (gânglios lombares). É importante destacar que a rica inervação das Ilhotas de Langerhans tem um papel fundamental na modulação da secreção hormonal através de neurotransmissores e neuropeptídeos.

Segundo a descrição de Eurell; Frappier (2012) histologicamente o pâncreas é uma glândula tubuluoacinar composta, dividida em lóbulos distintos por um estroma de tecido conjuntivo. Cada lóbulo é composto de unidades secretórias tubuloacinares e ductos intralobulares.

Para Eurell; Frappier (2012), o pâncreas exócrino corresponde à maior parte do parênquima pancreático e é composto por células acinares que sintetizam enzimas digestivas, em sua forma inativa, tais como amilases, proteases, lipases que são secretadas nos ductos pancreáticos e transportadas até o duodeno onde são ativadas. A porção endócrina do pâncreas corresponde a um aglomerado de células dispersas no tecido acinar pancreático, denominadas Ilhotas de Langerhans. As ilhotas podem variar de tamanho, desde algumas unidades até centenas de células endócrinas. Seus principais tipos celulares são as células alfa que sintetizam e armazenam glucagon e as células beta que sintetizam e armazenam insulina, a primeira representa de 5-30% e a segunda de 60-80% do total de células secretoras das ilhotas pancreáticas. Há também as células delta e F que produzem somatostatina e polipeptídeo pancreático respectivamente.

A liberação de glucagon pelo pâncreas ocorre em resposta à hipoglicemia (baixo nível de glicose no sangue), esse hormônio promove a glicogenólise e gliconeogênese para elevar os níveis glicêmicos. Em contrapartida, a hiperglicemia (aumento excessivo de glicose

sanguínea) sinaliza para as células beta a liberação de insulina que estimula a captação da glicose pela síntese de uma série de enzimas que são responsáveis pela glicogênese e lipogênese, inibindo também as enzimas que catalisam a glicogenólise. Esses dois hormônios com funções antagônicas são os principais responsáveis pela homeostasia da glicose no organismo (EURELL; FRAPPIER, 2012).

### 3 INSULINA

#### Descrição e Fisiologia

A insulina é um hormônio anabólico produzido pelas células beta do pâncreas endócrino a partir de nutrientes como glicose, aminoácidos e lipídeos sendo o principal regulador do metabolismo da glicose. É constituída por duas cadeias de polipeptídeos denominadas A (com 21 aminoácidos) e B (com 30 aminoácidos) unidas por duas pontes dissulfeto. A diferença na composição desses aminoácidos entre as espécies é pequena, “por exemplo nos bovinos, ovinos, equinos, cães e baleias, os aminoácidos diferem apenas no que diz respeito às posições 8, 9 e 10 da cadeia A”, por isso, as atividades biológicas do hormônio não são altamente espécie-específicas. Assim, a insulina de diferentes espécies domésticas pode ser similar ou idêntica dependendo da estrutura de aminoácidos de cada uma (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008).

A síntese da insulina se inicia com o processo de tradução e formação de um polipeptídeo de pré-pró-insulina no retículo endoplasmático rugoso. A remoção de um fragmento de peptídeo forma a pró-insulina que é espiralada e tem os fragmentos terminais unidos por pontes dissulfeto. A pró-insulina é transferida para o Complexo de Golgi em microvesículas. Durante a transferência para o Complexo de Golgi, a pró-insulina é convertida em insulina pela clivagem do peptídeo C. Depois de separados, a insulina e o peptídeo C são acondicionados em grânulos secretores. As células beta são responsáveis por modular a síntese e secreção de insulina de acordo com a demanda metabólica (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008).

A secreção de insulina é controlada principalmente pelas concentrações séricas de glicose em um sistema de *feedback* positivo. Nesse contexto, concentrações elevadas de glicose estimulam as células beta do pâncreas a aumentar a síntese e liberação de insulina no organismo e quando os valores glicêmicos diminuem para valores inferiores a 60 mg/dL a secreção do hormônio fica deprimida. Outros fatores que podem aumentar a secreção de insulina são os hormônios gastrointestinais como a gastrina e a secretina, glucagon, a presença de aminoácidos e ácidos graxos no trato intestinal. A somatostatina produzida pelas células delta do pâncreas exerce um efeito inibitório na secreção deste hormônio. As catecolaminas principalmente epinefrina e norepinefrina tendem a reduzir a secreção de insulina enquanto a atividade colinérgica por meio da liberação de acetilcolina aumenta sua secreção (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008).

A insulina é metabolizada pelo fígado e rins e possui uma meia-vida de cerca de 10 minutos. É importante ressaltar que a glicose não penetra imediatamente nas membranas celulares, exceto nos tecidos hepático, cerebral e leucocitário, por isso, a insulina é essencial para permitir a entrada dessa substância para o interior da célula. Seu principal efeito sobre o metabolismo dos carboidratos é permitir o transporte da glicose através da membrana celular nos tecidos sensíveis a esse hormônio. O fígado destaca-se como um órgão alvo importante da insulina porque o efluente venoso pancreático passa por ele. Além do fígado, a insulina possui receptores nos tecidos adiposo e muscular (SWENSON; REECE, 1996). Entre seus principais efeitos metabólicos podemos citar “a redução das concentrações séricas de glicose, ácidos graxos e aminoácidos e a promoção da conversão intracelular desses compostos em suas formas de armazenamento glicogênio, triglicerídeos e proteínas”. Além disto, a insulina diminui a atividade das enzimas hepáticas que participam da gliconeogênese e glicogenólise não fornecendo substratos para esses processos através da inibição da proteólise e lipólise (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008).

## 4 INSULINOMA

### 4.1 Caracterização e diagnóstico

O Insulinoma é uma neoplasia que tem origem no pâncreas, nas células beta das Ilhotas de Langerhans. Essas células tumorais apresentam uma alta produção dos hormônios pancreáticos principalmente da insulina. “Tumores funcionais originados das células beta das ilhotas pancreáticas são tumores malignos que secretam insulina, independentemente do efeito tipicamente supressivo da hipoglicemia.” (NELSON; COUTO, 2010). Essa produção autônoma de insulina apesar da queda de concentração glicêmica resulta em síndrome paraneoplásica de hipoglicemia episódica. As elevadas concentrações de insulina, secretadas pelo tumor, são responsáveis pelo principal sinal clínico da doença caracterizado por uma hipoglicemia persistente que pode causar uma série de sintomas como ataxia, intolerância ao exercício, convulsões, dentre outros menos específicos (MORRIS; DOBSON, 2007).

Os Insulinomas podem ser benignos ou malignos, entretanto, a grande maioria destes tumores em cães é maligno. São geralmente tumores solitários que podem afetar igualmente ambos os lobos do pâncreas, com alta incidência de metástases, atingindo principalmente nódulos e gânglios linfáticos regionais, fígado e mesentério peripancreático (Figura 2). A alta prevalência de metástases está associada aos sinais clínicos inespecíficos da doença o que acarreta um longo intervalo de tempo entre a apresentação dos sintomas pelo paciente e o diagnóstico do médico veterinário (MORRIS; DOBSON, 2007).

Figura 2 – Visualização de Insulinoma (seta), próximo a flexura duodenal cranial, durante procedimento de ressecção cirúrgica.



Fonte: LUZ, J. F. **Insulinoma Canino**. 2006. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006. Disponível em: < <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAgNKqab/insulinoma-canino> >. Acesso em: 14 jan. 2018.

A neoplasia afeta principalmente cães mais velhos, com idade média de 10 anos, sem relação com predisposição sexual. Atinge cães de raça ou mestiços, de médio a grande porte,

há relatos nas raças Boxer, Pastor Alemão, Labrador, Golden Retriever, Setter Irlandês, Poodle Standard, Collie, Weimaraner, Pointer, dentre outras, mas não foi associada a predisposição racial para a doença (LURYE; BEHREND, 2001).

A hiperinsulinemia desencadeada pelas células neoplásicas induz a uma hipoglicemia severa no organismo e os sinais clínicos observados na maioria dos casos são: quadros de convulsão, fraqueza, resistência ao exercício, astenia, colapso, ataxia, alterações de comportamento causadas por danos ao sistema nervoso central. O tecido nervoso possui reservas limitadas de carboidratos e necessita de um aporte contínuo de glicose, com isso, níveis glicêmicos abaixo dos valores críticos provocam uma disfunção nervosa, especialmente no córtex cerebral (ETTINGER; FELDMAN, 1997, NELSON; COUTO, 2010). Segundo Ettinger; Feldman (1997), a hipoglicemia também estimula o sistema simpático-adrenal e a liberação de hormônios diabetogênicos antagonistas da insulina, visando aumentar os níveis séricos de glicose. Nesse contexto, as catecolaminas e o glucagon exercem a principal influência contrarreguladora. Dentre as manifestações clínicas resultantes da estimulação do sistema simpático-adrenal podemos citar fasciculações musculares, ansiedade, inquietação e polifagia. A severidade dos sintomas dependerá da duração e intensidade da hipoglicemia (MADARAME *et al.*, 2009).

É importante destacar que alguns cães submetidos a episódios recorrentes de hipoglicemia podem tornar-se tolerantes a períodos prolongados de baixos níveis glicêmicos (por volta de 30mg/dL) sem apresentarem sintomas. Nesses casos, pequenas oscilações na glicemia que podem ser causadas por jejum, exercício, excitação ou o ato de comer, por exemplo, podem produzir os episódios sintomáticos como as crises convulsivas. As convulsões geralmente são autolimitantes variando de 30 segundos a 5 minutos e podem desencadear mecanismos contrarregulatórios no organismo para aumentar o nível sérico de glicose (NELSON; COUTO, 2010).

Ao exame físico, não são observadas alterações que façam o clínico pensar na doença em um primeiro momento, as principais queixas relatadas pelos tutores são fraqueza, intolerância ao exercício, episódios de colapso ou convulsões, ganho de peso. O ganho de peso observado em alguns cães pode ser explicado como o “resultado da potente ação anabólica da insulina” que através da ação de síntese armazena glicose, aminoácidos e triglicerídeos disponíveis em glicogênio, tecido muscular e adiposo além de inibir a degradação destas formas de energia (NELSON; COUTO, 2010, CUNNINGHAN; KLEIN, 2008).

Em alguns casos de cães com tumores de células beta, foram observadas neuropatias

periféricas incluindo paresias, tetraparesias, paresia à paralisia facial, atrofia e outras alterações nos músculos apendicular, mastigatório e faciais. Nervos sensoriais também podem ser afetados. A patogênese da polineuropatia não está bem esclarecida, mas pode estar relacionada com as alterações metabólicas causadas pela hipoglicemia severa e crônica aos nervos ou fazer parte de uma síndrome paraneoplásica induzida pelo tumor, causando toxicidade e interferindo na atividade nervosa (NELSON; COUTO, 2010).

Embora a hipoglicemia persistente seja um indício sugestivo de Insulinoma, ao conduzir a investigação clínica, é importante que o Médico Veterinário considere como diagnósticos diferenciais o hipoadrenocorticismo, insuficiência renal, insuficiência hepática e septicemia. Entretanto, apesar dessas doenças cursarem com hipoglicemia este não é o achado clínico predominante (MORRIS; DOBSON, 2007).

Ao investigar a doença, é relevante a realização de uma anamnese completa do animal, com informações detalhadas sobre as alterações físicas e comportamentais, observadas pelo tutor. O exame físico é pouco elucidativo, pois geralmente os cães não apresentam anormalidades que possam ser sugestivas da doença. Com isso, é necessária a coleta de amostra de sangue para análise do hemograma completo, perfil bioquímico, concentração de glicemia e insulina, exames de imagem principalmente ultrassonografia e se possível, tomografia computadorizada ou ressonância magnética para investigar a presença de massa no pâncreas e possíveis metástases (MORRIS; DOBSON, 2007).

Nelson; Couto (2010) descrevem que em um estudo realizado com 97 cães com Insulinoma a concentração glicêmica inicial média foi de 38 mg/dL, com um intervalo de 15 a 78 mg/dL. Foi constatado que 90% dos cães apresentaram glicemia aleatória inferior a 60 mg/dL e ocasionalmente a glicemia de alguns desses animais era de 60 a 80 mg/dL. Os dados demonstram que cães com a neoplasia podem ocasionalmente apresentar concentrações glicêmicas normais em testes aleatórios, e que mesmo nesses casos, a hipoglicemia não pode ser descartada como sendo a causa de sinais clínicos como convulsões, síncope apresentadas pelo cão. Em caso de suspeita de Insulinoma, o cão deve ser submetido a jejum e amostras de sangue devem ser coletadas e enviadas a um laboratório para avaliações horárias dos níveis glicêmicos e de insulina. Os valores de glicemia encontrados devem ser correlacionados com a concentração sanguínea de insulina. Na interpretação dos resultados, o acréscimo elevado de insulina sérica em um momento hipoglicêmico é indicativo da doença. O tempo necessário para induzir a hipoglicemia em cães com insulinoma pode sofrer variação de algumas horas a mais de 24 horas estando relacionado da extensão do tumor. Fukushima *et al.* (2015) salienta que embora o teste da correlação de glicemia e insulina tenha alta sensibilidade como

ferramenta de diagnóstico para Insulinoma, podem ocorrer resultados falsos positivos em pacientes que por outra alteração orgânica estejam com hipoglicemia.

Em cães saudáveis e em jejum as concentrações de insulina e de glicose variam de 5 a 20  $\mu\text{U/ml}$  e de 70 a 110  $\text{mg/dL}$ , respectivamente. Com base nesses parâmetros, se os resultados laboratoriais apontarem hipoglicemia, ou seja, valores de glicose menores que  $3\text{mmol/L}$  e as concentrações de insulina acompanhantes estiverem elevadas em repetidas amostras de sangue, juntamente com os achados clínicos e laboratoriais característicos é muito provável que as alterações sejam causadas por um Insulinoma (NELSON; COUTO, 2010).

Os exames de hemograma completo e urinálise normalmente não apresentam alterações. O perfil do bioquímico sérico geralmente é normal sendo a hipoglicemia a única anormalidade observada. Não foi possível correlacionar variações eletrolíticas e alterações nas enzimas e proteínas hepáticas com o insulinoma (ETTINGER; FELDMAN, 1997).

O diagnóstico de insulinoma pode ser realizado através dos sinais clínicos e patológicos, pautando-se em três pontos: hipoglicemia, hiperinsulinemia, identificação do tumor pancreático. O diagnóstico provisório de Insulinoma pode ser feito através demonstração laboratorial de níveis elevados de insulina no soro durante os episódios de hipoglicemia e o diagnóstico definitivo é confirmado por exame histopatológico do tumor. Exames de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizada são importantes como evidência clínica adicional. Entretanto, independente dos resultados de imagem, a laparotomia exploratória é indicada quando o médico veterinário suspeitar que os sinais clínicos de hipoglicemia recorrente e a hiperinsulinemia sejam causados por um tumor de células beta pancreáticas (MADARAME *et al.*, 2009).

## 4.2 Tratamento

A laparotomia exploratória é considerado o melhor método de diagnóstico e tratamento, pois a ressecção do tumor e suas possíveis metástases permite o diagnóstico histopatológico definitivo ao mesmo tempo em que retira as células neoplásicas que estão causando a secreção excessiva de insulina. Oferece também um melhor prognóstico, uma vez que os cães submetidos à cirurgia e terapia medicamentosa apresentam uma sobrevida superior aos que receberam apenas o tratamento farmacológico (MADARAME *et al.*, 2009).

A pancreatectomia parcial é indicada em cães com nódulos pancreáticos passíveis de ressecção. Entretanto, mesmo em tumores inoperáveis e com presença de metástases a



redução do tecido neoplásico permite a remissão dos sinais clínicos por semanas a meses. É importante informar os tutores sobre os riscos cirúrgicos e anestésicos, pois a maioria dos pacientes são animais mais velhos que possuem doenças concomitantes, e assim, tem mais chances de problemas no pré, trans e pós-operatório. As complicações mais comuns observadas nos cães submetidos à cirurgia são pancreatite, hipoglicemia, diabetes melito que podem estar relacionadas com o grau de manipulação do pâncreas, localização do tumor, grau de acometimento do órgão e presença de metástases (ETTINGER; FELDMAN, 1997, FOSSUM, 2005).

Durante o procedimento cirúrgico é fundamental que o cirurgião realize a manipulação cuidadosa do pâncreas e faça uma inspeção atenta da cavidade abdominal para avaliar e detectar metástases e outras alterações principalmente na região de fígado, linfonodos e mesentério peripancreático. No caso de suspeita de neoplasia e possíveis metástases, os linfonodos localizados ao longo dos vasos esplênicos, veia porta, hilo hepático e próximos ao pâncreas devem ser examinados. Frequentemente não é possível visualizar as lesões metastáticas na cirurgia de ressecção do tumor (FOSSUM, 2005).

A administração intravenosa solução glicosada a 2,5 % a 5% antes, durante e após a cirurgia auxilia no tratamento da hipoglicemia, mantendo a concentração de glicose acima de 35 mg/dL evitando convulsões e outras alterações neurológicas. Em caso de hipoglicemia grave no período trans-operatório, pode ser administrada infusão contínua de glucagon na dose inicial de 5 a 10 ng/kg reduzindo gradativamente a dose entre um a dois dias para estimular a gliconeogênese hepática e aumentar a glicemia sérica. Alguns cuidados são importantes para prevenir a ocorrência de pancreatite, dentre eles podemos citar a manipulação delicada do pâncreas na cirurgia, a administração intravenosa de fluidos com 2,5 a 5% de glicose em um volume de 50 a 100 ml/kg a cada 24 horas por até 48 horas após o procedimento cirúrgico. Além de jejum hídrico e alimentar por até 48 horas após a cirurgia e terapia dietética com baixo teor proteico e lipídico (ETTINGER; FELDMAN, 1997).

Eventualmente há a ocorrência de diabetes melito transitório em cães submetidos à pancreatectomia para retirada de Insulinoma. Acredita-se que essa complicação pode ser causada por uma secreção insuficiente de insulina pelas células beta normais restantes no pâncreas, que por causa do tumor estavam atrofiadas. Nos casos em que a hiperglicemia e glicosúria persistirem por mais de 2 a 3 dias após a interrupção da administração de fluidoterapia glicosada inicia-se o tratamento com insulina exógena, acompanhamento dos níveis glicêmicos e ajustes na dieta. Exames para avaliação da frutossamina sérica e urinálises periódicas também são importantes ferramentas para o acompanhamento do controle

glicêmico do cão. O tratamento para diabetes pode se estender por dias ou meses e é passível de ser suspenso se as células beta pancreáticas restabelecerem a secreção normal de insulina (ETTINGER; FELDMAN, 1997, NELSON; COUTO, 2010).

A hipoglicemia pode ser constatada nos casos de metástases funcionais, recidivas do tumor ou nos cães que por fatores limitantes na saúde, localização da neoplasia ou opção dos tutores não puderam ser submetidos à ressecção cirúrgica. O tratamento da hipoglicemia crônica visa reduzir a ocorrência e a gravidade dos sinais clínicos, evitando crises hipoglicêmicas agudas. Cães com Insulinoma apresentam elevados níveis circulantes de insulina, assim, o fornecimento de fontes frequentes de calorias tem o objetivo de reduzir os episódios hipoglicêmicos. A terapia dietética consiste em oferecer pequenas porções de alimentos ricos em proteínas, gorduras e carboidratos complexos, numa frequência de quatro a seis refeições diárias. Açúcares simples devem ser evitados na dieta do animal porque são rapidamente absorvidos pelo organismo e essa característica estimula as células beta neoplásicas a secretarem mais insulina (ETTINGER; FELDMAN, 1997). Em relação à alimentação, Nelson, Couto (2010) explicam que as dietas com alto teor de gordura, carboidratos complexos e fibras têm um trânsito mais lento no organismo, retardando o esvaziamento gástrico e a absorção intestinal de glicose. Com isso, a concentração de glicose é menor na circulação portal o que acaba também reduzindo o estímulo para a secreção pancreática de insulina. A hiperinsulinemia predispõe o cão à obesidade, por esse motivo o aporte calórico diário deve ser calculado. Entretanto, o tutor é orientado a alimentar o cão se perceber sinais de hipoglicemia. Para reduzir a demanda de glicose e as crises hipoglicêmicas, é indicado que sejam evitadas situações que possam causar excitação, estresse e também a restrição de exercícios físicos do animal.

O manejo dietético como única forma de prevenir as quedas na glicemia é eficaz apenas por dias a semanas, por isso, é necessário a introdução de drogas hiperglicemiantes como os glicocorticóides. Essa classe de fármacos antagoniza os efeitos da insulina, elevando a glicemia sanguínea e resultando num aumento de glicose disponível para os tecidos. Além disso, os glicocorticóides promovem o aumento da glicemia através do estímulo da glicogenólise e gliconeogênese hepática. Prednisona ou prednisolona são os glicocorticoides mais indicados numa dose inicial 0,5 mg/kg/dia administrada duas vezes ao dia. A dose é ajustada através do monitoramento da glicemia do cão, não devendo exceder o limite de 4 a 6 mg/kg/dia. Tratamentos contínuos e com altas doses podem desencadear o hipercortisolismo iatrogênico. Nesse quadro, os cães podem passar a apresentar os sinais clínicos de polidipsia, poliúria, polifagia, abaulamento abdominal, rarefação pilosa bilateral, piodermatites, dentre

outros, nesses casos, a dose de prednisona é reduzida e cabe ao médico veterinário avaliar a associação de outras terapias farmacológicas (NELSON; COUTO, 2010, PÖPLL *et al.*, 2011).

Para tratar os sinais clínicos causados pela hiperinsulinemia desencadeada pelo tumor de células beta pancreáticas há outras opções de fármacos como a administração de diazóxido que é um diurético do grupo das benzotiadiazidas. A ação deste medicamento consiste em aumentar a glicemia sérica através do bloqueio da liberação de insulina e da utilização tecidual de glicose, além de estimular a gliconeogênese e glicogenólise hepáticas. A dose inicial recomendada é de 10 mg/kg, duas vezes ao dia, que pode ser aumentada conforme a necessidade, mas sem exceder o limite de 60 mg/kg/dia. Os efeitos colaterais mais observados são anorexia, diarreia, vômito, supressão da medula óssea, arritmias cardíacas. Os distúrbios gastrointestinais podem ser evitados através da redução da dose ou administração da droga junto com o alimento. O diazóxido é pouco utilizado no tratamento da doença pelo alto custo e dificuldade de obtenção (GOMES *et al.*, 2007, NELSON; COUTO, 2010, PÖPPL *et al.*, 2011).

A octreotida é um análogo da somatostatina e é mais uma droga que pode ser usada no tratamento para o Insulinoma. O medicamento bloqueia a síntese e secreção de insulina pelas células normais e neoplásicas, entretanto, para que tenha efeito, é necessária a presença de receptores para somatostatina na membrana das células tumorais. A octreotida causou a redução da hipoglicemia em aproximadamente 40 a 50% dos cães tratados, mas alguns se tornaram refratários à terapia com o medicamento. A dose recomendada para o tratamento de hipoglicemia crônica é de 10 a 40 µg/cão, duas a três vezes ao dia por via subcutânea. Não há relato de efeitos adversos nessa dose (ROBBEN *et al.*, 2006, NELSON; COUTO, 2010).

Para os cães refratários às terapias anteriores ou que apresentaram recidivas pós-cirúrgicas, a estreptozocina é mais uma opção de tratamento. É uma droga que pertence a um grupo de medicamentos classificados como alquilantes que causa efeitos citotóxicos especialmente nas células endócrinas das ilhotas pancreáticas. Com isso, há a diminuição da secreção de insulina pelo tumor e consequentemente a melhora dos sinais clínicos (PÖPPL *et al.*, 2011, BUIHAND *et al.*, 2012). Segundo Nelson; Couto (2010) o protocolo terapêutico do fármaco inicia com a indução de diurese através da infusão de solução salina a 0,9% por um período de sete horas, passadas três horas do início da infusão salina é administrada a estreptozocina numa dose de 500 mg/m<sup>2</sup> por um período de duas horas. É indicado o uso de antieméticos para evitar vômitos. O tratamento deve ser repetido a cada três ou quatro semanas. Os efeitos adversos relatados na literatura são vômitos, pancreatite, diabetes melito, hepatotoxicidade e insuficiência renal pela ação nefrotóxica do fármaco. Pöppl *et al.* (2011)

destaca que os riscos de injúria renal podem ser minimizados através de um protocolo agressivo de diurese salina associado a pequenas doses de estreptozocina, promovendo assim, uma passagem mais rápida da droga pelo néfron. Salienta também a importância do monitoramento do paciente, através da avaliação das enzimas hepáticas, função renal e hemograma pré e pós cada sessão terapêutica com o fármaco. A terapia com estreptozocina apresenta resultados variáveis no que diz respeito à redução dos sinais clínicos e a promoção do aumento da expectativa de vida dos animais. Entretanto, é uma das últimas opções de tratamento para os cães com Insulinoma.

### **4.3 Prognóstico**

Por ser uma neoplasia com alto grau de recidiva e metástases, o prognóstico para cães com insulinoma é de mau a reservado. O tempo de sobrevivência depende de muitas variáveis como a extensão da neoplasia e o nível de comprometimento pancreático, efeitos sistêmicos causados pela hipoglicemia, doenças pré-existentes, lesões metastáticas em órgãos adjacentes, disponibilidade de recursos terapêuticos, complicações decorrentes do tratamento cirúrgico e ou farmacológico (MORRIS; DOBSON, 2007, ETTINGER; FELDMAN, 1997). Dados apontados por Nelson; Couto (2010) indicam que aproximadamente 10 a 15% dos cães submetidos à cirurgia para ressecção do tumor morrem ou são sacrificados no momento do procedimento cirúrgico ou em até um mês depois por complicações pós-operatórias ou metástases, 20 a 25% vivem em torno de seis meses, os 60 a 70 % restantes podem viver seis meses, muitos mais de um ano antes de serem sacrificados pela recidiva dos sinais clínicos, falta de sucesso com a continuidade do tratamento e metástases.

## 5 RELATO DE CASO

### Primeira consulta:

Em 2015, foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS (HCV-UFRGS) pelo setor de endocrinologia um cão da raça Pequinês, macho não castrado, com 10 anos de idade e 5,9 kg de massa corporal. Na ocasião da consulta, a tutora relatou que o animal apresentava vômitos, diarreia, ataxia, que estava escorregando no piso, ofegante, sem força e que havia convulsionado em casa. A convulsão apresentava padrão hipertônico. Durante as crises o cão apresentava amaurose, não reconhecia as pessoas e ficava agressivo.

Segundo relato dos tutores, o cão tinha histórico de giardíase desde o primeiro ano de idade, doença que já havia sido tratada inclusive com vacina. Também teve alguns episódios de vômitos, diarreia, distúrbios da glândula perianal e alergia a formigas.

As fezes estavam escurecidas, pastosas, mas com formato e foram coletadas para exame parasitológico. A dieta consistia de ração *premium* e peito de frango. O cão urinava e bebia bastante água, entretanto, a tutora não soube estimar a quantidade. Não apresentava alterações no exame físico e estava com 30 mg/dL de glicemia.

Com base nas informações coletadas no histórico e exame clínico do paciente, suspeitou-se de Insulinoma. O médico veterinário solicitou que fosse realizado um ultrassom e enviou uma amostra de sangue a um laboratório para a dosagem sérica de insulina e glicose para a realização de correlação dos valores encontrados.

Enquanto o resultado da dosagem de insulina era aguardado, optou-se como tratamento terapêutico a administração de meio comprimido de prednisolona 5mg a cada doze horas, ajuste da alimentação, indicando uma porção diária de 100 gramas de ração gastrointestinal em função do histórico de diarreias e a oferta de petiscos durante o dia. Se a glicemia estivesse muito baixa o tutor foi orientado a administrar mel ou glicose de milho via oral ou retal caso o cão não conseguisse deglutir.

O exame parasitológico de fezes foi negativo para giárdia. O exame ultrassonográfico detectou a presença de um nódulo no parênquima pancreático medindo 0,52 cm e não apontou alterações nos demais órgãos avaliados (Anexo A). O resultado da mensuração do nível de insulina no sangue indicou uma relação insulina/glicose superior a 0,3, valor sugestivo para o diagnóstico de Insulinoma (Anexo B).

### Tratamento:

Com base nos resultados dos exames de ultrassonografia e laboratoriais de dosagem da insulina e correlação com a glicose foi indicada a cirurgia para ressecção do tumor, procedimento que foi autorizado pelo tutor. O cão passou por uma pancreatectomia parcial

para a retirada do nódulo pancreático e a amostra foi enviada para exame histopatológico. O resultado da histopatologia do nódulo foi de Insulinoma Maligno. Treze dias após a cirurgia, o cão passou por reavaliação veterinária com os sintomas de polidipsia e perda de peso. As convulsões e os demais sintomas neurológicos cessaram e o paciente estava bastante ativo. Durante a consulta verificou-se que a glicemia era de 371mg/dL. Frente a esse quadro clínico, foram solicitados os exames de laboratoriais para dosagem de insulina, frutossamina, albumina e urinálise para investigar a presença de glicosúria.

Tendo em vista os sinais clínicos de poliúria, polidipsia, glicemia elevada e frutossamina acima do valor de referência, o paciente foi diagnosticado com diabetes melito provavelmente desencadeado pela cirurgia de ressecção do tumor. Assim, vinte dias após a pancreatectomia parcial, teve início a terapia com insulina exógena, sendo a dose ajustada com base no controle glicêmico do animal. A dieta foi alterada com a indicação de ração para cães diabéticos, oferecida em duas porções diárias, além de verduras como brócolis e chuchu.

O cão fazia acompanhamento clínico frequente e repetia os exames de sangue para análise de hemograma, perfil bioquímico principalmente das enzimas hepáticas ALT, FA, função renal através da creatinina, albumina, além de urinálises para avaliar a presença de glicosúria e ultrassonografia para monitorar possíveis metástases. Normalmente os exames não apresentavam alteração, com exceção da frutossamina que eventualmente estava acima dos valores de referência ou próximo do limite superior. Apesar de no decorrer dos meses ser observada a diminuição do quadro de poliúria e polidipsia, a terapia dietética e com insulina foi mantida.

#### Evolução:

O paciente manteve-se estável por mais de dois anos, não apresentava alterações significativas nos exames laboratoriais e de imagem realizados, inclusive os cardíacos. Entretanto, em junho de 2017, observou-se a recidiva de sintomas, o cão começou a apresentar pequenas alterações no comportamento, como prostração, falta de apetite, episódios de hipoglicemia e convulsões. Com base nesse quadro foi solicitada a dosagem de insulina sérica e relação insulina/glicemia. A avaliação desse último parâmetro apontou um valor igual a 0,5, sendo considerado que o resultado de 0,3 é sugestivo de Insulinoma. O exame de ultrassonografia feito após a recidiva dos sinais clínicos não detectou a presença de novos nódulos ou metástases (Anexo C).

A terapia com insulina exógena foi suspensa e a dieta ajustada para quatro porções diárias. Os tutores foram orientados a administrar ração pastosa hipercalórica com o auxílio de uma seringa caso o cão não estivesse se alimentando corretamente. Foi prescrito o uso

contínuo de prednisona duas vezes ao dia e a administração de mel caso fossem observados sinais de hipoglicemia.

Nos dois meses seguintes o animal apresentou repetidos episódios hipoglicêmicos e convulsões, sendo internado diversas vezes em hospital veterinário particular para a estabilização dos sintomas e recebendo alta para casa após alguns dias. Em agosto/2017 o cão foi novamente hospitalizado por causa de hipoglicemia grave e fortes convulsões. Apesar de todo o tratamento de suporte oferecido com a administração intravenosa de solução glicosada, fármacos hiperglicemiantes, alimentação pastosa oferecida diversas vezes com o auxílio de seringa não foi possível estabilizar o quadro hipoglicêmico. Nesse período, as crises convulsivas ocorriam diversas vezes ao dia e o paciente estava recebendo inclusive a infusão de propofol para cessar as convulsões. O animal morreu alguns dias depois da internação provavelmente por complicações decorrentes do quadro hipoglicêmico grave que apesar do tratamento terapêutico não pode ser revertido. Os tutores não permitiram a necropsia do cão e optaram pela cremação do corpo.

#### Discussão:

Com base na evolução clínica do paciente, apesar dos últimos laudos ultrassonográficos não identificarem novos tumores pancreáticos e metástases, a recidiva dos sintomas ocorreu provavelmente pela presença de lesões metastáticas endocrinamente ativas que por causa da localização e extensão não foram detectadas no exame de imagem solicitado. Apesar disso, o cão manteve-se estável e sem sintomas causados pela hipoglicemia por mais de dois anos. É importante ressaltar que o paciente teve uma sobrevida de dois anos e três meses após o primeiro diagnóstico de Insulinoma, dado que foi superior ao descrito na literatura. O fato de ter recebido o suporte clínico e cirúrgico indicado pelo médico veterinário responsável, juntamente com o comprometimento dos tutores no monitoramento e realização do tratamento recebido em casa foram decisivos para a maior expectativa e qualidade de vida do cão (NELSON; COUTO, 2010, MADARAME *et al.*, 2009, ETTINGER; FELDMAN, 1997, MORRIS; DOBSON, 2007).

## 6 CONCLUSÃO

O Insulinoma é um tumor maligno das células beta do pâncreas que pela falta de especificidade nos clínicos ainda constitui um desafio diagnóstico na medicina veterinária. A baixa casuística na clínica de pequenos animais é provavelmente a principal razão da demora no diagnóstico. Muitas vezes, o médico veterinário ao conduzir sua investigação clínica não reconhece os sinais sugestivos da neoplasia. A sintomatologia que inclui convulsões, tremores, ataxia, paresia, paralisia, alterações comportamentais, dentre outras apresentadas pelos cães no momento da consulta ou relatadas pelos tutores, fazem o clínico pensar primeiramente em distúrbios de cunho neurológico e não endócrino. Os exames de hemograma, perfil bioquímico, urinálise não apresentam alterações significativas, exceto pelo baixo nível glicêmico. A causa da hipoglicemia sérica pode ser confundida como efeito de jejum, por exemplo, e por isso, ignorada como sinal clínico. Exames de imagem como ultrassonografia nem sempre conseguem identificar o tumor ou as possíveis metástases. Por isso, muitos cães recebem o diagnóstico errado e perdem tempo com terapias que não obtêm sucesso na recidiva dos sintomas clínicos. Os tutores muitas vezes levam o cão a vários veterinários antes de chegar a um diagnóstico correto. Esse fator acarreta retardo no diagnóstico e tratamento do tumor e conseqüentemente tem efeitos negativos no prognóstico do paciente.

O Insulinoma é uma patologia que deve ser considerada como a possível doença de base principalmente nos pacientes em que for observada hipoglicemia persistente, sintomas inespecíficos e quando já foram descartadas doenças como septicemia, insuficiência hepática, hipoadrenocorticismo. A mensuração da concentração de insulina correlacionada com a glicemia sérica fornece um importante dado para o diagnóstico provisório do tumor. Entretanto, o exame deve ser realizado com o animal em jejum e coletadas amostras seriadas para a análise. Exames de imagem como ultrassom, são importantes instrumentos de diagnóstico e mesmo nos casos que não foram detectadas alterações indicativas da neoplasia, o Insulinoma ainda pode ser a causa dos sintomas clínicos do cão. O ideal é indicar uma laparotomia exploratória para a visualização do pâncreas e demais órgãos adjacentes para que sejam investigados possíveis nódulos e metástases não detectados no exame de imagem.

A pancreatectomia parcial é o tratamento de escolha para a redução dos sintomas e diagnóstico definitivo através de análise histopatológica. Aos pacientes não submetidos ao tratamento cirúrgico por doenças concomitantes ou negativa dos tutores, cabe ao clínico indicar o protocolo terapêutico mais adequado. A escolha dos fármacos para controlar as



crises hipoglicêmicas depende do perfil do paciente e da resposta ao tratamento. É importante a avaliação periódica do cão durante a terapia farmacológica através de exames laboratoriais e de imagem para a avaliação dos efeitos sistêmicos dos fármacos no organismo. Em caso de complicações ou reações adversas é necessário saber quando se deve reduzir a dose ou suspender o fármaco.

A escolha do tratamento cirúrgico ou farmacológico tem o objetivo de promover uma melhor qualidade de vida do paciente através da redução dos sinais clínicos. O prognóstico de cães com Insulinoma depende de muitos fatores como o tempo de evolução do tumor, extensão, presença de metástases, doenças concomitantes, resposta ao protocolo terapêutico, comprometimento dos tutores e possibilidade de suporte clínico e cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

- BUISSHAND, Floryne O. *et al.* Expression of insulin-like growth factor-1 by canine insulinomas and their metastases. **The Veterinary Journal**, 191 (2012), 334–340.
- CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 710 p.
- EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. **Histologia Veterinária de Delmann**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2012. 400 p.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Editora Manole, 1997. 2 v.
- FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. 1390 p.
- FUKUSHIMA, K. *et al.* Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. **J. Vet. Med. Sci.**, 77(12), p. 1549–1553, 2015.
- GETTY, R. **Sisson/Grossman anatomia dos animais domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. 2 v.
- GOMES, Cristiano *et al.* Tratamento cirúrgico de insulinoma em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, 35 (supl 2), s370 s0371, 2007.
- KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 804 p.
- LAHUNTA, E. **Guide to the Dissection of the Dog**. 7. ed. Missouri: Elsevier, 2010. 303 p.
- LURYE, Jill C.; BEHREND, Ellen N. *Endocrine Tumors*. **Veterinary Clinics of North America: Small animal Practice**, vol. 31, n. 5, setembro, 2001.
- LUZ, J. F. **Insulinoma Canino**. 2006. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006. Disponível em: <[http://www.ebah.com.br/content/ABAAAgNKqab/insulinoma canino](http://www.ebah.com.br/content/ABAAAgNKqab/insulinoma%20canino)>. Acesso em: 14 jan. 2018.
- MADARAME, H. *et al.* Retrospective Study of Canine Insulinomas: Eight Cases (2005-2008). **J. Vet. Med. Sci.**, 71(7), p. 905–911, 2009.
- MORRIS, J.; Dobson, J. **Oncologia em Pequenos Animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2007. 300 p.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1468 p.
- NORTHRUP, N.C. *et al.* Prospective Evaluation of Biweekly Streptozotocin in 19 Dogs with Insulinoma. **J. Vet. Intern. Med.**, 2013;27:483–490.

PANCIERA, D. L.; CARR, A. P. **Endocrinologia para o Clínico de Pequenos Animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2007. 200 p.

PIECZARKA, E. M. *et al.* *Osseous metaplasia within a canine insulinoma*. **Vet. Clin. Pathol.**, 43/1 (2014), p. 89–93.

PÖPPL, A. G. *et al.* Tratamento quimioterápico de insulinoma com estreptozotocina em protocolo de diurese induzida em cão. Medvep - **Revista Científica de Medicina Veterinária- Pequenos Animais e Animais de Estimação**, 2011; 9 (30); 538-543.

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**, 80 (2006), p. 25–32.

SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 856 p.

## ANEXO A



## MACV

### Mundo Animal Centro Veterinário

Porto Alegre, 17 de maio de 2015.

Nome: Sherek

Espécie: Canino Raça: Pequinês Idade: 10a Sexo: M

Médico Veterinário: Adriana Muschner

#### Diagnóstico Ultrassonográfico

Bexiga em repleção adequada, forma e conteúdo preservados, paredes discretamente espessadas em porção cranial (0,29cm), compatível com cistite leve.

Próstata com contornos regulares, lobos simétricos, parênquima normoecogênico discretamente heterogêneo apresentando alguns pequenos cistos anecogênicos (0,27cm e 0,29cm) e um cisto maior (0,67cm). A próstata mediu 2,11cm x 2,53cm x 2,7cm, sendo seu volume estimado em 7cm<sup>3</sup> (dimensões preservadas).

Rins com arquitetura interna e relação cortical / medular preservadas. Cortical normoecogênica apresentando em rim direito um cisto anecogênico (1,29cm x 1,35cm), medular hiperecogênica, junção corticomedular mal definida e pelve renal com discreta dilatação bilateral (sobrecarga funcional / senilidade / nefropatia familiar / nefropatia). Divertículos com pequenos aglomerados amorfos hiperecogênicos, em pequena quantidade (mineralização).

Esplenomegalia discreta com bordos lisos, parênquima normoecogênico homogêneo em sua maioria, apresentando em região de hilo algumas pequenas áreas hiperecogênicas (mielolipomas). Ecotextura levemente grosseira.

Fígado com bordos discretamente irregulares, parênquima levemente hiperecogênico homogêneo com ecotextura levemente grosseira (lipidose / diabetes / hepatopatia). Vasos hepáticos levemente dilatados (congestão).

Vesícula biliar em repleção adequada, forma e paredes preservadas, conteúdo anecogênico apresentando lama biliar amorfa hiperecogênica em pequena quantidade.

Estômago com paredes normoespessas (0,43cm), camadas e peristaltismo preservados.

Pâncreas em topografia de corpo com bordos regulares, parênquima hiperecogênico heterogêneo apresentando algumas pequenas e tênues áreas hipoecogênicas (0,20cm e 0,27cm) e uma outra área um pouco mais evidente hipoecogênica (0,52cm). Imagem pode ser compatível com hiperplasia nodular / neoplasia. Indica-se controle. O pâncreas mediu 0,98cm-1,03cm de espessura.

Observou-se um discreto aumento de ecogenicidade em abdômen epigástrico direito (edema / reatividade). Ausência de líquido abdominal livre. Ausência de linfadenomegalia adjacente.

Glândula adrenal esquerda com bordos regulares, parênquima hipoecogênico levemente heterogêneo.

Mediu 1,53cm x 0,55cm (dimensões preservadas). Glândula adrenal direita com bordos irregulares, parênquima hipoecogênico heterogêneo. Mediu 2,05cm x 0,75cm (hiperplasia).

Nada digno de nota com relação aos demais órgãos abdominais e testículos.

O estudo da ferida cirúrgica evidenciou um pequeno aumento de volume, no tecido subcutâneo, de aspecto hipoecogênico heterogêneo (0,78cm x 2,63cm). Imagem pode ser compatível com seroma / hematoma. Indica-se controle.

Fernanda P. Lupi  
CRMV-RS 10680

## ANEXO B

# PROVET

MEDICINA VETERINÁRIA DIAGNÓSTICA

---

<b>Nº OS:</b> 855087	<b>Animal:</b> Sherek 291040	<b>Data:</b> 12/06/2015
<i>Espécie</i> : Canina --	<i>Raça:</i> Pequines	<i>Sexo:</i> Macho
<i>Responsável</i> : Jurema Vianna	<i>Dt. Nasc.:</i> 12/06/2005	<i>Idade:</i> 10a 0m 0d
<i>Requisitante</i> : Alan Gomes Poppl		
<i>Clínica</i> : Petlab (Porto Alegre)		
<i>Endereço</i> : Sao Mateus	<i>Nº:</i> 135	
<i>Fone</i> : (51) 3061-0364	<i>Fax:</i> (51) 3019-2501	<i>Fone:</i> (51) 3231-0364

---

## Insulina

*Material...* : SORO SANGUÍNEO

*Metodologia:* RADIOIMUNOENSAIO

*Equipamento:* WIZARD 2 - Perkin Elmer

Valores de Referência

Resultado..... 8,63 5,0 A 25,0 uU/ml

Interpretação..... Relação Insulina/Glicose > 0,3 - Sugestivo para Insulinoma ou paciente resistente a Insulina. Levar em consideração outros sintomas apresentados pelo paciente.

Assinado eletronicamente por: ROGERIO SOILA - CRMV: 8439

## ANEXO C



NOME: Sherek

ESPÉCIE: Canina

SEXO: Macho

RAÇA: Pequinês

IDADE: 12 anos

MÉD.VET.: Dr(a): Adriana Muschner

**EXAME ULTRASSONOGRÁFICO ABDOMINAL TOTAL****ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS:**

Fígado com dimensões normais, contornos regulares, parênquima homogêneo e ecogenicidade mantida. Arquitetura vascular com calibre e trajeto preservados. Vesícula biliar repleta por conteúdo anecogênico, com paredes normoespessas.

Baço com dimensões normais, contornos preservados, parênquima homogêneo e normoecogênico em sua maior extensão/ em face hilar visibiliza-se diversos nódulos hiperecogênicos com contornos irregulares margeando os vasos esplênicos, o maior medindo aproximadamente 1,51 x 0,67 cm (imagens compatíveis com mielolipomas).

Estômago com conteúdo gasoso e particulado ecogênico (compatível com padrão alimentar discreto, paredes normoespessas (0,37 cm). Alças intestinais com estratificação parietal e peristaltismo preservado, sem sinais evidentes de alterações sonográficas importantes.

Presença de linfonodo cólico aumentado, hipocogênico, medindo 1,01 cm de espessura (reatividade). Ausência de líquido livre abdominal.

Rins simétricos (RD: 4,53 cm e RE: 4,34 cm), em topografia habitual, com contornos regulares, definição corticomedular preservada. Bilateralmente visibiliza-se discreto aumento de ecogenicidade cortical (senescência/ nefropatia incipiente?). Entremeado ao pólo caudal do rim direito há uma estrutura cística com conteúdo anecogênico, contornos definidos levemente irregulares, medindo 1,66 x 1,37 cm (imagem compatível com cisto renal, sugere-se controle sonográfico de suas dimensões). Não há sinais de litíase ou hidronefrose.

Pâncreas foi visibilizado em toda sua extensão, apresenta contornos regulares, parênquima homogêneo com ecogenicidade levemente aumentada (diferenciais: senescência/ cronicidade), mediu 0,84 cm à esquerda e 0,98 cm à direita. Não foram visibilizadas imagens nodulares no presente exame.

Adrenais tópicas, com ecogenicidade, e contornos preservados, a direita com pólo caudal direcionado cranialmente, alterando o formato habitual da glândula; mediram AD: 1,51 x 0,60 x 0,44 cm e AE: 1,63 x 0,46 x 0,38 cm (compr. x larg pólo cr. X larg. pólo cau).

Bexiga urinária com repleção adequada, paredes normoespessas e conteúdo anecogênico.

Próstata bilobada, com contornos regulares, textura heterogênea devido à presença de pequenas estruturas císticas com distribuição multifocal entremeados, medindo aproximadamente 2,59 x 2,44 x 1,84 cm (dimensões normais) - imagem compatível com cistos prostáticos. Testículos tópicos, simétricos, homogêneos, com linha mediastinal definida.

Nada digno de nota com relação às demais estruturas avaliadas.

Porto Alegre, 25 de julho de 2017.

M.V. Vanessa Sarturi Gheller  
CRMV-RS nº 8895