

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE DIAGNÓSTICO *post mortem* DE FELINOS  
PORTADORES DE PANCREATITE ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS  
VETERINÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Autora: Elisa Maria Gurgel da Silva Rodrigues**

**PORTO ALEGRE**

**2017/2**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

ESTUDO RETROSPECTIVO DE DIAGNÓSTICO *post mortem* DE FELINOS  
PORTADORES DE PANCREATITE ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS  
VETERINÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Autora: Elisa Maria Gurgel da Silva Rodrigues

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária  
como requisito parcial para a obtenção da  
graduação em Medicina Veterinária.

Orientadora: Anelise Bonilla Trindade Gerardi

PORTO ALEGRE

2017/2

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pois sem Ele nada seria possível. Agradeço pelas portas que se abriram, por me sustentar em cada momento difícil e sempre me guiar e proteger!

Ao meu marido, Paulo, por ser meu porto seguro e amparo. Não tenho palavras para agradecer por tamanha compreensão e auxílio! Te amo meu amor!

Aos meus pais, Alexandre e Cristina, pelo total apoio e incentivo nessa longa caminhada. Não sei o que seria de mim sem vocês! Os amo muito!

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, pelas palavras de incentivo, pelo companheirismo e torcida. Não há família melhor que vocês!

À minha amiga, Juliana, por estar sempre pronta a me auxiliar e ouvir.

Ao meu amigo e Médico Veterinário, Diego, por todo ensinamento e companheirismo reservado a mim durante esses anos; o tenho como exemplo de profissional para a minha carreira.

À minha querida e especial orientadora, a Professora e Dra. Anelise Bonilla Trindade Gerardi, por compartilhar seus conhecimentos de forma tão generosa. Obrigada pelo apoio e atenção a mim destinados!

À Professora Luciana Sonne por ser tão atenciosa e por ceder os registros do Setor de Patologia, tão úteis nesse trabalho.

À minha primeira peludinha, Mona, por ter despertado em mim a certeza de ter escolhido a profissão certa. Aos meus cães, Neguinha e Snow, que mostraram enquanto vivos, o quanto os animais podem ser companheiros. Aos meus demais peludinhos, Ayka, Átila, Jhony, Doly e Amora por terem ingressado na minha vida me trazendo muitas alegrias. Aos amados cães e gatos do Centro de Bem Estar Animal de Canoas que passaram pela minha vida durante esses anos de estágio.

De uma forma geral, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esse sonho fosse possível.

## RESUMO

A pancreatite é a principal doença do pâncreas exócrino dos felinos domésticos. Embora a casuística seja considerada baixa, estudos sugerem que ela esteja subestimada, já que necropsias de gatos demonstraram uma maior prevalência nesses animais. A etiologia na maioria das vezes não é identificada e não há predisposição para essa patologia. Sua manifestação pode variar de subclínica à grave, sendo a forma crônica mais comum que a aguda e, os sinais clínicos, quando presentes, são inespecíficos, variando conforme a severidade do quadro. Pela inespecificidade da sintomatologia clínica e das alterações nos exames complementares, o diagnóstico da pancreatite é de difícil obtenção e exige bom discernimento por parte do clínico. Além disso, o diagnóstico definitivo só pode ser obtido pelo exame histopatológico do pâncreas, o que nem sempre é possível de ser realizado. O tratamento deve ser baseado em terapia de suporte, porém, tendo como principais pilares a fluidoterapia, a nutrição e a analgesia. O prognóstico é variável de acordo com o quadro clínico e a presença de possíveis complicações e sequelas. O objetivo desse trabalho consiste em realizar uma revisão bibliográfica sobre a pancreatite felina e ainda, realizar um levantamento das características dos pacientes felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul diagnosticados com pancreatite por necropsia no Setor de Patologia da mesma universidade no período de 2012 a 2016 e, verificar as lesões pancreáticas mais frequentemente encontradas, assim como demais órgãos acometidos.

**Palavras-chave:** pancreatite, felinos, necropsia, lesões pancreáticas.

## ABSTRACT

Pancreatitis is the main exocrine pancreatic disease of domestic cats. Although the casuistry is considered low, studies suggest that it is underestimated, since necropsies of cats showed a higher prevalence in these animals. The etiology is most often unidentified and there is no predisposition to this pathology. Its manifestation can vary from subclinical to severe, being the chronic form more common than the acute one, and the clinical signs, when present, are nonspecific, varying according to the severity of the picture. Due to the lack of specificity of the clinical symptoms and alterations in the complementary exams, the diagnosis of pancreatitis is difficult to obtain and requires good judgment on the part of the clinician. In addition, definitive diagnosis can only be obtained by histopathological examination of the pancreas, which is not always possible to perform. Treatment should be based on supportive therapy, however, with the main pillars being fluid therapy, nutrition and analgesia. The prognosis is variable according to the clinical picture and the presence of possible complications and sequelae. The objective of this work is to perform a bibliographic review on feline pancreatitis and to carry out a survey of the characteristics of feline patients attended by the Hospital of Veterinary Clinics of the Federal University of Rio Grande do Sul diagnosed with pancreatitis by necropsy in the Pathology Sector of same university in the period from 2012 to 2016, and to verify the pancreatic lesions most frequently found, as well as other affected organs.

**Key-words:** pancreatitis, felines, necropsy, pancreatic lesions.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Desenho esquemático da anatomia do pâncreas, seus ductos e relações com o estômago e duodeno..... 10
- Figura 2 Desenho ilustrativo da estrutura de um ácino pancreático, demonstrando seus tipos celulares e grânulos de zimogênio..... 11
- Figura 3 Fotografia de necropsia evidenciando lesões macroscópicas de um pâncreas felino com pancreatite aguda. A seta demonstra edema nas fissuras entre os lóbulos pancreáticos. Também é possível visualizar áreas de necrose e hemorragia no tecido peripancreático adjacente (setas pontilhadas)..... 16
- Figura 4 Fotografia de uma lâmina histológica demonstrando lesões microscópicas na pancreatite aguda felina. Há extensas áreas de necrose (setas) e infiltração neutrofílica (seta pontilhada). Coloração de H&E com aumento de 20x..... 27
- Figura 5 Fotografia de uma lâmina histológica demonstrando lesões microscópicas na pancreatite crônica felina. Há substituição de parênquima pancreático por extensas áreas de fibroses (setas) e infiltração linfocítica (seta pontilhada). Coloração de H&E com aumento de 20x..... 28
- Figura 6 Fotografia das lesões pancreáticas de um felino atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, diagnosticado com pancreatite crônica no *post mortem*. A imagem demonstra atrofia pancreática e áreas irregulares decorrentes da fibrose (setas)..... 40
- Figura 7 Fotografia das lesões pancreáticas de um felino atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, diagnosticado com pancreatite aguda no *post mortem*. A imagem demonstra o pâncreas edemaciado (seta), com áreas hemorrágicas (seta pontilhada)..... 40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tipo de pancreatite diagnosticada no <i>post mortem</i> e características dos pacientes felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul no período compreendido entre 2012 e 2016.....	36
Tabela 2	Tipos de lesões e grau de comprometimento pancreático de felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul diagnosticados com pancreatite no <i>post mortem</i> no período compreendido entre 2012 e 2016.....	37
Tabela 3	Órgãos acometidos e causa do óbito de felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul diagnosticados com pancreatite no <i>post mortem</i> no período compreendido entre 2012 e 2016.....	38

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2</b>	<b>PÂNCREAS</b> .....	10
<b>2.1</b>	<b>Anatomia funcional pancreática</b> .....	10
<b>2.2</b>	<b>Controle das secreções digestivas</b> .....	12
<b>3</b>	<b>PANCREATITE</b> .....	13
<b>3.1</b>	<b>Incidência clínica</b> .....	13
<b>3.2</b>	<b>Fatores predisponentes</b> .....	14
<b>3.3</b>	<b>Patogenia</b> .....	14
<b>3.4</b>	<b>Classificação</b> .....	14
3.4.1	Pancreatite aguda.....	15
3.4.2	Pancreatite crônica.....	16
<b>3.5</b>	<b>Etiologia</b> .....	17
3.5.1	Doença inflamatória intestinal, colangite e/ou colangiohepatite.....	18
3.5.2	Infecções parasitárias.....	18
3.5.3	Infecções virais.....	19
3.5.4	Agentes tóxicos.....	19
3.5.5	Trauma.....	19
3.5.6	Reação idiossincrática a medicamentos.....	19
3.5.7	Outras causas.....	20
<b>3.6</b>	<b>Sinais clínicos</b> .....	20
3.6.1	Pancreatite aguda.....	21
3.6.2	Pancreatite crônica.....	21
<b>3.7</b>	<b>Complicações e sequelas</b> .....	21
<b>3.8</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	22
3.8.1	Alterações laboratoriais.....	22
3.8.2	Concentração sérica de imunorreatividade à lipase pancreática felina (fPLI).....	23
3.8.3	Paracentese abdominal.....	24
3.8.4	Exames de imagem.....	24
3.8.4.1	Ultrassonografia.....	24
3.8.4.2	Radiografia.....	25



3.8.4.3	Endossonografia.....	26
3.8.4.4	Outros exames de imagem.....	26
3.8.5	Citologia.....	26
3.8.5.1	Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassom.....	26
3.8.6	Biópsia pancreática.....	27
<b>3.9</b>	<b>Diagnóstico diferencial.....</b>	<b>28</b>
<b>3.10</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>29</b>
3.10.1	Particularidades da pancreatite aguda x crônica.....	29
3.10.2	Terapia hidroeletrolítica.....	30
3.10.3	Terapia nutricional.....	30
3.10.4	Terapia medicamentosa.....	31
3.10.4.1	Analgésica.....	31
3.10.4.2	Anti-inflamatória.....	32
3.10.4.3	Antiemética.....	32
3.10.4.4	Antibiótica.....	32
3.10.5	Terapia cirúrgica.....	33
3.10.6	Tratamento da causa específica.....	33
3.10.7	Terapia variada.....	33
<b>3.11</b>	<b>Prognóstico.....</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>ESTUDO RETROSPECTIVO.....</b>	<b>35</b>
<b>4.1</b>	<b>Materiais e métodos.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>35</b>
<b>4.3</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os gatos são animais independentes e discretos. Essa natureza acaba dificultando a detecção de doenças nesta espécie, principalmente quando se trata de afecções com sinais tão inespecíficos como a pancreatite. Somado a isso, a falta de métodos diagnósticos mais precisos complicam a identificação da doença. A pancreatite, porém, é a desordem mais comum do pâncreas exócrino dos gatos (XENOULIS; STEINER, 2008).

A pancreatite ocorre quando há ativação prematura de enzimas digestivas no interior do parênquima pancreático. Inúmeras causas foram relacionadas à pancreatite, embora ela não seja identificada na maioria dos casos (SIMPSON, 2005). Não há fatores predisponentes, de modo que a pancreatite pode afetar gatos de qualquer idade, sexo ou raça (BARAL, 2016). A forma crônica é a mais comum nos felinos, porém, a aguda se caracteriza como a forma mais grave, levando muitas vezes ao óbito (STEINER, 2004). Os sinais clínicos são variados, inespecíficos e podem ser, inclusive, subclínicos (STONEHEWER, 2006). Muitos métodos de diagnósticos são de utilização limitada, e por isso, o clínico deve associar dados do histórico clínico aos exames laboratoriais, de imagem ultrassonográfica e à concentração sérica de imunorreatividade à lipase pancreática felina (fPLI). A forma definitiva de diagnosticar a pancreatite, contudo, ainda é através de exame histopatológico (BARAL, 2016; XENOULIS; STEINER, 2008).

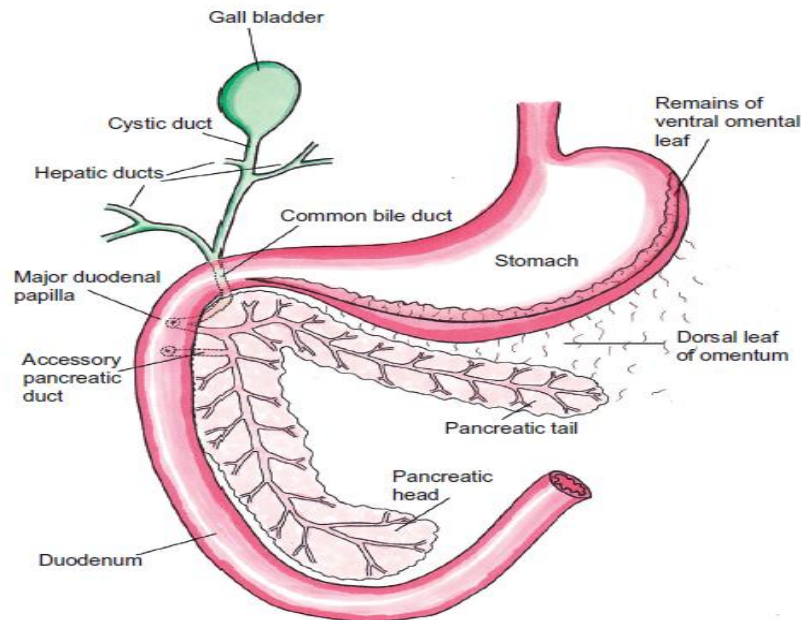
A dificuldade enfrentada pelos clínicos com relação à obtenção do diagnóstico é refletida pelo contraste entre a ideia de baixa incidência da afecção em felinos e a casuística de lesões *post mortem* (STEINER, 2004). Dessa forma, novas pesquisas e estudos se fazem necessários para a obtenção de métodos mais precisos de diagnóstico, já que muitos dos casos ainda são detectados na necropsia (XENOULIS; STEINER, 2008).

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a pancreatite felina e ainda, realizar um levantamento das características dos pacientes felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul diagnosticados com pancreatite por necropsia no Setor de Patologia da mesma universidade no período de 2012 a 2016 verificando, concomitantemente, as lesões pancreáticas mais frequentemente encontradas, assim como demais órgãos acometidos.

## 2 PÂNCREAS

O pâncreas é um órgão glandular, de coloração rosa à cinza, composto por dois lobos que se unem através de um corpo central pequeno (CULLEN; BROWN, 2013; WILLIAMS, 2001). Nos gatos o pâncreas assume o formato de um “V” (Figura 1) por meio de uma configuração longa e delgada (LIEHMANN, 2013), na qual o lobo direito se estende caudal e dorsalmente à parte cranial do duodeno, enquanto que o lobo esquerdo se estende para a esquerda entre a face visceral do estômago e o cólon transversal (ELLENPORT, 1986).

**Figura 1-** Desenho esquemático da anatomia do pâncreas, seus ductos e relações com o estômago e duodeno.



Fonte: LIEHMANN, 2013.

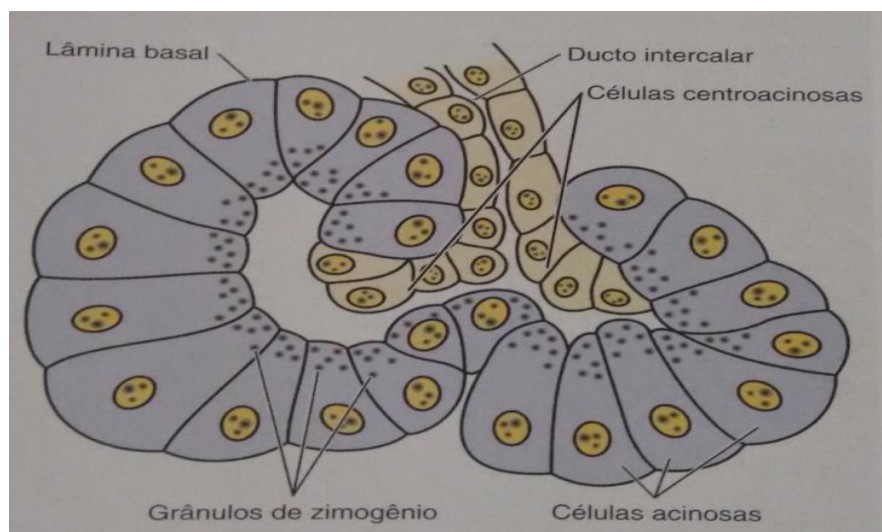
### 2.1 Anatomia funcional pancreática

Segundo Jones, Hunt e King (2000), o pâncreas tem função dupla, ou seja, possui tanto ação endócrina quanto exócrina. A porção exócrina representa 80% do parênquima, enquanto que a endócrina, apenas 2% (CULLEN; BROWN, 2013; LIEHMANN, 2013).

Além de secretar enzimas e coenzimas que são indispensáveis à digestão dos alimentos, o pâncreas dos gatos é a única fonte secretória do fator intrínseco, responsável pela absorção da cobalamina (WILLIAMS, 2001; NELSON; COUTO, 2010). Cada lóbulo pancreático é composto por glândulas tubuloacinares, representadas pelas células acinares,

que são responsáveis pela síntese de enzimas digestivas (Figura 2), e, em menor quantidade, pelas células que formam os ductos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2011). As células centroacinares, que revestem os segmentos tubulares (Figura 2), estão envolvidas na secreção de fluido e bicarbonato pancreáticos (WILLIAMS, 2001). Os ductos se confluem para formar o ducto pancreático principal. Nos felinos, o ducto biliar comum, que conduz a bile, se funde ao ducto pancreático principal antes de desembocar no duodeno através da papila duodenal maior (LIEHMANN, 2013). De acordo com Williams (2004) e Liehmann (2013), em 20% dos gatos há um segundo ducto, denominado de ducto pancreático acessório e que desemboca na papila duodenal menor. Assim, as secreções digestivas pancreáticas chegam ao duodeno através do ducto pancreático principal e do ducto pancreático acessório, quando presente (FOSSUM, 2015).

**Figura 2** - Desenho ilustrativo da estrutura de um ácino pancreático, demonstrando seus tipos celulares e grânulos de zimogênio.



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2011.

A porção endócrina do pâncreas, cuja função é a produção de hormônios, é composta por milhares de unidades de ilhotas de Langerhans, nas quais estão presentes quatro tipos celulares. As células alfa ( $\alpha$ ) são responsáveis pela síntese de glucagon e as células beta ( $\beta$ ), de insulina; os dois hormônios atuam regulando o metabolismo dos carboidratos. Já as células delta ( $\delta$ ), por sua vez, produzem a somatostatina, reguladora do hormônio do crescimento (GH), enquanto que as células PP produzem um polipeptídeo pancreático que, juntamente com a somatostatina, regulam as atividades de secreção pancreática e gastrointestinal (LIEHMANN, 2013).

## 2.2 Controle das secreções digestivas

A secreção produzida pelo pâncreas contém inúmeras enzimas, mas cada qual, específica para a digestão de nutrientes específicos. Assim, a lipase e a fosfolipase quebram os lipídios, enquanto que a tripsina e a quimotripsina quebram as proteínas, e a amilase, os carboidratos (CULLEN; BROWN, 2013). O bicarbonato secretado pelo pâncreas auxilia na neutralização do quimo ácido vindo do estômago, adequando o pH intestinal para a ação enzimática (REECE, 2014).

Como forma de proteção, as enzimas que possuem a capacidade de quebrar componentes das membranas celulares são sintetizadas e secretadas em uma forma inativa, denominada de zimógenos (WILLIAMS, 2001). As demais enzimas são sintetizadas e estocadas nas formas ativas. Quando os grânulos de zimógenos se movem para as membranas das células apicais, o conteúdo é secretado para o lúmen dos ductos (REECE, 2014). As enzimas produzidas pelas células acinares são diluídas na secreção aquosa e rica em bicarbonato produzida pelas células centroacinares e assim são transportadas pelos ductos até a chegada ao duodeno através da papila duodenal maior (CASE; ARGENT, 1993). A ativação das pró-enzimas só ocorre na chegada ao lúmen intestinal; já que inibidores de enzimas pancreáticas estão presentes no pâncreas a fim de coibir ativações inoportunas (CULLEN; BROWN, 2013). Assim, a tripsina, principal protease e elemento desencadeador da cascata de ativação enzimática, é secretada na forma de tripsinogênio, e a sua ativação no parênquima pancreático não ocorre pela presença do inibidor de tripsina secretória pancreática (PSTI) no local (ARGENZIO, 2006). Na circulação sanguínea também estão presentes inibidores da ativação enzimática, como a  $\alpha_1$ -antitripsina e  $\alpha_2$ -macroglobulina (NELSON; COUTO, 2010). Além disso, as células acinares possuem resistência inata as enzimas digestivas e quando a secreção pancreática é perturbada, as enzimas lisossomais podem degradar os grânulos de zimogênios (CULLEN; BROWN, 2013). Fisiologicamente, no lúmen intestinal, a ativação do tripsinogênio em tripsina ocorre pela ação de outra molécula de tripsina ou pela enteroquinase, uma enzima produzida pelo intestino (RANDALL; BURGGREN; FREENCH, 2011). A partir daí, a tripsina se torna a ativadora de outras pró-enzimas (REECE, 2014).

O cheiro de um alimento, assim como a sua presença no interior do estômago e no lúmen intestinal, estimulam a secreção pancreática (SINGER, 1993). O controle neural é exercido pelo nervo vago, o qual induz o aumento da secreção de enzimas pancreáticas (ARGENZIO, 2006). Além do controle neural, a secreção pancreática também é controlada por ação hormonal e tem como um dos principais representantes a secretina (CULLEN;

BROWN, 2013). Quando o quimo ácido chega ao duodeno, há estímulo à liberação de secretina e de peptídeo intestinal vasoativo, produzidos por células dessa porção intestinal. Esses peptídeos são transportados pela corrente sanguínea até as células dos ductos pancreáticos, onde estimulam a produção de bicarbonato. Outro participante desse processo é a gastrina, hormônio produzido pelo epitélio gástrico e que age estimulando um pequeno fluxo de suco pancreático antes da chegada do alimento no duodeno (RANDALL; BURGGREN; FREENCH, 2011). A colecistocinina (CCK), produzida pelo intestino delgado proximal em resposta à presença de aminoácidos e ácidos graxos no duodeno, também estimula a secreção de enzimas pancreáticas (REECE, 2014). A somatostatina e a encefalina são dois neuropeptídeos produzidos por células endócrinas do intestino delgado proximal que também atuam no controle digestivo. A somatostatina age inibindo as secreções pancreática e gástrica, enquanto que as encefalinas estimulam a secreção pancreática e inibem a secreção gástrica (RANDALL; BURGGREN; FREENCH, 2011).

### **3 PANCREATITE**

A pancreatite é um processo inflamatório causado pela ativação intrapancreática de enzimas digestivas, o que acarreta autodigestão progressiva do pâncreas (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008). Acredita-se que as células acinares respondam de maneira comum a vários estímulos perigosos, culminando na ativação inapropriada de tripsina e, conseqüentemente, de outras enzimas digestivas (STONEHEWER, 2006).

#### **3.1 Incidência clínica**

Apesar da incidência de distúrbios pancreáticos em gatos ser considerada tradicionalmente baixa, parece que essas pancreatopatias escapam do diagnóstico clínico (STONEHEWER, 2006). Estudos demonstram que os distúrbios exócrinos são quase tão comuns em gatos como são em cães (STEINER, 2004). A pancreatite é o distúrbio mais comum do pâncreas exócrino dos gatos e, devido à inespecificidade da manifestação clínica, que acaba dificultando o diagnóstico, a verdadeira prevalência da pancreatite é desconhecida (LUDLOW *et al.*, 2005; BARAL, 2012). Além disso, é mais difícil reconhecer esses distúrbios nos gatos quando comparado aos cães (STONEHEWER, 2006). A autora acredita que isso se deva a natureza felina de mascarar as doenças.

### **3.2 Fatores predisponentes**

Não há predisposição específica por raça, idade ou sexo para a pancreatite felina (BARAL, 2016). Pode-se dizer, também, que não há relação entre pancreatite e dieta rica em gordura ou obesidade (BARAL, 2012). Gatos com doença inflamatória intestinal (DII), especialmente aqueles com sintomatologia de vômito, parecem ser mais vulneráveis ao desenvolvimento da pancreatite (CANEY, 2013).

### **3.3 Patogenia**

A patogenia da pancreatite felina é pouco compreendida (BARAL, 2016). E, embora, na maioria dos casos, a causa seja idiopática, acredita-se que alguns fatores culminam na ativação prematura da tripsina. O evento ocorre quando há fusão anormal de lisossomos e grânulos de zimogênios (WILLIAMS, 2001). Consequentemente, a tripsina ativa as demais enzimas, levando à inflamação local, hemorragia e necrose de células acinares e de gordura peripancreática. Quando as enzimas atingem a circulação sanguínea, há consequências sistêmicas como inflamação e vasodilatação sistêmica acarretando em complicações que podem levar inclusive a um déficit do sistema nervoso central (SNC) e falência múltipla de órgãos (STONEHEWER, 2006).

As falhas dos mecanismos de defesa explicam o desenvolvimento e a progressão da doença (WILLIAMS, 2004). Sabe-se que proteases lisossômicas podem ativar o tripsinogênio e que o inibidor da tripsina, presente no tecido pancreático, se torna ineficaz no pH ácido do ambiente lisossomal (RINDERKNECHT, 1993). Independente da causa inicial da ativação enzimática, uma variedade de mediadores inflamatórios e radicais livres também contribui para a progressão da doença. Os radicais livres, pela peroxidação de lipídios, acabam por lesar membranas celulares, e o dano causado a membranas epiteliais, leva ao aumento da permeabilidade capilar, resultando em edema pancreático (WILLIAMS, 2004).

### **3.4 Classificação**

Stonehewer (2006) afirmou que são usados vários métodos para classificar as pancreatopatias inflamatórias em felinos. Embora Steiner (2004) defendeu que a classificação da pancreatite em aguda e crônica seja baseada em características histopatológicas, essa classificação é rotineiramente utilizada tendo como ponto de vista a clínica, no qual a

pancreatite aguda pode ser definida como uma alteração inflamatória reversível após a remoção da causa e a crônica, irreversível, quando já há fibrose e atrofia (STONEHEWER, 2006). Tanto a pancreatite aguda quanto a crônica podem ser discretas ou graves, dependendo do grau de comprometimento pancreático e da ocorrência de complicações sistêmicas (STEINER, 2004).

#### 3.4.1 Pancreatite aguda

A pancreatite aguda representa um terço dos casos de pancreatite felina e, frequentemente, tem quadro clínico mais grave (STEINER, 2004). Embora acometa gatos de qualquer idade, Nelson e Couto (2010) afirmaram que a forma aguda ocorre tipicamente em gatos de meia idade. De acordo com Williams (2004), a pancreatite aguda pode ser definida como inflamação de início súbito, podendo ser ainda classificada como aguda recidivante, caracterizada por surtos repetidos de inflamação com pouca ou nenhuma alteração permanente. Histopatologicamente, parece haver pelo menos dois tipos de pancreatite grave em felinos: a necrosante aguda que é similar à pancreatite canina e é a forma mais comum, caracterizada por necrose de gordura peripancreática grave; e a supurativa aguda, que é caracterizada por infiltração neutrofílica e é menos comum, observada, em sua maioria, em gatos com média de três anos e meio de idade (HILL; VAN WINKLE, 1993; BARAL, 2016). Em gatos, há associação comprovada da pancreatite aguda com colangite, doença inflamatória intestinal ou doença renal concomitante. Gatos com esse quadro possuem alto risco de lipidose hepática (NELSON; COUTO, 2010).

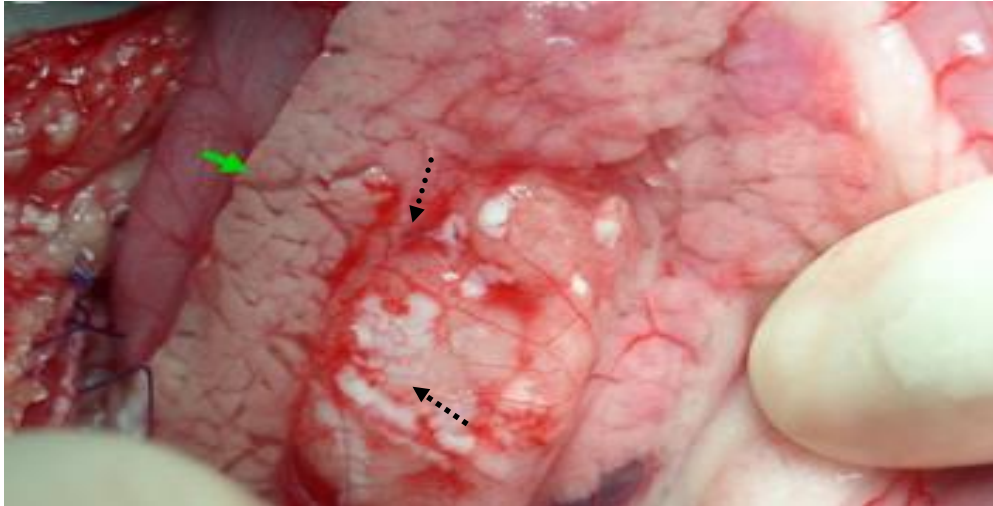
A inflamação pancreática é quase sempre um processo autolimitante. Porém, em alguns casos, pode evoluir para necrose pancreática. Além disso, por ascendência intestinal, infecção secundária bacteriana pode estar associada. A gravidade da inflamação peripancreática pode ser ampliada pela liberação de mais enzimas pancreáticas ativas e de mediadores inflamatórios, afetando a função de outros órgãos (SIMPSON, 2005). À medida que a pancreatite se desenvolve, os inibidores de enzimas (inibidor da secreção da tripsina pancreática,  $\alpha_1$ -proteinase,  $\alpha_2$ -macroglobulina) se esgotam, o que contribui para a evolução do processo patológico (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008).

Histologicamente, as lesões variam entre edema pancreático e necrose, infiltrado de células mono e polimorfonucleares e algumas alterações locais de necrose de gordura peripancreática e trombose (SIMPSON, 2005). À necropsia ou celiotomia exploratória, o pâncreas se apresenta edematoso e hemorrágico (Figura 3), frequentemente com liquefações



das áreas gravemente afetadas e formação de pseudocistos estéreis e abscessos. Os órgãos adjacentes podem apresentar aderências fibrinosas (WILLIAMS, 2001).

**Figura 3-** Fotografia de necropsia evidenciando lesões macroscópicas de um pâncreas felino com pancreatite aguda. A seta demonstra edema nas fissuras entre os lóbulos pancreáticos. Também é possível visualizar áreas de necrose e hemorragia no tecido peripancreático adjacente (setas pontilhadas).



Fonte: ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012.

Assim, quanto à severidade do quadro clínico, a pancreatite pode variar de branda subclínica a grave, embora esta última seja a mais frequente (NELSON; COUTO, 2006). Se o episódio agudo não for fatal, pode ser que haja a resolução completa ou o processo progrida de forma contínua e assintomática (WILLIAMS, 2004), podendo, inclusive, evoluir, com o envolvimento de algumas complicações, para um quadro crônico (SIMPSON, 2005).

#### 3.4.2 Pancreatite crônica

A pancreatite crônica representa dois terços dos casos de pancreatite em gatos, e se caracteriza por lesões permanentes, como fibrose e atrofia pancreática (STEINER, 2004). Ela pode ser sequela de uma pancreatite aguda recidivante ou de uma doença assintomática que pode resultar em *diabetes mellitus* (DM) ou insuficiência pancreática exócrina (IPE) (SIMPSON, 2005). Assim como na aguda, a maioria dos casos é idiopática e em muitos deles há associação com outros distúrbios, sendo os mais importantes a DII e/ou colangiohepatite. Alguns autores relatam a presença simultânea de pancreatite, DII e colangiohepatite, conhecida como tríade felina. Com base nos achados, acredita-se que as inflamações

pancreática e hepática sejam secundárias à inflamação intestinal (STEINER, 2004). A pancreatite crônica pode ser contínua e latente ou recidivante e episódica, havendo maior predisposição felina ao tipo latente crônico. Entre os mais afetados estão os idosos e os gatos domésticos de pelo curto (NELSON; COUTO, 2006; SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008).

Histologicamente, a forma crônica é caracterizada por inflamação linfoplasmocitária intersticial, fibrose e atrofia de células acinares (NELSON; COUTO, 2006). A pancreatite crônica intersticial discreta é o tipo mais relatado em felinos. Nela, há inflamação do tecido intersticial, que aparentemente se dissemina a partir dos ductos (WILLIAMS, 2004). Acredita-se que a inflamação persistente resulte em perda progressiva de tecido funcional e quando essa progressão atingir 85% do tecido, podem-se desenvolver *diabetes mellitus* e insuficiência pancreática exócrina (NELSON; COUTO, 2006).

A pancreatite crônica pode ter apresentações que variam de discretas a graves, porém, quase todos os casos em gatos são moderados (STEINER, 2004). Na forma branda, há mínima lesão morfológica e não estão presentes complicações. Já na forma grave, ocorre destruição progressiva e irreversível das células acinares e das ilhotas, com fibrose e atrofia grave, além de complicações como IPE, DM e obstrução do ducto biliar extra-hepático (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008).

### **3.5 Etiologia**

A etiologia da pancreatite felina é pouco compreendida. Na maioria dos casos a causa não é encontrada e por isso ela é considerada idiopática (STEINER, 2004).

Os fatores etiológicos relacionados à pancreatite foram baseados em estudos experimentais e, portanto, podem não causar, de fato, a pancreatite, nos casos de ocorrência natural (WILLIAMS, 2004). Mesmo assim, esses fatores foram associados como possíveis causas de inflamação pancreática, ao seguir uma via fisiopatológica comum, que culmina na ativação prematura de tripsina com posterior ativação da resposta inflamatória (STEINER, 2004). Dessa forma, algumas das causas relacionadas à pancreatite felina são DII, colangite e/ou colangiohepatite, infecções parasitárias, infecções virais, agentes tóxicos, trauma, hipercalcemia, reação idiossincrática a medicamentos, entre outras causas.

### 3.5.1 Doença inflamatória intestinal, colangite e/ou colangiohepatite

Steiner (2004) afirmou que muitos casos de pancreatite crônica felina estão associados com DII e/ou colangiohepatite. A tríade felina, conhecida pela relação entre a DII, colangiohepatite e pancreatite (que podem estar presentes juntas ou isoladamente), predispõe a ocorrência em felinos; visto que nessa espécie, além da característica fisiológica de alta microbiota bacteriana duodenal, quando comparada a cães (JOHNSTON *et al.*, 2001), o ducto biliar comum se funde ao ducto pancreático principal antes de desembocar na papila duodenal maior e assim infecções podem ascender do intestino delgado tanto para o fígado quanto para o pâncreas (LIEHMANN, 2013). A tríade felina, contudo, pode ocorrer primariamente por qualquer um desses distúrbios, sendo as demais consideradas secundárias e, devido à coexistência comum desses três distúrbios, gatos com DII e/ou afecções biliares são considerados de alto risco para o desenvolvimento de pancreatite (XENOULIS; STEINER, 2008).

### 3.5.2 Infecções parasitárias

Algumas infecções parasitárias estão associadas à pancreatite, embora não sejam consideradas causas comuns (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). Entre elas, as mais importantes são as causadas por *Toxoplasma gondii* e *Amphimerus pseudofelineus*, comumente associados à pancreatite crônica (STEINER, 2004). Parece que as infestações parasitárias dos ductos pancreáticos são importantes à medida que causam obstrução, seja pelo próprio parasita ou pela resposta inflamatória provocada (CULLEN; BROWN, 2013).

Apesar da associação entre *Toxoplasma gondii* e pancreatite, não está bem clara a relação entre ambos (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). O *Amphimerus pseudofelineus*, trematódeo hepático felino, pode acarretar em pancreatite crônica associada à colangite crônica (STONEHEWER, 2006). Outro trematódeo associado à pancreatite é o *Eurytrema procyonis*, habitante dos ductos pancreáticos (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). Vyhnał *et al.* (2008) relatou o caso de um felino que no exame fecal, foram encontrados ovos de *Eurytrema procyon*. Após exames, foram constatadas alterações na ultrassonografia compatíveis com pancreatite e elevação marcante da imunoreatividade à lipase pancreática felina (fPLI), levando à suspeita de que a pancreatite foi provocada pelos parasitas. (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

### 3.5.3 Infecções virais

As associações entre viroses e pancreatite se dão como parte de uma doença mais generalizada (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). Apesar de infecções causadas por coronavírus, parvovírus, calicivirus e herpesvírus estejam associadas à pancreatite, elas não são consideradas causas comuns nos felinos (XENOULIS; STEINER, 2008).

### 3.5.4 Agentes tóxicos

Os organofosforados, principalmente o *fenthion*, representam importantes causas de pancreatite aguda em gatos (STEINER, 2004). Há relatos de dois casos após o uso desse produto (STONEHEWER, 2006). A possível explicação é que a administração desses inseticidas inibidores da colinesterase e também de agonistas colinérgicos provavelmente hiperestimulam o pâncreas (HILL; VAN WINKLE, 1993). Experimentalmente, foi possível reproduzir a pancreatite em felinos pela intoxicação por zinco, já que em ovinos e bezerros há uma relação causal (JONES; HUNT; KING, 2000).

### 3.5.5 Trauma

Sabe-se que traumas contusos causados por acidentes automobilísticos ou por quedas de grandes alturas constituem fatores de risco para a pancreatite. Esse tipo de traumatismo causa, comumente, um quadro de pancreatite aguda (STEINER, 2004). Stonehewer (2006) descreveu que os casos relatados tiveram curso clínico semelhante ao da pancreatite hemorrágica dos cães e foram fatais. Relativo à manipulação cirúrgica, Armstrong e Williams (2012) defenderam que a relação entre o manuseio do tecido pancreático e a pancreatite parece ser infundada.

### 3.5.6 Reação idiossincrática a medicamentos

As sulfonamidas e as combinações de fenobarbital com brometo de potássio podem causar lesões pancreáticas em caninos e, possivelmente, em outras espécies também (CULLEN; BROWN, 2013). Além desses, outros fármacos podem causar inflamação pancreática (STEINER, 2004). Experimentalmente, a aspirina pode induzir a pancreatite em gatos, acredita-se que seja pelo aumento da permeabilidade das células dos ductos

pancreáticos, permitindo a passagem de grandes moléculas como enzimas pancreáticas (CANEY, 2013). O uso de corticosteroides tem sido cada vez mais considerado na terapia da pancreatite, desmistificando a ideia de relação causal com a pancreatite (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

### 3.5.7 Outras causas

Algumas outras causas, embora não confirmadas, estão associadas à pancreatite. Entre elas estão: isquemia pancreática, hipotensão, refluxo pancreaticobiliar e neoplasias. A isquemia pode ser a causa primária da pancreatite ou influenciá-la exacerbadamente (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008).

Com base em experimentos, um quadro de hipercalcemia aguda também pode induzir a pancreatite. Acredita-se que o aumento sérico de cálcio leva à estimulação e destruição das células acinares, ocasionando na pancreatite (FRICK *et al.*, 1992).

Qualquer afecção que afete o ducto biliar comum mais distalmente, como inflamação, infecção ou cálculos, pode ocasionar em pancreatite, assim como neoplasias pancreáticas (CANEY, 2013; ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). A obstrução do fluxo ductal por qualquer causa acarreta em lesão isquêmica por compressão dos vasos, podendo levar a um quadro de pancreatite (CULLEN; BROWN, 2013).

Um estudo recente revelou que a anemia hemolítica imunomediada (AHIM) pode ser encontrada simultaneamente à pancreatite em gatos, de modo que os clínicos precisam estar cientes que gatos com AHIM podem ter pancreatite e que a anemia frequentemente observada na pancreatite pode ter componente imune (ZOIA; DRIGO, 2017).

Diferente dos cães, nos gatos não há associações da pancreatite com obesidade ou dietas ricas em gorduras (STONEHEWER, 2006).

## 3.6 Sinais clínicos

Os sinais clínicos da pancreatite felina costumam ser inespecíficos (STEINER, 2004). Além disso, também variam com a severidade da pancreatite. De uma forma geral, um estudo retrospectivo envolvendo 40 gatos evidenciou que os sinais clínicos mais comuns são letargia severa, anorexia e desidratação (SCHAER, 2010). Poliúria e polidipsia podem estar presentes nos casos em que a *diabetes mellitus* está envolvida (SIMPSON, 2005). É importante ressaltar

que, em gatos, vômitos e dor abdominal não têm a mesma importância clínica que em cães, visto que na espécie felina eles não são identificados de modo consistente (BARAL, 2016).

### 3.6.1 Pancreatite aguda

Sinais como letargia, anorexia e desidratação são ditos mais comuns. A hipotermia também pode ser um sinal importante e em uma minoria dos gatos há vômitos (STEINER, 2004). À exemplo, uma pesquisa revelou que de 40 casos de pancreatite fatal, 35% apenas apresentavam vômitos, e somente em 25% foram constatados sinais de dor abdominal aguda (HILL; VAN WINKLE, 1993). Variavelmente, podem estar presentes também sinais como diarreia, constipação, icterícia e dispneia (SIMPSON, 2005).

Alguns casos de pancreatite estão associados a síndromes clínicas graves como choque, coagulação intravascular disseminada e falência múltipla de órgãos (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). Com frequência ocorrem afecções intercorrentes. No caso de colangite/colangiohepatite ou obstrução biliar extra-hepática, pode haver icterícia (STONEHEWER, 2006).

### 3.6.2 Pancreatite crônica

Acredita-se que muitos casos de pancreatite crônica sejam subclínicos, já que a manifestação desse tipo de afecção geralmente é menos grave (STEINER, 2004). No entanto, alguns sinais como letargia, anorexia e perda de peso com ou sem vômitos, podem estar presentes (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008).

Como a pancreatite crônica é observada em gatos mais idosos, frequentemente o seu diagnóstico tem sido dificultado pela presença de outra doença concomitante (por exemplo, doença renal), que acaba prejudicando a atribuição dos sinais especificamente ao pâncreas (GASKELL; GRUFFYDD, 1988). Muitos gatos com pancreatite crônica também sofrem de DII e podem, portanto, apresentar fezes amolecidas ou diarreia; e, se a DII envolver também o estômago, pode ocorrer vômito crônico (STEINER, 2004).

## 3.7 Complicações e sequelas

A patogenia da pancreatite pode implicar no aparecimento de algumas complicações e, às vezes, de algumas sequelas que acabarão por influenciar no prognóstico da afecção. Entre

as complicações agudas frequentemente estão incluídas: choque, colapso, hipotermia, sepse, icterícia por colestase, necrose hepática, obstrução biliar, lipidose, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência renal aguda, hipomotilidade intestinal, hipocalcemia, hiperglicemia, arritmias cardíacas e angústia respiratória (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008). A fibrose e atrofia pancreática em estágio terminal podem ser manifestadas como *diabetes mellitus* ou insuficiência pancreática exócrina ou ambas (WILLIAMS, 2004). A recidiva ou até mesmo a persistência dos sinais clínicos estão relacionadas à presença de pseudocistos (estéreis) e abscessos pancreáticos (infecciosos). Além disso, a presença de obstrução do ducto biliar comum ou de colangiohepatite concomitante podem levar à doença hepática (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008).

### 3.8 Diagnóstico

Para estabelecer o diagnóstico da pancreatite em gatos é necessário considerável discernimento clínico, isso porque os sinais clínicos são variados, podendo ser sutis, vagos ou ausentes (STONEHEWER, 2006). E, devido ao fato de não existir um teste único específico para a pancreatite, os dados do histórico clínico devem ser associados aos exames físico, laboratoriais e de imagens (SIMPSON, 2005). Muitas vezes se torna necessária a biópsia pancreática através de laparotomia ou laparoscopia para a obtenção do diagnóstico definitivo, apesar do risco anestésico se configurar como uma contraindicação para alguns pacientes (STONEHEWER, 2006).

#### 3.8.1 Alterações laboratoriais

Na maioria dos casos, os achados de hematologia não apresentam alterações, e quando apresentam, elas são leves e inespecíficas (BARAL, 2016; STONEHEWER, 2006). Anemia não regenerativa pode estar presente em aproximadamente 25% dos pacientes, e hemoconcentração em 15%. Concernente à linhagem branca, leucocitose é observada na maioria dos felinos (frequência de 30 a 60%), podendo apresentar desvio a esquerda. Leucopenia está presente em aproximadamente 15% dos gatos acometidos (CANEY, 2013).

Quanto à bioquímica enzimática, elevações moderadas da alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transpeptidase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) podem estar presentes em 25 a 70% (CANEY, 2013). Esse aumento pode ser explicado por possíveis colangite/colangiohepatite, compressão de ductos biliares extra-hepáticos intercorrentes, ou

ainda, hepatite tóxica em razão da liberação de enzimas pancreáticas na corrente circulatória (STONEHEWER, 2006). A atividade da amilase e lipase sistêmicas não possui valor no diagnóstico da pancreatite em gatos, visto que uma concentração sérica elevada frequentemente está associada com outras afecções. Outro achado possível é a hipoalbuminemia, que quando está presente, traz importantes implicações na hidratação do paciente (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

A hiperbilirrubinemia pode ser encontrada numa taxa variável de 15 a 65%, enquanto que até 75% dos casos de pancreatite aguda podem apresentar hipoglicemia e até 65%, hiperglicemia em razão de *diabetes mellitus* ou intolerância à glicose (CANEY, 2013). A hipocalcemia é mais frequente nos gatos quando comparada aos cães (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). Sua presença infere em prognóstico sombrio, já que está relacionada à saponificação de gordura peripancreática (BARAL, 2016). A hipercolesterolemia, por sua vez, é o achado bioquímico mais comumente encontrado em gatos com pancreatite, podendo estar presente em até 65% dos casos, principalmente quando a pancreatite é concomitante com *diabetes mellitus* (CANEY, 2013). Devido a essa casuística, na ocorrência de sinais vagos e hipercolesterolemia, recomenda-se a avaliação pancreática (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). Até 33% dos gatos podem apresentar azotemia, podendo ser pré-renal ou renal. A azotemia pré-renal está geralmente presente nos casos de pancreatite aguda enquanto que a azotemia renal nos casos crônicos associados à *diabetes mellitus* (CANEY, 2013).

Uma alteração que pode ser encontrada, referente aos eletrólitos, é a hipocalcemia, considerada relativamente frequente (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

Em suma, pode-se dizer que a combinação de achados como hiperbilirrubinemia, elevação de enzimas hepáticas e hiperglicemia aumenta a suspeita de pancreatite (CANEY, 2013).

### 3.8.2 Concentração sérica de imunorreatividade à lipase pancreática felina (fPLI)

O teste de fPLI, diferentemente dos outros testes de atividade da lipase, mede especificamente a atividade da lipase pancreática, sendo considerado um teste próprio para doença pancreática (XENOULIS; STEINER, 2008). A mensuração de fPLI pode ser feita por Spec fPL ou SNAP fPL (DOSSIN, 2011).

O Spec fPL, é um teste ELISA quantitativo baseado em anticorpos monoclonais e antígeno recombinante (DOSSIN, 2011). Na prática clínica, o tempo necessário para a obtenção dos resultados, que é um mínimo de 24 horas, torna inviável o tratamento dos casos



agudos e graves. Por isso, foi desenvolvido um teste rápido, utilizando a mesma tecnologia do Spec fPL. Devido à alta sensibilidade do SNAP fPL (entre 80 % e 100% para casos agudos graves), seu principal uso é descartar a pancreatite, não podendo, portanto, ser utilizado isoladamente para o diagnóstico de pancreatite. Assim, o Spec fPL continua sendo o marcador mais sensível e específico para a pancreatite felina (XENOULIS; STEINER, 2016).

Uma alternativa que vem sendo estudada é a utilização do substrato cromogênico 1-2-o-dilauril-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6-metilresorufina)-éster (DGGR), que é clivado pela lipase e, após algumas reações, forma o ácido glutárico e a metilresorufina. A atividade da lipase é diretamente proporcional à formação de metilresorufina, identificada na amostra pela intensidade da cor produzida. Um estudo avaliou a concordância entre a atividade da lipase por meio desse teste e por meio de Spec fPL em gatos com sinais compatíveis com pancreatite. De acordo com o estudo, o DGGR demonstrou ser um método útil e eficiente quando comparado à Spec fPL (OPPLIGER, 2013). Outro estudo avaliou que, resultados mínimos de 5,4 µg/L de lipase específica pancreática por Spec fPL e atividade da lipase por DGGR maior que 26U/L concordaram com achados ultrassonográficos compatíveis com pancreatite (OPPLIGER, 2014).

### 3.8.3 Paracentese abdominal

Gatos com pancreatite aguda têm apresentado acúmulo de fluido abdominal em frequências variadas, assim como fluido pleural (SIMPSON, 2005). No caso de pancreatite felina, a atividade da lipase no fluido é maior quando comparada ao nível sérico, de modo que a análise do fluido pode ter seu valor diagnóstico (CANEY, 2013).

### 3.8.4 Exames de imagem

A maior utilidade dos exames de imagem é descartar possíveis diagnósticos diferenciais e talvez confirmar o envolvimento pancreático (BARAL, 2016).

#### 3.8.4.1 Ultrassonografia

A ultrassonografia abdominal é um exame importante para o diagnóstico de pancreatite, porém, apesar da alta especificidade, sua sensibilidade não é alta. Além disso, sua eficácia depende do examinador, da qualidade do equipamento e da gravidade das lesões (STEINER, 2004; BARAL, 2016). Por isso, e também pela utilidade limitada na detecção de

casos brandos, seu valor no diagnóstico da pancreatite está relacionado à associação com fPLI (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

Os achados ultrassonográficos são altamente específicos para a pancreatite, de modo que gatos com sinais clínicos e alterações ultrassonográficas compatíveis são prováveis de serem diagnosticados corretamente com pancreatite. Porém, nem sempre esses achados de imagem estão presentes. Estudos têm demonstrado que a sensibilidade do exame pode variar de 24 a 67%, de modo que em 33 a 76% dos gatos, não serão detectadas alterações ou o pâncreas não poderá ser visualizado (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). Por isso, o exame de imagem normal não deve descartar a possibilidade de pancreatite, ainda mais se tratando de casos em que as anormalidades são sutis (CANEY, 2013).

Além de ser particularmente útil para o diagnóstico de pancreatite aguda grave, a ultrassonografia permite avaliar possíveis sequelas e ainda a presença de doenças concomitantes (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). Algumas anormalidades que podem ser encontradas e que são compatíveis com a pancreatite felina são: pâncreas aumentado de volume ou irregular; hipocogênico quando há necrose e hiperecogênico quando há fibrose; gordura peripancreática hiperecogênica; e talvez derrame abdominal (BARAL, 2016; ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

A utilização de ultrassom de contraste avançado foi investigada como uma técnica para melhorar a precisão do ultrassom na avaliação do pâncreas felino, demonstrando perspectivas promissoras (RADEMACHER *et al.*, 2008).

#### 3.8.4.2 Radiografia

A radiografia é inespecífica para o diagnóstico de pancreatite, porém, imagens abdominais e torácicas podem ser particularmente úteis para o diagnóstico (STONEHEWER, 2006), já que outras possíveis doenças com sinais clínicos semelhantes podem ser excluídas através desse exame (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

Hepatomegalia e efusão abdominal podem ser encontradas em alguns gatos, ocorrendo, no caso de efusão, redução de detalhes e contraste no quadrante direito cranial do abdome (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008). Os órgãos abdominais podem estar deslocados e a radiografia torácica pode revelar efusão pleural, porém esse achado não é patognomônico da doença (STEINER, 2004).

#### 3.8.4.3 Endossonografia

Um estudo comparou a utilização de ultrassom abdominal padrão com a endossonografia no diagnóstico da pancreatite felina, e avaliou características como tamanho, ecogenicidade e homogeneidade do parênquima pancreático. Concluiu-se que a endossonografia pode ser particularmente útil nos casos de dilatação intestinal por gás, mesentério hiperecótico ou obesidade, já que oferece melhores imagens quando comparada à ultrassonografia (SCHWEIGHAUSER *et al.*, 2009). Porém, sua utilização também envolve o uso de anestesia, além de carecer de estudos adicionais, já que foi avaliada de forma limitada (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

#### 3.8.4.4 Outros exames de imagem

Apesar da existência de estudos envolvendo a utilização da ressonância magnética no diagnóstico da pancreatite, tornam-se necessários mais estudos para avaliar a sua sensibilidade e especificidade a fim de caracterizar o seu uso no diagnóstico da pancreatite felina (LIDBURY; SUCHODOLSKI, 2016). Já a tomografia computadorizada não se configura como um método confiável para o diagnóstico da pancreatite em gatos (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008).

#### 3.8.5 Citologia

##### 3.8.5.1 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassom

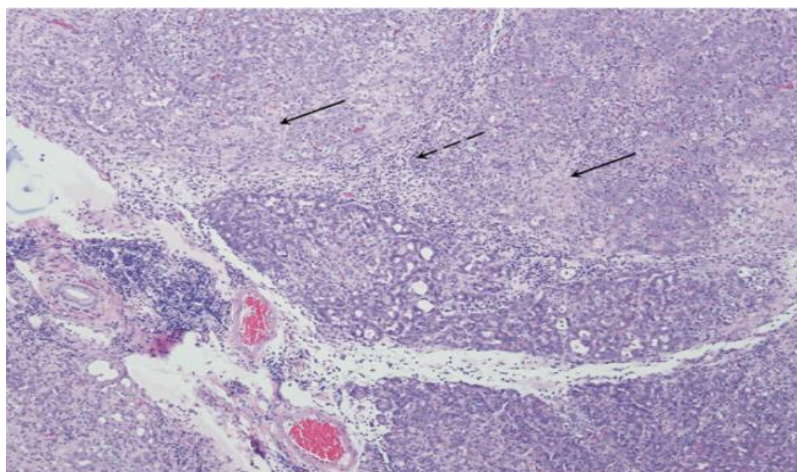
A PAAF é uma técnica minimamente invasiva, guiada por ultrassom, e relativamente segura para o diagnóstico de pancreatite em gatos, embora alguns autores a considerarem de difícil realização (BARAL, 2016). Apesar da sua sensibilidade não ter sido estudada, achados como células inflamatórias caracterizam o quadro de pancreatite. Contudo, no caso de lesões altamente localizadas, o diagnóstico pode ser errôneo, de modo que resultados negativos não descartam a possibilidade de pancreatite. A citologia por PAAF também se torna útil na diferenciação de neoplasia e pancreatite (XENOULIS; STEINER, 2008).

### 3.8.6 Biópsia pancreática

O diagnóstico definitivo da pancreatite, assim como a diferenciação do processo inflamatório, só pode ser obtido por meio de avaliação histológica do tecido pancreático (BARAL, 2016). O grande problema é que na maioria dos casos o paciente não está em condições de passar pelo risco anestésico/cirúrgico (CANEY, 2013).

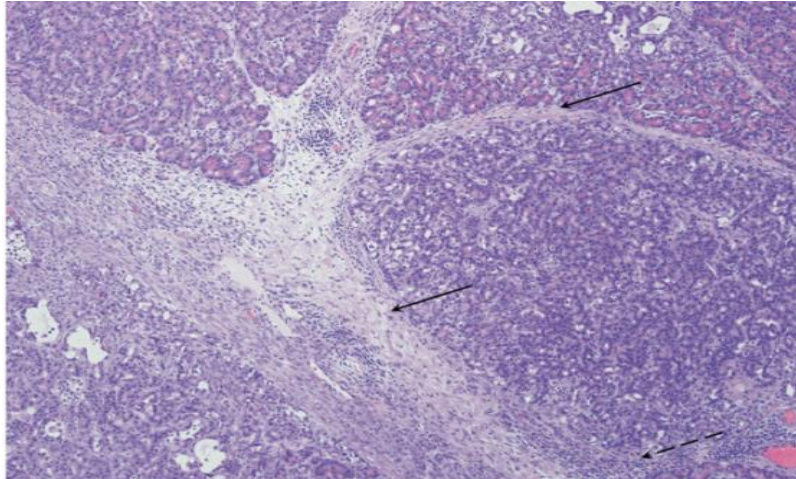
No caso da pancreatite aguda, entre as lesões que podem estar presentes, estão inclusas: edema, isquemia, inflamação, hemorragia e necrose de gordura peripancreática (JONES; HUNT; KING, 2000). Cullen e Brown (2013) afirmaram que áreas focalmente extensas de hemorragia podem ser encontradas, assim como necrose do parênquima (Figura 4), influxo de leucócitos, necrose e inflamação da gordura no mesentério adjacente às porções afetadas do pâncreas. Além disso, a pancreatite aguda pode ser diferenciada entre a necrosante (necrose de gordura peripancreática grave) e a supurativa (infiltração neutrofílica), sendo a última relacionada à infecção bacteriana ascendente (CULLEN; BROWN, 2013; BARAL, 2016). Já na pancreatite crônica, forma mais comum nos gatos, as lesões presentes são permanentes e se caracterizam por infiltração de células mononucleares, fibrose (Figura 5) e atrofia acinar pancreática (CANEY, 2013). A inflamação linfocítica, porém, pode ser encontrada em gatos sem históricos sugestivos de doença pancreática, indicando uma possível natureza subclínica da doença (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

**Figura 4-** Fotografia de uma lâmina histológica demonstrando lesões microscópicas na pancreatite aguda felina. Há extensas áreas de necrose (setas) e infiltração neutrofílica (seta pontilhada). Coloração de H&E com aumento de 20x.



Fonte: XENOULIS; STEINER, 2008.

**Figura 5-** Fotografia de uma lâmina histológica demonstrando lesões microscópicas na pancreatite crônica felina. Há substituição de parênquima pancreático por extensas áreas de fibroses (setas) e infiltração linfocítica (seta pontilhada). Coloração de H&E com aumento de 20x.



Fonte: XENOULIS; STEINER, 2008.

Estudos recentes sugerem que o pâncreas de gatos podem ser biopsiados com segurança (WEBB; TROTT, 2008; COSFORD *et al.*, 2010 *apud* LIDBURY; SUCHODOLSKI, 2016). Porém a maioria deles se trata de gatos saudáveis, de forma que a consequência do procedimento em gatos doentes não está claramente evidenciada. Na opinião dos autores, a biópsia do pâncreas é arriscada nos casos de gatos com pancreatite aguda devido ao risco de afetar ainda mais o órgão, seja pela própria coleta da biópsia, seja pela diminuição da perfusão causada pela anestesia. Já em gatos suspeitos de pancreatite crônica, principalmente pela alta frequência de enteropatias e/ou colangite concomitantes, a biópsia pancreática pode ser indicada com mais segurança.

### 3.9 Diagnóstico diferencial

Entre as causas de diagnóstico diferencial da pancreatite aguda estão: gastroenterite aguda, intoxicação, trauma abdominal, obstrução gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, isquemia e infarto intestinal, colecistite enfisematosa, ruptura de órgãos (útero, bexiga, vesícula biliar), insuficiência renal aguda e hepatopatia aguda (SCHAER, 2010).

De modo geral, quando o vômito está presente, a investigação deve descartar causas parasitárias, metabólicas e gastrointestinais. Entre as endocrinopatias, nos gatos idosos, o

hipertireoidismo deve ser levado em consideração. Além disso, a pancreatite pode ser a causa de DM em alguns gatos, apesar da associação não estar bem clara (SIMPSON, 2005). Devido à associação entre pancreatite, lipídose hepática, colangiohepatite e DII, gatos com doenças hepáticas, biliares ou intestinais são altamente suspeitos de terem pancreatite (XENOULIS; STEINER, 2008). A icterícia, presente em alguns casos, deve ser investigada para descartar causas pré-hepáticas e posteriormente, hepáticas e pós-hepáticas. Como a sintomatologia da pancreatite não é específica, todas as causas devem ser investigadas (SIMPSON, 2005).

### **3.10 Tratamento**

O tratamento da pancreatite felina está fundamentalmente baseado em terapia de suporte. Corrigir desequilíbrios hídricos e eletrolíticos, oferecer suporte nutricional e controlar a dor são as bases desse processo (NELSON; COUTO, 2010).

Causas específicas, quando identificadas, devem ser tratadas, assim como possíveis doenças concomitantes (BARAL, 2016). Além disso, dependendo do caso, pode ser necessária intervenção cirúrgica (SIMPSON, 2005).

#### **3.10.1 Particularidades da pancreatite aguda x crônica**

O manejo clínico e terapêutico de gatos com pancreatite aguda deve ser iniciado antes mesmo que o diagnóstico possa ser confirmado e deve ser baseado nos achados clínicos e laboratoriais iniciais (SIMPSON, 2005). Uma fluidoterapia específica e monitorada deve ser o primeiro passo dessa terapia. Possíveis complicações sistêmicas devem ser investigadas e corrigidas (STEINER, 2004). Gatos diabéticos devem receber terapia específica relacionada à manutenção da glicemia e em alguns casos de hipoproteïnemia, a transfusão de plasma deve ser considerada. São importantes também, controle da dor e de náuseas ou vômitos. A nutrição enteral de gatos com pancreatite tem se mostrado benéfica ao atenuar a resposta inflamatória sistêmica e reduzir as complicações. A necessidade de utilização de antibióticos, assim como de intervenção cirúrgica deve ser avaliada individualmente (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

Na terapia da pancreatite crônica, devido à perda de apetite e peso, a administração de estimulantes de apetite pode ser útil, assim como a associação a antieméticos, caso seja necessário (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). A hipocobalaminemia é uma alteração que deve ser pesquisada e corrigida em gatos com pancreatite e DII concomitante; e a utilização

de corticosteroides pode ser considerada nesses pacientes (XENOULIS; STEINER, 2008). A associação de antioxidantes com algumas vitaminas podem contribuir para reduzir o estresse oxidativo e aliviar a dor de pacientes crônicos (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

### 3.10.2 Terapia hidroeletrólítica

Devido ao quadro de desidratação, a fluidoterapia agressiva se torna um pilar importante na terapia da pancreatite. Além dela, a monitoração e a correção de eletrólitos e do quadro ácido-básico devem ser realizadas (STEINER, 2004). É importante que essas correções sejam efetuadas nas primeiras 12 a 24 horas (BARAL, 2016). O tipo de fluido a ser escolhido varia com a mensuração de pH e eletrólitos (SIMPSON, 2005).

A fluidoterapia garante a perfusão tecidual e pancreática, anteriormente comprometidas pelo quadro de desidratação (NELSON; COUTO, 2006). As soluções comumente utilizadas são as de Ringer lactato e Cloreto de Sódio a 0,9%. No caso de desidratação leve, há boa resposta à fluidoterapia subcutânea (XENOULIS; STEINER, 2008). Coloides como os dextrans podem ser importantes nos casos hipoproteinêmicos, com efeitos antitrombóticos que também auxiliam na manutenção da microcirculação (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

Casos de hipocalcemia, causados pela perda de potássio na diarreia, vômito, fluidoterapia e/ou anorexia, devem ser corrigidos com suplementação de potássio ao fluido intravenoso (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012). A hipocalcemia, relativamente presente, pode ser corrigida com gluconato de cálcio na dose de 50-150mg/kg durante as primeiras 12 a 24 horas, com avaliação contínua da concentração plasmática de cálcio (BARAL, 2016).

### 3.10.3 Terapia nutricional

A pancreatite em gatos frequentemente está associada à anorexia e à perda de peso. A presença dessas condições, no entanto, implica em mau prognóstico (SIMPSON, 2005). Atualmente, se sabe que esses pacientes são beneficiados quando uma terapia nutricional é instituída no tratamento (CANEY, 2013).

O mais importante da dieta, nesse momento, é que ela seja altamente digestível e tolerada pelo gato (CANEY, 2013). Quando o vômito não é um problema, a colocação de sonda enteral deve ser considerada (SIMPSON, 2005). Porém, nos casos em que o vômito é persistente, pode-se realizar uma restrição alimentar e líquida previamente à utilização de

antieméticos. Após 12 a 24 horas sem vômitos, pequenas quantidades de água podem ser fornecidas, e, se mesmo assim o vômito não retornar, uma dieta comercial de manutenção completa e balanceada pode ser oferecida (XENOULIS; STEINER, 2008). Na tentativa falha, a possibilidade de fornecer aporte nutricional via parenteral deve ser considerada (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008). Simpson (2005) relata que a nutrição via tubo de jejunostomia ou parenteral, são boas opções para a terapia. Porém, pelo risco anestésico e de peritonite que a colocação do tubo via jejuno apresenta, a nutrição via parenteral se torna a saída para muitos pacientes (CANEY, 2013).

Muitas vezes um suporte nutricional intenso pode requerer a utilização de estimulantes de apetite, como por exemplo, a mirtazapina (1,9 mg/gato, VO, SID). Além disso, a terapia com antioxidante como a S-adenosilmetionina (200 mg/gato, SID, VO) foi proposta como um tratamento adjunto útil em casos de pancreatite, embora não haja evidências comprobatórias para fundamentar tal afirmação (CANEY, 2013).

#### 3.10.4 Terapia medicamentosa

##### 3.10.4.1 Analgésica

A dor pode não ser facilmente identificada nos felinos. Isso porque a sua própria natureza os impede de demonstrá-la, mesmo que seja uma dor severa (XENOULIS; STEINER, 2008). Desse modo, independente da suspeita de dor abdominal, a administração de analgésicos deve ser realizada, já que o aspecto clínico geral do paciente melhora significativamente após tal medida (STEINER, 2004). A terapia a ser instaurada deve ser específica para cada caso e monitorada a fim de avaliar a necessidade (ou não) de optar por uma analgesia mais agressiva (SIMPSON, 2005).

Algumas opções incluem a utilização de opioides como buprenorfina (0,005-0,015 mg/kg, IV ou IM, a cada 4-8 h), meperidina (2-5 mg/kg, IV ou IM, a cada 2-4 h) ou butorfanol (0,2-0,8 mg/kg, IV ou SC, a cada 2-6 h), fornecendo resposta rápida (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012; CANEY, 2013). A utilização de *patch* transdérmico de fentanil (de 25µg/h a cada 118 h) pode ser utilizado para controle da dor a longo prazo (SIMPSON, 2005), porém, sua aplicação deve ser precedida da administração de outro analgésico, a curto prazo, já que o início da ação do fentanil demora aproximadamente sete horas nos gatos (NELSON; COUTO, 2010).



#### 3.10.4.2 Anti-inflamatória

A utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) deve ser evitada, devido aos riscos de úlcera gastroduodenal e precipitação de insuficiência renal em animais com hipotensão e/ou choque (NELSON; COUTO, 2010). Gatos com pancreatite linfocitária com ou sem DII ou colangite linfocitária concomitante devem ser tratados com corticosteroides (como a prednisolona, SID ou BID, na dose de 1-2 mg/kg, reduzida, com o tempo, para a mínima dose efetiva). Pelo risco dessa classe medicamentosa causar DM iatrogênica nos casos de doença pancreática, a opção pelo seu uso deve ser justificada e mesmo nesses casos, sua utilização deve ser monitorada rigorosamente e somente continuada no caso de melhora clínica, e/ou se a concentração de fPLI sérica apresentar redução após 10 dias de início do tratamento (BARAL, 2016; XENOULIS; STEINER, 2008). Em pacientes com diabetes pré-existente, a utilização de glicocorticoides se torna complicada, já que a medicação está associada à resistência à insulina (CANEY, 2013).

#### 3.10.4.3 Antiemética

Pacientes com náuseas/vômitos devem ser tratados com antieméticos. Algumas opções incluem a mirtazapina (1,9 mg/gato, VO, SID), maropitant (0,5-1,0 mg/kg, SID, durante 7 dias) e ondansetrona (0,1-0,2 mg/kg, IV, BID a QID). Antagonistas H<sub>2</sub> como a ranitidina (1-2 mg/kg, BID) e a famotidina (0,5-1,0 mg/kg, SID) podem ser úteis na redução da acidez gástrica (CANEY, 2013). Antagonistas dopaminérgicos como a metoclopramida são considerados menos efetivos na terapia antiemética da pancreatite em gatos (XENOULIS; STEINER, 2008).

#### 3.10.4.4 Antibiótica

A terapia com antibióticos não é geralmente recomendada na pancreatite, exceto nos casos de sepse, ruptura gastrointestinal ou abscesso pancreático (CANEY, 2013; XENOULIS; STEINER, 2008). Nos pacientes com pancreatite aguda concomitante à DM, a utilização de antibióticos de amplo espectro se justifica, principalmente pelo fato de serem mais vulneráveis à aquisição de infecções (CANEY, 2013). Casos de colangite neutrofílica também requerem a utilização de antibióticos (XENOULIS; STEINER, 2008).

A cefotaxima (20-80 mg/kg, IV ou IM, a cada 6 h), o enrofloxacino (5 mg/kg, IM ou VO, BID) e a ampicilina sódica (10-20 mg/kg, IV, IM ou SC, a cada 6-8 h) parecem ser boas escolhas (BARAL, 2016; SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008).

### 3.10.5 Terapia cirúrgica

A cirurgia é indicada para casos de obstrução de ducto biliar, ou que seja necessário debridar ou excisar abscessos pancreáticos e tecidos necróticos infectados. Nessa situação, a biópsia do pâncreas e de outros órgãos pode ser útil para a confirmação do diagnóstico (CANEY, 2013). No entanto, decidir pela cirurgia pode ser muito difícil já que a condição geral do paciente pode ser agravada pela anestesia requerida pelo procedimento. Avaliar o quadro clínico e considerar possíveis complicações se tornam fundamentais para a decisão final (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008). A cirurgia também pode ser necessária para constatar neoplasia pancreática em casos não responsivos à terapia ou em que há recidivas constantes. A ressecção ou drenagem cirúrgica de pseudocistos nem sempre é necessária, já que pode haver resolução espontânea (SIMPSON, 2005).

### 3.10.6 Tratamento da causa específica

Apesar de a maioria ser idiopática, quando a causa é identificada e passiva de tratamento, deve ser tratada. Gatos com quadro crônico devem ser avaliados quanto à concentração sérica de cálcio, já que a hipercalcemia também pode ser uma causa importante de pancreatite. É comum que gatos com pancreatite sofram também de doenças hepáticas e/ou intestinais, devendo, portanto, o clínico, investigar e tratar possíveis comorbidades (STEINER, 2004). Finalmente, gatos infectados ou suspeitos de estarem infectados por trematódeos pancreáticos (*Eurytrema procyonis*) e hepáticos (*Amphimerus pseudofelineus*) podem ser tratados com fembendazol (30 mg/kg, VO, SID, durante 6 dias) ou praziquantel (40mg/kg, VO, SID, durante 3 dias), respectivamente (XENOULIS; STEINER, 2008).

### 3.10.7 Terapia variada

A suplementação de cobalamina é sugerida em gatos com pancreatite (0,25mg/gato, SC, a cada 7 dias), já que o pâncreas é a única fonte do fator intrínseco, responsável pela

absorção intestinal de cobalamina. A hipocobalaminemia é frequentemente reportada em gatos com pancreatite e DII (CANEY, 2013).

No caso de gatos com pancreatite crônica que acabam desenvolvendo DM, a terapêutica deve ser orientada no sentido da diabetes. Sabe-se que à medida que a inflamação pancreática diminui, esses gatos se tornam não-dependentes de insulina (STONEHEWER, 2006).

A transfusão de plasma tem sido recomendada tanto para o tratamento quanto para a prevenção de CID, assim como para casos de hipoproteinemia, e, a administração de vitamina K e a diálise peritoneal para a remoção de material tóxico da cavidade (CANEY, 2013; SIMPSON, 2005). A transfusão plasmática contribui à medida que repõe as  $\alpha_2$ -macroglobulinas séricas e, apesar de não comprovada, sua aplicação produz melhoras incertas em gatos com doença grave (STONEHEWER, 2006).

Baseado em dados humanos, a utilização de antioxidantes para o alívio da dor abdominal, além da redução do estresse oxidativo, pode necessitar da combinação de S-adenosilmetionina (SAME), vitamina C, vitamina E e/ou selênio. O SAME deve ser administrado por VO na dose de 35-60 mg/kg, SID, com o estômago vazio, ideal 1 hora antes da alimentação para ideal absorção (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012).

Suplementos orais de enzimas pancreáticas e/ou alimentação de pâncreas fresco congelado tem sido recomendados como tratamento de suporte da dor associada à pancreatite, já que sua utilização tem sido anedoticamente benéfica em humanos (CANEY, 2013).

### 3.11 Prognóstico

O prognóstico da pancreatite varia com a gravidade do distúrbio e a presença de complicações sistêmicas ou doenças concomitantes. Em última análise, a doença pode evoluir progressivamente para uma insuficiência pancreática exócrina, embora muitos gatos morram de outras causas naturais antes que esse distúrbio tenha se instalado (STEINER, 2004). O prognóstico é geralmente bom para casos de episódios isolados, leves e sem complicações. Porém, quadros graves, com episódios frequentes ou com complicações, tem prognóstico reservado a ruim (XENOULIS; STEINER, 2008).

Embora a hipocalemia seja a condição mais frequentemente encontrada nos gatos com pancreatite (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012), um estudo clínico demonstrou que a hipercalemia (maiores que 5,5 mmol/L), dispneia e altas concentrações séricas de fPLI, no momento da internação, inferem prognóstico ruim (STOCKHAUS *et al.*, 2013).

## 4 ESTUDO RETROSPECTIVO

### 4.1 Materiais e métodos

Foi realizado um levantamento dos laudos de necropsia de felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os arquivos de necropsia foram obtidos no Setor de Patologia da mesma universidade e compreenderam o período de 2012 a 2016. Os laudos de pacientes que apresentavam lesões pancreáticas foram selecionados para posterior avaliação.

Dos laudos selecionados, foram coletados dados como sexo, idade e raça dos animais, classificação e severidade da pancreatite, acometimento de outros órgãos e causa do óbito.

Foram avaliadas as características dos felinos acometidos pela pancreatite, assim como as lesões mais frequentemente encontradas, acometimento de outros órgãos e possível relação com a causa do óbito.

### 4.2 Resultados

No período compreendido pelo estudo, foram encontradas lesões compatíveis com pancreatite em 13 felinos. As características de cada paciente e o tipo de pancreatite diagnosticada estão representadas na Tabela 1. De acordo com esses dados, 53,8% (7/13) eram fêmeas e 46,1% (6/13) eram machos. Um paciente não teve a característica racial informada, de modo que foi desconsiderado da estatística relativa à raça. Assim, 83,3% (10/12) se tratavam de felinos sem raça definida (SRD), enquanto que 8,33% (1/12) da raça Siamês e 8,33% (1/12) da raça Persa. Relativo às idades, um paciente não teve a idade informada, de modo que foi desconsiderado da estatística concernente à idade. Assim, 75% (9/12) tinham idades superiores a 8 anos ( $\pm 13,2$ ) e 25% (3/12) inferiores à 8 ( $\pm 4,3$ ). A pancreatite crônica foi diagnosticada em 69,2% (9/13) dos felinos, enquanto que 23% (3/13) apresentavam lesões compatíveis com pancreatite aguda e apenas 7,6% (1/13) com pancreatite mista. Dos 23% (3/13) casos de pancreatite aguda, 100% (3/3) se tratavam de fêmeas e dos casos de pancreatite crônica cuja idade foi informada, 75% (6/8) tinham idades superiores à 8 anos ( $\pm 12,6$ ), enquanto que 25% (2/8) tinham idades inferiores à 8 anos ( $\pm 3$ ).

**Tabela 1** – Tipo de pancreatite diagnosticada no *post mortem* e características dos pacientes felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul no período compreendido entre 2012 e 2016.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Raça	Classificação da pancreatite
P1	M	12	*n.i.	Crônica
P2	F	13	SRD	Crônica
P3	F	1	SRD	Crônica
P4	F	7	SRD	Aguda
P5	F	15	SRD	Mista
P6	M	10	SRD	Crônica
P7	M	15	Siamês	Crônica
P8	M	5	SRD	Crônica
P9	F	12	SRD	Aguda
P10	M	17	SRD	Crônica
P11	F	16	SRD	Aguda
P12	F	9	Persa	Crônica
P13	M	*n.i.	SRD	Crônica

\*n.i. – não informado

Os tipos de lesões encontradas, assim como o grau de comprometimento dessas lesões estão listados na Tabela 2. Os dados revelam que 44,4% (4/9) dos casos de pancreatite crônica eram de severidade acentuada, 33,3% (3/9) moderada e apenas 22,2% (2/9) discreta. Dos casos de pancreatite aguda, 66,6% (2/3) se tratavam de pancreatite de grau acentuado e 33,3% (1/3) de grau moderado. O único caso de pancreatite mista foi classificado como discreto. Entre as lesões mais frequentemente encontradas na pancreatite crônica estão a fibrose, em 77,7% (7/9) e infiltrado de células mononucleares, em 88,8% (8/9) dos casos. Além disso, necrose de gordura peripancreática esteve presente em 22,2% (2/9) nesse grupo. O infiltrado neutrofílico, assim como a necrose tanto do parênquima pancreático quanto da gordura peripancreática foram constatados em 100% (3/3) dos casos agudos. Já hemorragia, foi constatada em 66,6% (2/3) desses casos.

**Tabela 2** – Tipos de lesões e grau de comprometimento pancreático de felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul diagnosticados com pancreatite no *post mortem* no período compreendido entre 2012 e 2016.

Paciente	Tipo de pancreatite	Severidade da lesão	Lesões pancreáticas
P1	Crônica	Acentuada	Fibrose, infiltrado linfoplasmocitário e pseudocisto peripancreático
P2	Crônica	Acentuada	Fibrose, infiltrado mononuclear
P3	Crônica	Discreta	Infiltrado de linfócitos e necrose de gordura peripancreática
P4	Aguda	Moderada	Necrose, hemorragia, infiltrado de neutrófilos e macrófagos e necrose de gordura peripancreática
P5	Mista	Discreta	Discretas áreas de pancreatite mista
P6	Crônica	Moderada	Fibrose
P7	Crônica	Discreta	Infiltrado mononuclear
P8	Crônica	Moderada	Fibrose e infiltrado linfocitário
P9	Aguda	Acentuada	Necrose, hemorragia, infiltrado de neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e necrose de gordura peripancreática
P10	Crônica	Acentuada	Fibrose, infiltrado linfoplasmocitário
P11	Aguda	Acentuada	Necrose, infiltrado de neutrófilos e necrose de gordura peripancreática
P12	Crônica	Acentuada	Necrose, fibrose e infiltrado de linfócitos e macrófagos
P13	Crônica	Moderada	Fibrose, infiltrado linfocitário e necrose peripancreática

A Tabela 3 demonstra o envolvimento de outros órgãos assim como a causa do óbito. Dos 13 felinos, um foi eutanasiado, como consta na Tabela 3, porém, a necropsia do mesmo revelou um quadro de pancreatite crônica acentuada, de modo que esse paciente também foi considerado na estatística de causa do óbito. Com base nos resultados, a pancreatite foi a causa do óbito em 53,8% (7/13) dos casos, e em 92,3% (12/13) dos casos houve envolvimento hepático, enquanto que o envolvimento intestinal esteve presente em 38,4% (5/13) dos casos. Além disso, 23% (3/13) apresentaram líquido livre abdominal e características como hemorragias foram observadas em vários órgãos na maioria dos casos.

**Tabela 3** – Órgãos acometidos e causa do óbito de felinos atendidos pelo Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul diagnosticados com pancreatite *no post mortem* no período compreendido entre 2012 e 2016.

Paciente	Tipo de pancreatite	Acometimento de outros órgãos	Causa do óbito
P1	Crônica	Intestino delgado, fígado e rins	Pancreatite
P2	Crônica	Fígado, coração, rins e pulmões	Pancreatite e colangiohepatite linfoplasmocitária
P3	Crônica	Fígado e rins	Sinusite bacteriana, hepatite e nefrite
P4	Aguda	Fígado, baço, estômago, duodeno, coração e pulmões	Pancreatite, enterite e hepatite
P5	Mista	Fígado e rins	Nefrite crônica e cardiomiopatia hipertrófica
P6	Crônica	Fígado, intestino delgado e rins	Edema pulmonar agudo
P7	Crônica	Fígado e rins	Colangiohepatite com lipidose e pneumonia fibrinopurulenta
P8	Crônica	Fígado e líquido livre abdominal	Linfoma intestinal
P9	Aguda	Fígado, intestino delgado, rins e pulmões	Pancreatite e hepatite
P10	Crônica	Linfossarcoma em linfonodo, rins, intestinos grosso e delgado, estômago e fígado	Linfossarcoma
P11	Aguda	Fígado, baço, rins, pulmões e líquido livre abdominal	Pancreatite e colangiohepatite
P12	Crônica	Fígado, intestino delgado, líquido livre abdominal e torácico	Eutanásia: Pancreatite
P13	Crônica	Fígado	Pancreatite

### 4.3 Discussão

No presente estudo, foi observada maior ocorrência em felinos sem raça definida tanto para a pancreatite aguda quanto para a crônica e ambas as formas de pancreatite ocorreram mais frequentemente em animais acima de oito anos. Acredita-se que a ocorrência maior vista em felinos sem raça definida seja decorrente do perfil de animais mais comumente atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias, já que a literatura cita que não há predisposição da pancreatite quanto ao sexo, idade e raça (CANEY, 2013). Apesar da distribuição quase que uniforme entre ambos os sexos, uma característica que chamou a atenção foi o fato de que

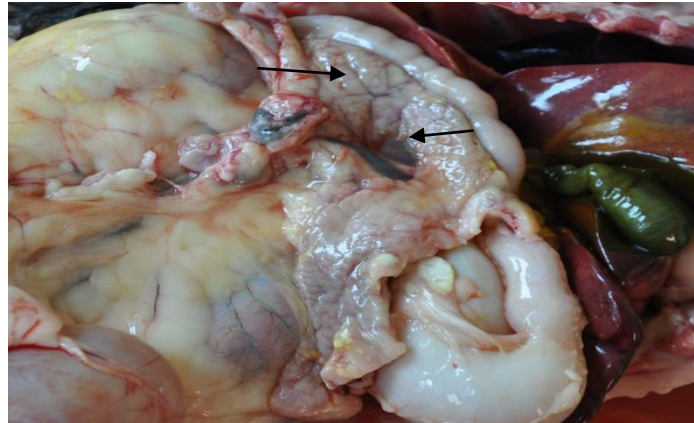
todos os casos de pancreatite aguda foram detectados em fêmeas, revelando uma possível tendência da forma aguda no sexo feminino. Quanto aos resultados de ocorrência maior em felinos com idades superiores à oito anos, estes estão em conformidade com os de alguns estudos realizados, nos quais evidenciaram uma incidência maior em gatos mais velhos (FERRERI *et al.*, 2003). Porém, não se pode deixar de levar em consideração que existem casos subclínicos e, portanto, não são identificados. Assim, não se sabe, qual idade mais prevalente na forma subclínica, de modo que pode, também, afetar gatos mais jovens (BARAL, 2016).

A forma de pancreatite mais prevalente no estudo foi a crônica (69,2%), ocorrendo de modo semelhante ao que a literatura indica (STEINER, 2004). Porém, no quadro agudo as lesões são reversíveis, e, mediante a resolução da afecção pelo próprio organismo sem qualquer intervenção médica, o pâncreas tem sua arquitetura e funcionalidade recuperada, de modo que casos agudos podem escapar do diagnóstico. Assim, embora os casos crônicos ainda sejam os mais prevalentemente detectados na necropsia, essa prevalência pode estar subestimada pela resolução silenciosa dos casos clínicos agudos (XENOULIS; STEINER, 2008). O fato é que a maioria dos casos crônicos são detectados em gatos mais velhos, nos quais estão presentes em comorbidade com outras afecções, ocasionando o óbito, o que acaba levando à detecção diagnóstica. Diferente do que a literatura afirma, a maior parte dos casos crônicos do estudo (44,4%) foram de grau acentuado e, o grau moderado, o qual se acredita ser o mais prevalente nos casos crônicos (STEINER, 2004), foi a minoria no estudo (33,3%). Porém, a presença de complicações extras afetando a função de outros órgãos possivelmente agravou o quadro clínico e assim contribuiu para que esses casos fossem detectados.

Os casos crônicos foram caracterizados pela presença de fibrose (77,7%) e infiltrado de células mononucleares (88,8%), o que é típico desse tipo de lesão (NELSON; COUTO, 2006). Macroscopicamente, o pâncreas se apresenta com áreas irregulares devido à fibrose (Figura 6). Porém, um fato que chamou a atenção foi a presença de necrose de gordura peripancreática em 22,2% dos casos crônicos, o que pode ser explicado por uma possível “agudização” do quadro, podendo, inclusive, clinicamente, se apresentar como um quadro agudo, embora as lesões histológicas sejam cronificadas (WATSON, 2015). Nos casos de pancreatite aguda, a necrose do parênquima e da gordura peripancreática foram encontradas em 100% dos casos, enquanto que a hemorragia em 66,6% (Figura 7). A infiltração neutrofílica encontrada em 100% dos casos agudos revelou um quadro supurativo, possivelmente por infecção bacteriana ascendente (CULLEN; BROWN, 2013).



**Figura 6-** Fotografia das lesões pancreáticas de um felino atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, diagnosticado com pancreatite crônica no *post mortem*. A imagem demonstra atrofia pancreática e áreas irregulares decorrentes da fibrose (setas).



Fonte: Imagem cedida pela Professora Luciana Sonne.

**Figura 7-** Fotografia das lesões pancreáticas de um felino atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, diagnosticado com pancreatite aguda no *post mortem*. A imagem demonstra o pâncreas edemaciado (seta), com áreas hemorrágicas (seta pontilhada).



Fonte: Imagem cedida pela Professora Luciana Sonne.

A pancreatite foi constatada como a causa do óbito em 53,8% dos casos e, nos outros 46,2%, embora ela estivesse presente, ou era discreta ou não estava relacionada com o quadro clínico apresentado pelo paciente no momento da morte. O estudo revelou, também, a natureza subclínica da pancreatite, já que 22,2% dos casos crônicos eram de grau leve de modo que tiveram outras afecções como causa do óbito, demonstrando que a pancreatite pode

estar presente sem causar sinais clínicos. Esse cenário remete ao fato discutido por diversos autores que em muitos felinos a pancreatite é subclínica e por isso o diagnóstico só pode ser alcançado *post mortem* pela necropsia (STONEHEWER, 2006).

Um fato importante e observado na maioria dos gatos necropsiados foi o envolvimento hepático. Em 92,3% o fígado apresentava-se alterado, não sendo possível estabelecer, com precisão, se essas alterações foram causa ou consequência da pancreatite. A frequência do envolvimento hepático em afecções pancreáticas se dá pela tríade, afecção típica da espécie felina. Essa condição é favorecida pela fusão do ducto pancreático principal ao ducto biliar comum antes de desembocar na papila duodenal maior, o que acaba facilitando que infecções ascendam do intestino para o pâncreas e/ou fígado. A partir do momento que um desses órgãos é afetado, os outros se tornam mais vulneráveis a mesma afecção (STEINER, 2004). Assim, gatos que desenvolveram pancreatite podem ter desenvolvido hepatite como consequência ou vice-versa. O envolvimento intestinal esteve presente em 38,4% dos casos, pelas mesmas justificativas apresentadas anteriormente, embora sua frequência seja inferior à hepática. Essa condição remete à necessidade do clínico de investigar os outros órgãos da tríade quando em um deles há o diagnóstico.

O líquido livre abdominal está variavelmente presente em gatos com pancreatite aguda (SIMPSON, 2005). No estudo, 23% (3/13) dos pacientes apresentaram efusão abdominal, porém 2/3 se tratavam de pancreatite crônica, de modo que a presença do fluído também pode ser justificada pelo envolvimento hepático. Quanto às sequelas, observou-se que apenas um caso crônico compreendia formação de pseudocisto peripancreático, produzindo uma grande quantidade de líquido. A formação de pseudocisto está relacionada, frequentemente, a casos em que a pancreatite é recidivante ou a sintomatologia persistente, conferindo a cronicidade da afecção (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2008). Hemorragias e necroses focais em diferentes órgãos foram encontradas, provavelmente associadas ao quadro de pancreatite, já que, durante essa afecção, a liberação de enzimas digestivas leva à degradação dos componentes da estrutura celular. Desse modo, pode haver necrose em diversos tecidos. A necrose da gordura peripancreática ocorre por meio da ação das enzimas lipolíticas (CULLEN; BROWN, 2013). A lipidose, contudo, não foi uma alteração observada com frequência, fato que pode estar relacionado a evidências atuais sobre a importância da nutrição na terapêutica da pancreatite felina, em contradição ao errôneo benefício que, anteriormente, atribuíam ao jejum. Sabe-se que a terapia nutricional traz benefícios, mesmo em casos como a pancreatite, e que previne a lipidose hepática causada pela anorexia prolongada (CANEY, 2013).

Ressalta-se que a maior limitação do presente estudo foi o pequeno número de casos de necropsia encontrados durante o período estabelecido (n=13). Essa limitação dificulta o estabelecimento de conclusões fidedignas, de modo que estudos com tamanhos amostrais maiores se tornam necessários.

## **5 CONCLUSÃO**

De acordo com os resultados encontrados, pode-se concluir que a maioria dos felinos portadores de pancreatite aguda ou crônica apresentam alterações em outros órgãos concomitantemente, o que agrava o quadro clínico e dificulta o diagnóstico definitivo. Assim, a análise do estudo fundamenta o fato de que o diagnóstico clínico da pancreatite em gatos continua desafiador, devido à falta de testes mais sensíveis e à própria complexidade da afecção, complicando a elucidação da real prevalência da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARGENZIO, R. A. Secreções do estômago e das glândulas acessórias. *In*: REECE, W. O. (Ed.). **Fisiologia dos animais domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 25, p. 374-386.
- ARMSTRONG, P. J.; WILLIAMS, D. A. Pancreatitis in cats. **Topics in Companion Animal Medicine**, [S.l.], v. 27, n. 3, p. 140-147, Aug. 2012.
- BARAL, R. M. Digestive system, liver, and abdominal cavity. *In*: LITTLE, S. E. (Ed.). **The cat: clinical medicine and management**. Missouri: Elsevier Saunders, 2012. cap. 23, p. 425-546.
- BARAL, R. M. Sistema digestivo, fígado e cavidade abdominal. *In*: LITTLE, S. E. (Ed.). **O gato: medicina interna**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 23, p. 411-528.
- CANEY, S. M. A. Pancreatitis and diabetes in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 303-317, Mar. 2013.
- CASE, R. M.; ARGENT, B. E. Pancreatic duct cell secretion: control and mechanisms of transport. *In*: GO, V. L. W. *et al.* (Ed.) **The pancreas: biology, pathobiology and disease**. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993. cap. 16, p. 301-350.
- CULLEN, J. M.; BROWN, D. L. Sistema hepatobiliar e pâncreas exócrino. *In*: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. (Ed.) **Bases da patologia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. Cap. 8, p. 407-460.
- DOSSIN, O. Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. **Topics in Companion Animal Medicine**, [S.l.], v. 26, n. 2, p. 86-97, May. 2011.
- ELLENPORT, C. R. Sistema digestivo. *In*: GETTY, R (Ed.). **Anatomia dos animais domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. cap. 51, p. 1445-1464.
- FERRERI, J. A. *et al.* Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996-2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 223, n. 4, p. 469-474, Aug. 2003.
- FOSSUM, T. W. Cirurgia do sistema endócrino. *In*: \_\_\_\_\_. **Cirurgia de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap. 24, p. 489-532.
- FRICK, T. W. *et al.* Hypercalcemia and pancreatic ultrastructure in cats. **The European Journal of Surgery**, [S.l.], v. 158, n. 5, p. 289-294, May. 1992.
- GASKELL, C. J.; GRUFFYDD, T. J. Sistema digestivo. *In*: \_\_\_\_\_.; CHANDLER, E. A.; HILBERY, A. D. R. (Ed.). **Medicina e terapêutica de felinos**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1988. cap. 7, p. 177-196.

HILL, R. C.; VAN WINKLE, T. J. Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat: a retrospective study of 40 cases (1976-1989). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 7, n. 1, p. 25-33, Jan. 1993.

JOHNSTON, K. L. *et al.* Comparison of the bacterial flora of the duodenum in healthy cats and cats with signs of gastrointestinal tract disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 218, n. 1, p. 48-51, Jan. 2001.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema digestivo. *In:* \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_. **Patologia Veterinária**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2000. cap. 23, p. 1063-1130.

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. Órgãos Associados ao Trato Digestivo. *In:* \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_. **Histologia Básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 317-338.

LIDBURY, J. A.; SUCHODOLSKI, J. S. New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 215, p. 87-95, Sep. 2016.

LIEHMANN, L. M. Pancreas. *In:* LANGLEY-HOBBS, S. J.; DEMETRIOU, J. L.; LADLOW, J. F. (Ed.). **Feline soft tissue and general surgery**. Toronto: Saunders, 2013. cap. 33, p. 375-386.

LUDLOW, C. L.; DVM; MS; DACVIM. **Lecture notes: Gastroenterology/nutrition**. Herndon: The district of Columbia Academy of Veterinary Medicine, 2005.

MANSFIELD, C. S.; JONES, B. R. Review of feline pancreatitis part one: the normal feline pancreas, the pathophysiology, classification, prevalence and aetiologies of pancreatitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 3, n. 3, p. 117-124, Set. 2001.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. O pâncreas exócrino. *In:* \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_. **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 40, p. 533-546.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Pâncreas exócrino. *In:* \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 40, p. 579-608.

OPPLIGER, S. *et al.* Agreement of serum feline pancreas-specific lipase and colorimetric lipase assays with pancreatic ultrasonographic findings in cats with suspicion of pancreatitis: 161 cases (2008–2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 244, n. 9, p. 1060-1065, May. 2014.

OPPLIGER, S. *et al.* Agreement of the serum Spec fPL<sup>TM</sup> and 1,2-O-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for the determination of serum lipase in cats with suspicion of pancreatitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 27, n. 5, p. 1077-1082, Sep. 2013.

RADEMACHER, N. *et al.* Contrast-enhanced power and color doppler ultrasonography of the pancreas in healthy and diseased cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 22, n. 6, p. 1310-1316, Nov. 2008.

- RANDALL, D.; BURGGREN, W.; FREENCH, K. Adquirindo energia: ingestão de alimentos, digestão e metabolismo. *In: \_\_\_\_\_*. **Fisiologia animal: mecanismos e adaptações**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 15, p. 582-618.
- REECE, W. O. Digestão e absorção. *In: \_\_\_\_\_*. **Anatomia funcional e fisiologia dos animais domésticos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2014. cap. 11, p. 295-348.
- RINDERKNECHT, H. Pancreatic secretory enzymes. *In: GO, V. L. W. et al. (Ed.) The pancreas: biology, pathobiology and disease*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993. cap. 12, p. 219-252.
- SCHAER, M. Pancreatic disorders. *In: \_\_\_\_\_*. **Clinical medicine of the dog and cat**. 2nd. ed. London: Manson Publishing, 2010. cap. 10, p. 417-437.
- SCHWEIGHAUSER, A. *et al.* Evaluation of endosonography as a new diagnostic tool for feline pancreatitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 6, p. 492-498, Jun. 2009.
- SHERDING, R. S.; BIRCHARD, S. J.; JOHNSON, S. E. Doenças e cirurgia do pâncreas exócrino. *In: BIRCHARD, Stephen J.; SHERDING, R. G. (Ed.) Manual Saunders clínica de pequenos animais*. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 73, p. 839-850.
- SIMPSON, K. W. Doenças do pâncreas. *In: TAMS, T. R. (Ed.) Gastroenterologia de pequenos animais*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. cap. 10, p. 349-364.
- SINGER, M. V. Neurohormonal control of pancreatic enzyme secretion in animals. *In: GO, V. L. W. et al. (Ed.) The pancreas: biology, pathobiology and disease*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993. cap. 21, p. 425-448.
- STEINER, J. M. Pancreatite aguda. *In: NORSWORTHY, G. D. et al. (Ed.) O paciente felino: tópicos essenciais de diagnóstico e tratamento*. 4. ed. São Paulo: Manole, 2004. cap. 105, p. 451-456.
- STEINER, J. M. Pancreatite crônica. *In: NORSWORTHY, G. D. et al. (Ed.) O paciente felino: tópicos essenciais de diagnóstico e tratamento*. 4. ed. São Paulo: Manole, 2004. cap. 106, p. 457-461.
- STOCKHAUS, C. *et al.* Serial serum feline pancreatic lipase immunoreactivity concentrations and prognostic variables in 33 cats with pancreatitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 243, n. 12, p. 1713-1718, Dec. 2013.
- STONEHEWER, J. Fígado e pâncreas. *In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. (Ed.) Clínica e terapêutica em felinos*. 3. ed. São Paulo: Roca, 2006. cap. 17, p. 358-372.
- VYHNAL, K. K. *et al.* *Eurytrema procyonis* and pancreatitis in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 10, n. 4, p. 384-387, Aug. 2008.
- WATSON, P. Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. **Journal of Small Animal Practice**, [S.l.], v. 56, n. 1, p. 3-12, Jan. 2015.

WILLIAMS, D. A. Doença pancreática exócrina. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, cap. 146, p. 1418-1441.

WILLIAMS, D. A. Doenças do pâncreas exócrino. *In*: DUNN, J. K. (Ed.). **Tratado de medicina de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. cap. 38, p. 494-521.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Current concepts in feline pancreatitis. **Topics in Companion Animal Medicine**, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 185-192, Nov. 2008.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. SNAP tests for pancreatitis in dogs and cats: SNAP canine pancreatic lipase and SNAP feline pancreatic lipase. **Topics in Companion Animal Medicine**, [S.l.], v. 31, n. 4, p. 134-139, Dec. 2016.

ZOIA, A.; DRIGO, M. Association between pancreatitis and immune-mediated haemolytic anaemia in cats: a cross-sectional study. **Journal of Comparative Pathology**. [S.l.], v. 156, n. 4, p. 384-388, Apr. 2017.