

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

LAURA FLORES DE SOUZA

**INSULINOMA EM CÃES:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO**

PORTO ALEGRE

2024/1

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

**INSULINOMA EM CÃES:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO**

Autor: Laura Flores de Souza
Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como
requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina
Veterinária
Orientador: Prof. Dr. Alan Gomes Pöppel
Coorientador: José Lucas Xavier Lopes

PORTO ALEGRE

2024/1

CIP - Catalogação na Publicação

Souza, Laura Flores de
INSULINOMA EM CÃES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO
DE CASO / Laura Flores de Souza. -- 2024.
44 f.
Orientador: Alan Gomes Pöppl.

Coorientador: José Lucas Xavier Lopes.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Anatomia e Fisiologia Pancreática. 2. Insulinoma
Canino. 3. Relato de Caso. 4. Discussão. 5.
Considerações finais . I. Gomes Pöppl, Alan, orient.
II. Xavier Lopes, José Lucas, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

NOME DO AUTOR

INSULINOMA EM CÃES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO

Aprovado em ___/___/___

APROVADO POR:

Prof. Dr. Álan Gomes Pöpl

Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Cristiano Gomes
Membro da Comissão

MV. MSc. Taís Bock Nogueira
Membro da Comissão

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram nessa trajetória e continuam me incentivando nos estudos. Sem eles nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais Rosimeri e Aurení, pelo apoio em todos os momentos (na rotina corrida de faculdade, estágios e plantões), pelo amor incondicional e por sempre me incentivarem a buscar o conhecimento ao longo da graduação. Também agradeço a minha irmã gêmea Amanda Flores, que divide a vida comigo desde bebê e agora compartilha a mesma profissão e está sempre ao meu lado, me apoiando. Sou imensamente grata por tê-los ao meu lado.

À Dra. Quênia e equipe da MedVet (especialmente Priscila Debastiani, Jenifer Betat e Mirna), que me acolheram quando eu era estudante do 2º semestre e não tinha experiência. Vocês me ensinaram muito e me acolheram na enchente, vocês são minha segunda casa, obrigada pela paciência e aprendizados. Agradeço também a outros locais que me acolheram como estagiária, como Pet Center Canoas, Setor RuminAção da UFRGS, Serviço de Endocrinologia e Metabologia Veterinária (SEMV) da UFRGS, Setor LacVet da UFRGS, Imaginar, todos foram importantes para o meu crescimento pessoal.

As minhas amigas da faculdade (Bruna Franchini, Larissa Pereira, Jenifer Lima, Luíza Marina, Daniele, Helena e Tainara) obrigada por todos os estudos e momentos compartilhados. Os dias foram mais leves com vocês ao meu lado. Agradeço especialmente à Bruna Franchini e sua pet Sol por sempre me acolherem na sua casa, nos estudos coletivos pré-prova, cafezinhos, almoços no RU e surtos. Obrigada pelo companheirismo.

A minha prima Bruna Prates, companheira, que sempre me incentiva no mundo da leitura, que me inspira na vida, principalmente no mundo acadêmico. Também agradeço a minha tia Alina Souza (que é como uma irmã mais velha), por sempre me incentivar desde pequena no mundo da leitura e estudos. Obrigada por existirem.

Aos meus tios, tia Marga e tio Paulinho, tios companheiros para tudo, companheiros de viagens, que sempre me incentivam a correr atrás dos meus sonhos e que me ajudaram na reconstrução da casa.

As mulheres da minha família materna que servem de inspiração para mim, além da minha mãe, minha avó materna, tia Tati, tia Roner e tia Tania. Todas são exemplos de mulheres fortes e batalhadoras.

Agradeço especialmente a minha melhor amiga do colégio, Mylena Baldissera, e sua família, pois me acolheram com tanto carinho num momento tão difícil em que minha casa ficou alagada nas enchentes que assolaram o estado do Rio Grande do Sul. É uma amizade do colégio para a vida toda. Obrigada por tudo.

Aos animais que cruzaram meu caminho, aprendi um pouco com cada um de vocês. Cada lambida, focinho molhado, patinhas e animais resgatados da enchente. Todos têm um lugarzinho no meu coração. Principalmente, a minha animal de estimação, Bella. Minha primeira cadela, que me ensinou muito, e que trouxe alegria ao meu dia a dia, com suas brincadeiras de bolinha e passeios. Agradeço também à Nica, a primeira cadela que eu perdi o medo. Simon (que carreguei no meu colo enquanto a água da enchente já estava na cintura), Julye Malu, Fiuk e Bike também são muito importantes para mim, eles inspiram-me a seguir nesta profissão.

Por fim, quero expressar minha gratidão ao meu orientador e meu coorientador pelo tempo dedicado me auxiliando neste trabalho. Seus conhecimentos e sabedoria foram muito importantes para a conclusão deste projeto. Muito obrigada.

RESUMO

O insulínoma é uma neoplasia maligna caracterizada por hipersecreção autônoma de insulina, hormônio hipoglicemiante secretado pelas células beta pancreáticas, que resulta em hipoglicemia crônica. É uma condição que não possui predisposição sexual ou racial, acometendo predominantemente animais idosos. Os sinais clínicos são inespecíficos e decorrentes da hipoglicemia e neuroglicopenia, como convulsões, fraqueza generalizada e tremores, o que dificulta seu diagnóstico. O objetivo deste trabalho foi descrever um caso de insulínoma em uma cadela SRD de 13 anos atendida pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS, correlacionando a uma revisão bibliográfica a respeito dos possíveis métodos diagnósticos e protocolos terapêuticos. O relato deste caso aborda o processo diagnóstico que envolveu anamnese detalhada, solicitação de exames de sangue para avaliação de hemograma, perfil bioquímico, realização da relação insulina/glicose frente a um episódio de hipoglicemia, exames de imagem (como ultrassonografia, raio x e tomografia computadorizada), até laparotomia exploratória e avaliação histopatológica do tumor. Referente ao tratamento, indica-se como primeira opção terapêutica a pancreatectomia, mas muitos cães também requerem tratamentos medicamentoso e/ou antineoplásico em algum momento. Neste caso, o fármaco usado foi o fosfato de toceranib (Palladia®), o qual apresenta potenciais efeitos benéficos no tratamento do insulínoma canino. Este relato de caso concluiu que, diante da falta de especificidade dos sinais clínicos, o insulínoma ainda constitui um desafio diagnóstico na medicina veterinária e deve ser considerado como possível doença de base quando há hipoglicemia persistente, manifestações clínicas inespecíficas e na ausência de outras doenças que possam cursar também com quadros de hipoglicemia, especialmente em animais idosos.

Palavras-chave: neoplasia; hipoglicemia; pâncreas.

ABSTRACT

The insulinoma is a malignant neoplasm characterized by autonomous hypersecretion of insulin, a hypoglycemic hormone secreted by pancreatic beta cells, resulting in chronic hypoglycemia. It's a condition that doesn't have sexual or racial predisposition, affecting predominantly elderly animals. Clinical signs are nonspecific and result from hypoglycemia and neuroglycopenia, such as seizures, generalized weakness, and tremors, making diagnosis challenging. The aim of this study was to describe a case of insulinoma in a 13-year-old mongrel bitch attended by the Endocrinology Service of the Veterinary Clinics Hospital of UFRGS, correlating it with a literature review regarding possible diagnostic methods and therapeutic protocols. This case report addresses the diagnostic process, which involved a detailed anamnesis, blood tests for hematological evaluation, biochemical profile, insulin/glucose ratio during a hypoglycemic episode, imaging exams (such as ultrasound, X-ray, and computed tomography), exploratory laparotomy, and histopathological evaluation. Regarding treatment, pancreatectomy is indicated as the first therapeutic option, but many dogs also require antineoplastic treatment at some point. In this described case, the drug used was toceranib phosphate (Palladia®), which has potential beneficial effects in the treatment of canine insulinoma. This case report concluded that, given the lack of specificity in clinical signs, insulinoma still constitutes a diagnostic challenge in veterinary medicine and should be considered as a possible underlying disease when there is persistent hypoglycemia, nonspecific clinical manifestations, and in the absence of other pathologies that may also present with hypoglycemic episodes, especially in elderly animals."

Keywords: neoplasm; hypoglycemia; pancreas.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Suprimento vascular do pâncreas.....	7
Figura 2 – Ilustração da ilhota pancreática.....	8

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estadiamento do insulinoma canino.....	17
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Trifosfato de adenosina
C-kit	Gene Codificante da Proteína Tirosina Quinase Receptora KIT
CSF-1R	Receptor do Fator 1 Estimulante de Colônias
GH	Hormônio do Crescimento
GLUTS	Transportadores de Glicose
GLUT-4	Transportador de Glicose do Tipo 4
HCV	Hospital de Clínicas Veterinárias
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDGFR- α / β	Receptor de Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas- α / β
RET	Gene Reorganizado Durante a Transfecção
SRD	Sem Raça Definida
TC	Tomografia Computadorizada
TKI	Inibidor de Tirosina Quinase
TKR	Receptor de Tirosina Quinase
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VEGFR-2	Receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular-2

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1	ANATOMIA E FISIOLOGIA PANCREÁTICA.....	7
2.2	INSULINOMA	12
2.2.1	Origem e Características Histológicas.....	11
2.2.2	Epidemiologia.....	12
2.2.3	Sinais Clínicos	12
2.2.4	Métodos Diagnósticos.....	14
2.2.5	Diagnóstico Diferencial	18
2.2.6	Tratamento e Prognóstico	20
3	RELATO DE CASO	25
4	DISCUSSÃO.....	30
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
	REFERÊNCIAS	34
	ANEXO A – Exame bioquímico.....	40
	ANEXO B – Mensuração insulina	41
	ANEXO C – Tomografia computadorizada	42
	ANEXO D – Foto da laparotomia exploratória.....	44

1 INTRODUÇÃO

O insulinoma é uma neoplasia maligna originada a partir das células beta pancreáticas, sendo estas as principais responsáveis pela secreção de insulina, principal hormônio hipoglicemiante. É considerado raro na espécie canina e tem como principal característica a secreção autônoma e excessiva de insulina, resultando em quadros crônicos de hipoglicemia. Histologicamente, este tipo de tumor apresenta características malignas, sendo o carcinoma o mais comumente observado. Desta forma, metástases locais e à distância são comuns em pacientes diagnosticados com insulinoma (Feldman; Nelson, 2004; Ettinger; Feldman, 2022).

Os sinais clínicos da doença são muito inespecíficos, uma vez que são decorrentes da hipoglicemia e neuroglicopenia, como convulsões, fraqueza generalizada e tremores, por isso, o diagnóstico da doença se torna difícil, uma vez que os animais frequentemente só são levados para atendimento quando os mecanismos compensatórios são incapazes de realizar a contrarregulação glicêmica. Epidemiologicamente, o insulinoma ocorre principalmente em animais idosos, sendo a idade média dos animais acometidos 10 anos. É uma condição que não possui predisposição sexual ou racial (Buishand, 2022).

O diagnóstico deve ser pautado numa anamnese detalhada, solicitação de exames complementares, como: hemograma, perfil bioquímico, dosagem da concentração de insulina e correlação com as glicemias. O diagnóstico requer a demonstração da ocorrência simultânea de hipoglicemia e insulinemia acima ou dentro do limite superior do intervalo de referência, uma vez que quando há hipoglicemia, a secreção de insulina deveria ser abolida. Também possuem papel importante no diagnóstico da doença os exames de imagem (ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada), a laparotomia exploratória e a avaliação histopatológica do nódulo (Goutal; Brugmann; Ryan, 2012). Na grande maioria das vezes, a pancreatectomia é o método de escolha para o tratamento da doença devido ao seu potencial curativo, mas, muitos cães também podem precisar de terapias adjuntas, como o uso de fármacos anti-neoplásicos, por exemplo (Buishand, 2022).

Diante da falta de especificidade dos sinais clínicos, que dificulta o diagnóstico do insulinoma, objetivou-se com este relato de caso descrever um caso de insulinoma em uma cadela atendida pelo Serviço de Endocrinologia e Metabologia Veterinária (SEMV) no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV-UFRGS), correlacionando os achados da paciente em questão com os achados literários acerca dos métodos diagnósticos e terapêuticos.

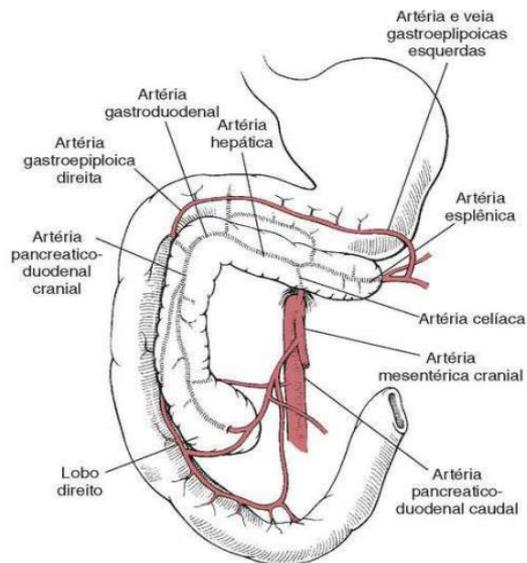
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA PANCREÁTICA

O pâncreas possui formato de “V”, pois consiste em dois longos lobos estreitos, que se unem em um ângulo agudo, caudalmente ao piloro (Getty, 1986). Anatomicamente, ele se localiza no abdome cranial, com o lobo esquerdo posicionado entre o cólon transverso e a curvatura maior do estômago, e o lobo direito localizado próximo ao duodeno proximal (Nelson; Couto, 2015).

Os lobos do pâncreas adquirem suprimento sanguíneo por meio de diferentes vasos. O lobo pancreático esquerdo recebe suprimento sanguíneo por meio dos ramos da artéria esplênica, da artéria hepática comum e gastroduodenal. Já o lobo pancreático direito é vascularizado através dos ramos pancreáticos das artérias pancreaticoduodenal cranial e caudal que se anastomosam na glândula (Fossum, 2014).

Figura 1 – Suprimento vascular do pâncreas



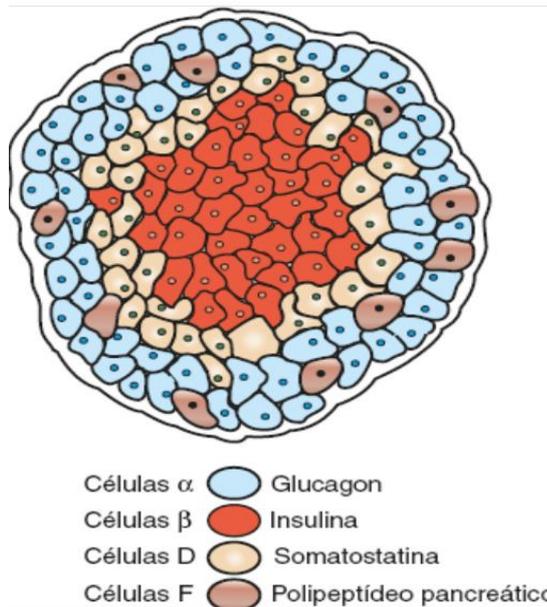
Fonte: FOSSUM, T. W. Cirurgia de Pequenos Animais. 4. ed. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2014.

Fisiologicamente, o pâncreas apresenta funções exócrinas e endócrinas. A porção exócrina do pâncreas, composta principalmente de células acinares, as quais correspondem a

98% da massa pancreática em cães e humanos (Motta *et al.*, 1997), está envolvida com as funções não endócrinas, como a produção de enzimas digestivas, como lipases, proteinases e amilases, que são secretadas nos ductos pancreáticos e fluem para o duodeno, por meio de um ou dois ductos. Estes ductos pancreáticos podem interligarem-se entre si ou com a glândula. Quando não há comunicação entre os dois ductos, o ducto pancreático drena o lobo direito e o ducto pancreático acessório drena o lobo esquerdo (Fossum, 2014).

Já a porção endócrina é organizada em pequenos agrupamentos celulares, chamadas de ilhotas de Langerhans (ilhotas pancreáticas), arranjadas em cordões e aglomerados irregulares de células secretoras de hormônios captados por vasos capilares. Essas ilhotas possuem quatro tipos celulares: beta, alfa, delta, e F ou PP. As células beta produzem insulina, as quais estão em maior número – alcançando 70% delas (Ettinger; Feldman, 2022). As células alfa por sua vez, produzem o glucagon, já as células delta produzem a somatostatina, enquanto as células F ou PP produzem o polipeptídeo pancreático. Apesar destes hormônios citados apresentarem funções distintas, estão todos envolvidos no controle do metabolismo intermediário e principalmente na homeostasia da glicose (Cunningham; Klein, 2008).

Figura 2 – Ilustração da ilhota pancreática



Fonte: KLEIN, Bradley G. Cunningham. Tratado de Fisiologia Veterinária. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

A glicose é um dos principais metabólitos utilizados como fonte energética para os animais, sendo essencial para tecidos glicose-dependentes como rins, medula óssea e o próprio sistema nervoso central (SNC) (Reece, 2017). Assim sendo, este metabólito está muito relacionado com a produção e liberação da insulina, pois as concentrações séricas de glicose controlam a secreção de insulina em um sistema de feedback positivo. Ou seja, concentrações baixas de glicose (valores inferiores a 60 mg/dL) implicam na redução da secreção de insulina. Por outro lado, concentrações elevadas de glicose estimulam as células beta do pâncreas a aumentar a síntese e liberação de insulina no organismo (Cunninghan; Klein, 2008; Reece, 2017).

A insulina é um hormônio anabólico constituído por duas cadeias de polipeptídeos A (com 21 aminoácidos) e B (com 30 aminoácidos) unidas por duas pontes dissulfeto, a qual é produzida pelas células beta do pâncreas endócrino a partir de nutrientes como glicose, aminoácidos e lipídeos. É metabolizada pelo fígado e rins, possuindo meia-vida de cerca de 10 minutos (Cunninghan; Klein, 2008).

A síntese e secreção da insulina apresentam duas fases (fase aguda e fase crônica), iniciando com a formação de um polipeptídeo de pré-pró-insulina no retículo endoplasmático rugoso. A retirada de um fragmento desse peptídeo forma a pró-insulina, a qual é espiralada e possui os fragmentos terminais unidos por pontes dissulfeto. Em seguida, ocorre a transferência da pró-insulina para o complexo de Golgi. No complexo de Golgi, a pró-insulina é processada e embalada em grânulos (que vão conter insulina e peptídeo-C conector). A fase aguda ocorre com a exocitose da insulina pré-formada pelos grânulos de secreção, ou seja, há a liberação inicial e aguda da insulina. Posteriormente, ocorre a fase crônica de secreção, onde há síntese de proteínas e de insulina. Assim sendo, a secreção deste hormônio obedece a uma cinética bifásica em resposta a estímulos adequados (Cunninghan; Klein, 2008; Reece, 2017).

A insulina não só atua como a principal reguladora do metabolismo de carboidratos (como a glicose), mas também exerce efeito no metabolismo de lipídeos e proteínas. O principal efeito da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos é permitir a entrada e utilização da glicose nas células, diminuindo a quantidade de glicose no sangue (função hipoglicemiante). Assim sendo, ela permite o transporte da glicose através da membrana celular nos tecidos sensíveis a esse hormônio, como tecido adiposo e muscular (Cunninghan; Klein, 2008; Reece, 2017). Ela promove a expressão e translocação para membrana plasmática das proteínas transportadoras de glicose, como o transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4), que facilitam a captação de glicose pelo músculo, pelo tecido adiposo e pelas células alfa do pâncreas. Vale salientar que a insulina não é limitante para a captação de glicose pelas células dos tecidos

hepático, cerebral, renal, gastrintestinal, eritrocitário e leucocitário, ou seja, a entrada de glicose nesses tecidos é independente da ação da insulina (Cunninghan; Klein, 2008; Reece 2017).

No metabolismo de lipídios, Reece (2017) salienta que a insulina inibe a lipase hormônio sensível (enzima que catalisa a lipólise de triglicerídeos no tecido adiposo), e estimula a lipogênese no fígado e tecido adiposo. Já no metabolismo de proteínas, esse hormônio aumenta a síntese de proteínas ao diminuir o catabolismo proteico, exercendo efeito anabólico. A insulina reduz a atividade das enzimas hepáticas que participam da gliconeogênese e glicogenólise, e ativa enzimas relacionadas à oxidação de glicose e glicogênese. Assim sendo, este hormônio é o responsável por diminuir as concentrações séricas de glicose, ácidos graxos e aminoácidos ao estimular a conversão intracelular desses compostos em suas formas de armazenamento: glicogênio, triglicerídeos e proteínas (Cunninghan; Klein, 2008).

O principal estímulo para a liberação de insulina consiste em uma elevação da concentração de glicose no sangue, que tipicamente ocorre após a ingestão de uma refeição (Reece, 2017). Outros hormônios, além dos do trato gastrointestinal, são importantes para o controle da secreção de insulina. Um exemplo é o glucagon (liberado pelas células alfa), cuja ação parácrina estimula diretamente a secreção de insulina e cuja ação endócrina exerce ação antagonista à insulina ao elevar a concentração de glicose no sangue, por meio do estímulo à glicogenólise e gliconeogênese hepáticas (Kaneko; Harvey; Bruss, 2008).

Além do aumento do glucagon, a redução nos níveis de glicose sanguínea ocasiona aumento da secreção de catecolaminas (adrenalina principalmente), cortisol, hormônio do crescimento e somatostatina (Ettinger; Feldman, 2022). A adrenalina eleva a produção endógena de glicose ao estimular a glicogenólise e gliconeogênese hepáticas. O cortisol e o hormônio do crescimento aumentam a resistência periférica à insulina (Carpinelli; Prada; Saad, 2018) e induzem gliconeogênese e lipólise. Já a somatostatina (produzida pelas células D) exerce um efeito inibitório na secreção de insulina (Cunninghan; Klein, 2008; Carpinelli; Prada; Saad, 2018).

Logo, a manutenção da euglicemia depende das interações entre insulina e hormônios contrarregulatórios (Carpinelli; Prada; Saad, 2018). Em decorrência disso, em um animal hígido, a relação entre insulina e glicose segue uma relação diretamente proporcional. Assim, quanto maior a glicemia, maiores serão os níveis de insulina e o oposto também é verdadeiro, à medida que a glicemia decai, a secreção de insulina tende a ser abolida, relação esta que está ausente em cães com insulinoma, nos quais mesmo diante de uma hipoglicemia a secreção de insulina continua de forma autônoma (Steiner; Bruyette, 1996; Buishand 2022).

2.2 INSULINOMA

2.2.1 Origem e características histológicas

Tumores no pâncreas (tanto no pâncreas exócrino quanto endócrino) foram descritos em várias espécies, incluindo humanos, cães, gatos e furões (Feldman; Nelson, 2004). O insulinooma canino foi descrito pela primeira vez em 1935 (Slye; Wells, 1935, apud Ettinger; Feldman, 2022). O insulinooma é uma neoplasia que se origina nas células beta das Ilhotas de Langerhans, no pâncreas. Tumores de células beta são as neoplasias endócrinas pancreáticas mais comuns (Ettinger; Feldman, 2022). As células tumorais secretam de forma autônoma e excessiva a insulina, independentemente dos efeitos supressores típicos da hipoglicemia (Feldman; Nelson, 2004; Goutal; Brugmann; Ryan, 2012; Fossum, 2014; Nelson; Couto, 2015; Ettinger; Feldman, 2022).

Quanto à localização, na maioria das vezes, os insulinomas primários localizam-se no ramo pancreático esquerdo ou direito, sendo menos frequente a localização em corpo pancreático (Mehlhaff *et al.*, 1985; Tobin *et al.*, 1999). Apresentam-se frequentemente como tumores nodulares com diâmetro menor que 2,5 cm. Vale ressaltar que a presença de múltiplos tumores primários foi relatada em 4 a 14% dos casos (Mehlhaff *et al.*, 1985; Buishand; Kik; Kirpensteijn, 2010). São tumores de crescimento lento, com característica fortemente delineada e encapsulada, que comprimem o parênquima pancreático adjacente (Fossum, 2014).

Os tumores endócrinos pancreáticos (como os insulinomas) são na maioria das vezes malignos em cães, diferentemente dos humanos, que podem ser benignos (Feldman; Nelson, 2004). Geralmente, os insulinomas são considerados malignos, visto que em 95% dos casos metastizam (Leifer *et al.*, 1986; Caywood *et al.*, 1998). Essas metástases de insulinooma já são visíveis em 40 a 50% dos cães no momento de uma pancreatectomia terapêutica, principalmente nos linfonodos abdominais e/ou fígado (Mehlhaff *et al.*, 1985; Leifer *et al.*, 1986). Assim sendo, pode-se encontrar metástase dos insulinomas nos linfonodos regionais e órgãos abdominais (Nelson; Couto, 2015). Fossum (2014) ratifica isso e adiciona que também podem ocorrer metástases no omento e ocasionalmente podem ser encontrados nódulos nos pulmões.

É observável que a célula beta neoplásica em cães possa eventualmente produzir outros hormônios além da insulina, como glucagon, somatostatina, gastrina, serotonina, hormônio do crescimento (GH) e polipeptídeo pancreático (Hawkins *et al.*, 1987; O'Brien *et al.*, 1987;

Robben *et al.*, 2002). Ademais, Buishand *et al.* (2013) relata que os insulinomas caninos apresentam células anficrinas expressando insulina e lipase pancreática. Mas essa síndrome clínica mista não foi descrita em cães e é rara em humanos.

2.2.2 Epidemiologia

O insulinoma é uma condição incomum em cães e rara em gatos (Ettinger; Feldman, 2022). Não há predisposição racial e sexual, mas de acordo com alguns estudos, cães de raças de porte médio a grande são os mais comumente diagnosticados com insulinomas, como Pastores Alemães, Setters Irlandeses, Boxers, Golden Retrievers, Poodles, Fox Terriers, Collies e Labrador Retrievers. Contudo, também foram relatados casos em raças menores como West Highland White Terriers (Mehlhaff *et al.*, 1985; Leifer; Peterson ; Matus, 1986). A prevalência é maior em idosos, sendo que os cães acometidos com insulinoma têm em média 9,1 anos de idade (intervalo de 2 a 15 anos) quando são diagnosticados com a doença (Mehlhaff *et al.*, 1985; Tobin *et al.*, 1999; Fernandez; Barton; Spotswood, 2009; Buishand, 2022). Contudo, houve um caso recente relatado de insulinoma canino em um cão macho de 2 anos da raça Dachshund (De Oliveira *et al.*, 2022).

2.2.3 Sinais Clínicos

As células beta neoplásicas não respeitam o feedback negativo que deveria ocorrer frente à hipoglicemia (Hanna; Vranic; Zinman, 1987; Buishand, 2022). Em decorrência disso, a glicogenólise e a gliconeogênese são inibidas, acarretando a supressão da produção hepática de glicose. Também há contínua absorção de glicose pelos tecidos musculares e adiposos devido à hiperinsulinemia (Steiner; Bruyette, 1996).

A entrada da glicose nos neurônios do SNC ocorre principalmente por difusão, visto que essas membranas celulares são impermeáveis a moléculas hidrofílicas (como a glicose), necessitando de proteínas transportadoras para transportar glicose através das bicamadas lipídicas para o citosol (Feldman; Nelson, 2004). Diante disso, os principais transportadores de glicose (GLUTs) no SNC são o GLUT 1 e GLUT 3. GLUT 1 é um elemento significativo do sistema vascular cerebral (barreira hematoencefálica) que permite transportar a glicose do plasma para o SNC (Feldman; Nelson, 2004). Uma parte da glicose se difunde por meio da

barreira hematoencefálica e é transportada para os neurônios por outro transportador de glicose de alta afinidade, o GLUT 3. Este é o principal transportador de glicose na superfície neuronal, possui uma elevada afinidade pela glicose, com a função de transportar glicose do líquido cefalorraquidiano para as células neuronais (Feldman; Nelson, 2004). Logo, o GLUT 1 e o GLUT 3 priorizam a glicose disponível (mesmo que em níveis baixos) para o SNC, uma vez que é um dos principais tecidos que dependem da glicose.

A entrada da glicose nos neurônios do SNC não depende da insulina. Contudo, se a hiperinsulinemia acarretar fornecimento insuficiente de glicose para processos oxidativos intracelulares em neurônios, há uma redução nos compostos fosforilados ricos em energia como o trifosfato de adenosina (ATP) nos neurônios, ocasionando alterações celulares como hipóxia, aumento da permeabilidade vascular, vasoespasmo, dilatação vascular, edema, podendo resultar em anóxia e conseqüentemente morte de neurônios (Feldman; Nelson, 2004). Diante disso, os sinais clínicos mais comuns são convulsões, fraqueza generalizada, paresia posterior e colapso (Ryan *et al.*, 2021). Estes são sintomas de neuroglicopenia decorrentes da hipoglicemia induzida pela insulina e concentrações aumentadas de hormônios contrarregulatórios antagonistas da insulina (Feldman; Nelson, 2004). Além disso, tremores musculares, nervosismo e fome podem ocorrer devido à ativação do sistema nervoso autônomo induzida pela hipoglicemia (Steiner; Bruyette, 1996). Segundo Birchard e Sherding (2008), a neoplasia secretora de insulina também pode acarretar neuropatias periféricas, conseqüentemente o cão pode manifestar déficit proprioceptivo, redução de reflexos e atrofia muscular.

A intensidade dos sinais clínicos depende da duração e da intensidade da hipoglicemia (Birchard; Sherding, 2008; Nelson; Couto, 2015). Buishand e Kirpensteijn, (2012) ratificam isso e complementam que o nadir de glicose (menor concentração de glicose do dia) e a taxa de diminuição da concentração de glicose no sangue afetam a gravidade das manifestações clínicas. Os cães com hipoglicemia crônica parecem suportar concentrações reduzidas de glicose no sangue por períodos prolongados, sem manifestar sinais clínicos, e só ocorrem episódios sintomáticos quando há fatores que agravam a hipoglicemia, como o jejum, a excitação, o exercício e a alimentação (Birchard; Sherding, 2008; Nelson; Couto, 2015). Logo, as manifestações clínicas normalmente surgem intermitentemente em situações que ocasionam o aumento da utilização de glicose (Steiner; Bruyette, 1996). É importante ressaltar que se a hipoglicemia for prolongada e grave, a necrose laminar cortical cerebral pode eventualmente desenvolver-se, resultando em coma e morte (Capen; Martin, 1969).

O ganho de peso pode ser percebido em alguns cães, devido aos efeitos anabólicos do excesso de insulina (Birchard; Sherding, 2008; Nelson; Couto, 2015). Este fato entra em contradição com o que usualmente ocorre em pacientes oncológicos que possuem outras neoplasias, pois tendem a ter caquexia/sarcopenia e isso não ocorre no insulinoma. Logo, a elevação do peso no animal acometido pelo insulinoma ocorre pelo efeito anabólico da insulina e a inibição da lipase hormônio sensível, que é uma enzima inibida pela ação da insulina.

Muitos cães com insulinoma podem também serem assintomáticos por períodos que variam (de um dia a três anos), enquanto outros podem apresentar manifestações clínicas evidentes relacionadas à hipoglicemia, o que facilita o diagnóstico (Birchard; Sherding, 2008; Ettinger; Feldman, 2022)

2.2.4 Métodos Diagnósticos

O diagnóstico presuntivo do insulinoma canino se baseia na história clínica e sinais clínicos, combinado com a tríade de Whipple (Whipple; Frantz, 1935; Fossum, 2014; Buishand, 2022). A tríade se baseia na presença de hipoglicemia, a presença dos sinais clínicos relacionados a concentrações subnormais de glicemia e o alívio da sintomatologia clínica depois da alimentação ou administração de glicose (Fernandez; Barton; Spotswood, 2009). A tríade de Whipple se encaixa em todas as causas de hipoglicemia e, portanto não é específica para diagnóstico de insulinoma, sendo necessário avaliar outros diagnósticos diferenciais (Fernandez; Barton; Spotswood, 2009).

Há a possibilidade de ter concentrações de glicose no sangue dentro dos valores de referência, uma vez que as concentrações de glicose no sangue flutuam significativamente ao longo do dia (Mellanby; Herrtage, 2002). Diante disso, pode ser necessário fazer amostras em jejum e repetir os testes para confirmar a hipoglicemia nesses casos (Buishand, 2022). Assim sendo, quando há suspeita de insulinoma, mas o cão não apresenta hipoglicemia, devido ao aumento de catecolaminas durante a hospitalização, por exemplo, pode ser preciso realizar jejum do animal a fim de demonstrar a hipoglicemia. Ademais, nos cães não internados, o jejum também pode ser útil a fim de provocar o decaimento da glicemia para valores abaixo de 60 mg/dL, visto que nessa faixa (abaixo de 60) a secreção de insulina deveria ser abolida, mas nos pacientes com insulinoma isso não ocorre (Fernandez; Barton; Spotswood, 2009). Contudo, deve-se realizar uma monitoração constante desse paciente em jejum, pois os níveis de glicose no sangue diminuem antes que os sinais de hipoglicemia aconteçam, provavelmente

ocasionando sintomas rápidos e graves em cães com insulinoma (Fernandez; Barton; Spotswood, 2009). Ademais, a maior parte dos caninos com insulinomas que são submetidos ao jejum manifestará hipoglicemia dentro de 24 horas (Leifer; Peterson; Matus, 1986).

Quando há suspeita de insulinoma, também pode-se realizar a medição concomitante dos níveis de insulina e glicose sanguínea, visto que o insulinoma necessita da ocorrência simultânea de hipoglicemia e níveis de insulina no sangue dentro ou acima do limite superior do intervalo de referência (2-21 $\mu\text{U/mL}$) para ser confirmado laboratorialmente (Fernandez; Barton; Spotswood, 2009; Buishand; Kirpensteijn, 2012; Buishand, 2022).

Tradicionalmente, outros testes diagnósticos eram usados na avaliação diagnóstica de pacientes com insulinoma canino, como a relação insulina-glicose corrigida, o teste de tolerância à glicose intravenosa e o teste de tolerância ao glucagon. Contudo, esses testes são considerados ultrapassados atualmente, uma vez que falta especificidade e eles podem provocar episódios de hipoglicemia, colocando o animal em risco (Leifer; Peterson; Matus, 1986; Steiner; Bruyette, 1996; Ettinger; Feldman, 2022).

Em cães com insulinomas, investigações laboratoriais de rotina, como hemograma completo, bioquímica sérica e urinálise são muito utilizados para identificar outras anormalidades que possam sugerir diagnósticos diferenciais para hipoglicemias, bem como avaliar a saúde geral do paciente (Steiner; Bruyette, 1996; Ettinger; Feldman, 2022). Em alguns casos de cães com insulinoma foram relatados aumentos leves nos níveis plasmáticos de albumina, fosfatase alcalina, alanina transaminase, ácidos biliares, amilase e lipase, bem como reduções leves nas concentrações de ureia, creatinina e globulina. Contudo, essas anormalidades são inespecíficas para o insulinoma e não possuem valor diagnóstico (Tobin *et al.*, 1999).

Exames de imagem são métodos diagnósticos complementares para o diagnóstico do insulinoma. Atualmente há várias modalidades de exames de imagem na Medicina Veterinária, como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a cintilografia. Diante desse cenário, a ultrassonografia é frequentemente utilizada na rotina clínica veterinária em virtude de sua praticidade. Segundo Nelson e Couto (2015), por meio do exame ultrassonográfico abdominal é possível identificar uma massa na região do pâncreas e pesquisar possíveis metástases em estruturas adjacentes. Diante disso, um nódulo no pâncreas e/ou estruturas adjacentes associado à hipoglicemia pode ser sugestivo de insulinoma.

É observável que os resultados encontrados com esta ferramenta diagnóstica são regularmente interpretados como normais, mesmo que posteriormente sejam encontrados uma massa no pâncreas ou lesões metastáticas na cirurgia. Essa normalidade no exame pode ocorrer

visto que a maioria dos tumores de células β são pequenos e possuem ecogenicidade semelhante ao pâncreas normal adjacente, o que dificulta a sua visualização. Diante dessa situação, encontrar resultados normais na ultrassonografia abdominal não descarta o diagnóstico de neoplasia das células beta (Goutal; Brugmann; Ryan, 2012).

A radiografia torácica praticamente não tem utilidade para o diagnóstico do insulinoma, pois os nódulos metastáticos são identificados mais tardiamente no pulmão (Nelson; Couto, 2015). Logo, radiografias têm valor diagnóstico limitado para o diagnóstico de insulinomas, mas têm um papel importante no estadiamento tumoral (Goutal; Brugmann; Ryan, 2012).

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de imagem considerado padrão ouro para o diagnóstico do insulinoma (Buishand, 2022). As TCs convencionais pré e pós-contraste mostraram ter uma sensibilidade maior para a detecção de insulinomas primários e metástases linfonodais se comparados à ultrassonografia (Robben *et al.*, 2005). A tomografia computadorizada com contraste teve uma sensibilidade mais alta de até 94% (Robben *et al.*, 2005; Buishand, 2022). Vale salientar que, atualmente, técnicas de TC com contraste duplo e triplo foram desenvolvidas, o que permitiu obter imagens de TC de insulinomas caninos durante as fases arterial, portal e venosa tardia após a administração de um agente de contraste intravenoso (Iseri *et al.*, 2007; Mai; Caceres, 2008). Nelson e Couto (2015) ratificam isso, salientando que os tumores de células beta são altamente vasculares se comparados com o pâncreas, possibilitando fazer uma avaliação da fase arterial durante a TC para identificar o tumor e os sítios de metástases, sendo indicada a sua realização antes do procedimento cirúrgico (Nelson; Couto, 2015).

Além disso, embora não muito realizada na rotina clínica, a ressonância magnética foi usada em alguns estudos na detecção dos insulinomas caninos (Walczak *et al.*, 2019). Outro método diagnóstico de imagem relatado foi a cintilografia com receptores de somatostatina. Contudo, essa técnica foi relatada em um pequeno número de cães com insulinoma e foi difícil de obter a localização exata do tumor (Garden; Reubi; Dykes, 2005).

A laparotomia exploratória é outro método diagnóstico para detectar neoplasias primárias e metastáticas (Fossum, 2014; Buishand, 2022). A busca tátil e visual do pâncreas e das estruturas próximas durante o procedimento cirúrgico visa expor os insulinomas primários e as lesões metastáticas mais importantes. Esse método diagnóstico é indicado no momento em que há o diagnóstico confirmado de insulinoma (quando é detectada a hiperinsulinemia frente a uma hipoglicemia) e quando há um nódulo muito pequeno no pâncreas que não foi visibilizado pelos exames de imagem (Buishand, 2022).

Diante de todas essas modalidades diagnósticas, pode ser realizado o estadiamento do insulínoma (Tabela 1) baseado no sistema TNM (T = tumor primário; N = metástases em linfonodos que fazem a drenagem linfática do órgão acometido; M = metástases à distância), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Existem três estágios de insulínomas em cães: T1N0M0, T1N1M0 (estágio clínico II) e T0N0M1, T1N0M1 ou T1N1M1 (estágio clínico III), que estão descritos na Tabela 1 (Owen, 1980; Ettinger; Feldman, 2022). A maioria dos cães apresenta o insulínoma em estágio II ou III, visto que essa neoplasia pode metastatizar (Ettinger; Feldman, 2022). Esse estágio TNM é um significativo fator prognóstico dos insulínomas caninos (Caywood *et al.*, 1988).

Tabela 1 – Estadiamento do insulínoma canino

Estágio	TNM	Descrição
I	T1N0M0	Insulínoma presente no pâncreas, linfonodos negativos, sem metástase distante
II	T1N1M0	Insulínoma presente no pâncreas, linfonodos positivos, sem metástase distante
III	T0N0M1	Sem evidência de insulínoma primário, linfonodos negativos, com metástase distante
III	T1N0M1	Insulínoma presente no pâncreas, linfonodos negativos, com metástase distante
III	T1N1M1	Insulínoma presente no pâncreas, linfonodos positivos, com metástase distante

Fonte: A autora, adaptado de BUIHAND, F. O. Current trends in diagnosis, treatment and prognosis of canine insulínoma. *Veterinary sciences*, v. 9, n. 10, p. 540, 2022.

Em suma, os sinais da doença são muito inespecíficos, uma vez que são decorrentes da hipoglicemia e neuroglicopenia, como convulsões, fraqueza, generalizada e tremores, dificultando o diagnóstico da doença. Assim sendo, é importante estabelecer os possíveis diagnósticos diferenciais acerca dessa doença. Ademais, muitos animais frequentemente só são levados para atendimento quando os mecanismos compensatórios são incapazes de contrarregular a hipoglicemia. Conforme Ettinger e Feldman (2022), a identificação desta patologia pode ser desafiadora devido a sinais clínicos intermitentes e não específicos, anormalidades laboratoriais ou achados de imagem. Um parecer presumível do insulínoma pode ser obtido documentando hipoglicemia e concentrações séricas de insulina dentro ou acima dos intervalos de referência. O diagnóstico final é comprovado por histologia (Goutal; Brugmann; Ryan, 2012).

2.2.5 Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais para hipoglicemia podem ser separados em: 1) associados à elevada secreção de insulina ou fatores semelhantes à insulina, 2) ocasionados pelo consumo exagerado de glicose, ou 3) redução da produção da glicose. Tumores extrapancreáticos (como carcinoma hepatocelular, leiomiossarcoma, carcinoma mamário metastático e linfoma), e hiperplasia de células beta são exemplos de fatores que secretam insulina ou fatores semelhantes ao hormônio em excesso. Já o hipoadrenocorticismo, hipopituitarismo, insuficiência hepática, deficiência de GH e as doenças de armazenamento de glicogênio são fatores que podem diminuir a produção de glicose. Ademais, neonatos e raças toys podem possuir distúrbios na produção de glicose (Buishand, 2022; Ettinger; Feldman, 2022).

Jejum, desnutrição e prenhez também podem ocasionar a redução da glicemia. A sepse, o exercício extremo (principalmente em cães de caça) podem estar relacionados com o excesso de consumo da glicose. Além disso, alguns fármacos podem induzir hipoglicemia, como hipoglicemiantes orais (sulfonilureias e inibidores de transportadores de sódio-glicose tipo-2) e insulina. Pode ocorrer ainda a hipoglicemia fictícia, a qual ocorre quando o animal apresenta policitemia grave ou leucocitose ou quando as hemácias não são imediatamente separadas do soro (Ettinger; Feldman, 2022). Caywood *et al.* (1998) ratificou isso e adicionou o shunt portossistêmico como exemplo de diagnóstico diferencial. Portanto, como a maioria dos cães acometidos são idosos, é importante obter diagnósticos diferenciais além do insulinoma.

Vale ressaltar que no insulinoma, não há abolição da secreção de insulina apesar da hipoglicemia, um fenômeno que deve estar preservado nas demais doenças consideradas como diagnóstico diferencial para insulinomas (Fernandez; Barton; Spotswood, 2009; Buishand; Kirpensteijn, 2012; Buishand, 2022). Logo, realizar a mensuração da insulina concomitantemente com a glicose sanguínea auxilia no diagnóstico do insulinoma (Nelson; Couto, 2015). Por exemplo, em um paciente com sepse, hipoglicemia neonatal, não se costuma realizar frequentemente, na rotina clínica, a mensuração da insulina para diferenciar do insulinoma, mas, se fizesse, esta estaria reduzida, visto que nestas doenças, há um eixo ativo entre glicose/insulina, o que não ocorre no insulinoma (Nelson; Couto, 2015).

2.2.6 Tratamento e Prognóstico

Em geral, a abordagem terapêutica mais escolhida para insulinosas é o tratamento cirúrgico (Owen, 1980; Tobin *et al.*, 1999; Buishand, 2022), porque resulta nos melhores tempos de sobrevivência, mas muitos cães também requerem tratamento médico em algum momento (Tobin *et al.*, 1999; Buishand, 2022). Diante desse cenário, o procedimento cirúrgico que é realizado é a pancreatectomia, que consiste na remoção total ou parcial do pâncreas (Fossum, 2014). Relata-se que cães submetidos à excisão cirúrgica da doença macroscópica têm tempos de sobrevida variando entre 258 e 785 dias (Sheppard-Olivares *et al.*, 2022).

Durante o procedimento cirúrgico, o pâncreas deve ser avaliado em toda sua extensão para verificar a localização do insulino. Se essa neoplasia estiver no corpo pancreático ou próximo a ele, o insulino pode ser excisado por uma enucleação local. Se essa neoplasia estiver no membro pancreático direito ou esquerdo, o insulino pode ser excisado por pancreatectomia parcial (Steiner; Bruyette, 1996). Mesmo havendo debates acerca do benefício da cirurgia para doença em estágio avançado, a pancreatectomia parcial ainda é o tratamento de escolha (Caywood *et al.*, 1988; Tobin *et al.*, 1999; Polton *et al.*, 2007; Goutal; Brugmann; Ryan, 2012; Del Busto *et al.*, 2020; Cleland, Morton, Delisser, 2021).

Uma inovação recente na técnica cirúrgica para remover insulinosas em cães é o emprego da laparoscopia. Para cães com tumores localizados nos terços distais do pâncreas, uma pancreatectomia parcial por laparoscopia pode ser realizada. A escolha entre a abordagem ventral ou lateral dependerá da localização exata do insulino. Em alguns casos, é possível acessar e remover metástases linfonodais abdominais por laparoscopia. No entanto, essa técnica não é recomendada quando as metástases desses tumores estão muito avançadas nos linfonodos ou no fígado (Mcclaran *et al.*, 2017).

Durante o procedimento cirúrgico, deve-se administrar dextrose de maneira contínua enquanto os cães estiverem sob anestesia e deve-se monitorar os níveis de glicose no sangue (Buishand; Kirpensteijn, 2012). Essa infusão contínua deve ser uma solução eletrolítica balanceada contendo 2,5-5,0% de dextrose, visto que este é um tumor autônomo e mesmo que não respeite a retroalimentação negativa frente a hipoglicemia, se exposto a altas concentrações de glicose responde secretando insulina de forma exagerada, podendo causar hipoglicemia rebote (Buishand, 2022).

Enquanto o procedimento cirúrgico está em andamento e quando o tumor está sendo manuseado, pode ocorrer um aumento na produção de insulina, gerando também a possibilidade

da hipoglicemia rebote. Após a remoção do tumor principal, a administração contínua de dextrose normalmente é interrompida, porque a normalização dos níveis de glicose costuma ser alcançada em questão de minutos, ou pode ocorrer hiperglicemia como resultado (Buishand; Kirpensteijn, 2012).

Um ponto importante a ressaltar é que a cirurgia por si só não é provável de resultar na cura, visto que a maioria dos cães aparentam ter micrometástases no momento do diagnóstico, e a progressão da doença frequentemente restringe a longevidade. Ademais, em certos casos, a cirurgia pode não ser viável devido à localização e/ou extensão da doença, à incapacidade de localizar lesões e/ou à preferência do tutor (Sheppard-Olivares *et al.*, 2022).

Deve-se atentar para as possíveis complicações pós-operatórias, como a pancreatite aguda, a hipoglicemia persistente, a hiperglicemia transitória e o diabetes mellitus persistente. A pancreatite aguda é um problema que se deve considerar após a cirurgia no pâncreas, e foi observada em 10% dos cães submetidos à ressecção de um insulinoma (Del Busto *et al.*, 2020). Foi observado persistência de hipoglicemia em até 23% dos cães após a cirurgia, o que é um sinal preocupante, já que sugere a presença de células de insulinoma remanescentes no paciente (indicando a possibilidade de metástases ou nódulos que não foram removidos) e indicam prognóstico desfavorável (Del Busto *et al.*, 2020; Cleland; Morton; Delisser, 2021).

Ademais, Del Busto *et al.* (2020) percebeu que 33% dos cães apresentaram hiperglicemia após a remoção de seus insulinomas, e desse total, 19% desenvolveram diabetes mellitus. Assim sendo, no caso de ser realizada a pancreatectomia e houver normoglicemia ou hiperglicemia no pós-operatório, a correção da hipoglicemia é indicativa de que a cirurgia foi bem sucedida. A hiperglicemia após a cirurgia costuma ser temporária, até que as células beta restantes voltem a funcionar adequadamente. No entanto, em alguns casos os cães podem desenvolver diabetes mellitus, sobretudo quando uma grande parte do pâncreas foi removida. Geralmente esse diabetes mellitus é transitório, a não ser que tenha sido realizada uma pancreatectomia total, nesses casos o paciente poderá desenvolver diabetes mellitus crônico além de insuficiência pancreática exócrina (Del Busto *et al.*, 2020).

Referente ao tratamento medicamentoso, este divide-se em tratamento emergencial da hipoglicemia e o manejo à longo prazo. Diante disso, uma crise hipoglicêmica aguda em cães precisa ser tratada o mais rápido possível, visto que pode ocasionar convulsões súbitas e graves e o risco de causar danos cerebrais irreversíveis será menor quanto menor for a duração da hipoglicemia (Shimada *et al.*, 2000). Em animais que apresentem manifestações clínicas de hipoglicemia, primeiramente, necessita-se administrar 1 mL/kg de glicose a 20% ao longo de 5 a 10 minutos, de maneira lenta, por via intravenosa (Goutal; Brugmann; Ryan, 2012; Rijnberk;

Kooistra, 2010). Após a estabilização do paciente, deve-se ofertar uma pequena refeição e o tratamento médico de longo prazo deve ser começado (Buishand, 2022). Diante desse cenário, os insulinomas são tumores reativos, funcionais e produtores de hormônios, e altas infusões de glicose ou bolus de glicose podem precipitar a liberação de insulina, visto que as células tumorais do insulinoma acabam sendo superestimuladas para liberar mais insulina, resultando em flutuações perigosas nas concentrações de glicose no sangue, o que pode ocasionar a “hipoglicemia de rebote” (Feldman; Nelson, 2004; Fossum, 2007). Assim sendo, pode ser recomendada a não realização de bolus de glicose devido ao comportamento autônomo do insulinoma em secretar mais insulina frente ao bolus. Por isso, dependendo da glicemia, pode-se optar por dar uma refeição adequada em vez do bolus. Além disso, muitas hipoglicemias documentadas laboratorialmente são assintomáticas (hipoglicemia inconsciente), não havendo sinais urgentes, não necessitando da realização do bolus, apenas da alimentação (Feldman; Nelson, 2004).

É observável que, no caso de convulsões intratáveis, necessita-se fornecer uma infusão contínua de glicose a 2,5–5%, a uma taxa de 3–4 mL/kg/h. Posteriormente, pode-se adicionar a dexametasona aos fluidos intravenosos, na dose de 0,5–1 mg/kg, a cada 12–24 horas. Ademais, pode-se administrar um bolus de glucagon de 50 ng/kg, seguido por uma infusão contínua iniciando com 5–10 ng/kg/min (Rijnberk; Kooistra, 2010; Goutal; Brugmann; Ryan, 2012). Se mesmo após a estabilização da glicemia, o cão continuar convulsionando, pode-se fornecer diazepam 1 mg/kg, via intravenosa. O propofol (2–6 mg/kg) pode ser administrado também. Enfim, se nada funcionar, pode-se anestésiar o cão com pentobarbital por 4–8 horas, enquanto continua-se com o tratamento descrito, e deve-se levar em consideração a ressecção cirúrgica urgente do insulinoma (Rijnberk; Kooistra, 2010).

Referente ao tratamento a longo prazo, os cães devem receber cuidados na alimentação. Sendo assim, cães que apresentam insulinoma precisam ser alimentados com quatro a seis pequenas refeições por dia (refeições pequenas e frequentes), com uma dieta que contenha altos níveis de proteínas, gorduras e carboidratos complexos. A dieta não deve conter altos teores de carboidratos simples, a fim de diminuir a hiperglicemia pós-prandial, evitando estimular a liberação de insulina tumoral (Goutal; Brugmann; Ryan, 2012; Alonso-Miguel *et al.*, 2021). Como exemplo, pode-se ofertar rações para o manejo de pacientes diabéticos, uma vez que essas possuem mais carboidratos complexos e possuem baixo índice glicêmico, em virtude de possuírem alto teor de fibras insolúveis, o que melhora o controle glicêmico do paciente (Kimmel *et al.*, 2000).

O exercício precisa restringir-se a passeios curtos com coleira a fim de impedir que ocorra a hipoglicemia clínica (Capen; Marti, 1969; Alonso-Miguel *et al.*, 2021). Caso os sinais clínicos persistam mesmo com uma alimentação frequente e com a restrição de atividade física, é recomendado o início do uso de medicamentos (Buishand, 2022). Assim sendo, o manejo terapêutico inclui modificações no estilo de vida e na dieta do animal (Sheppard-Olivares *et al.*, 2022). Referente ao tratamento medicamentoso a longo prazo, há várias possibilidades de fármacos que podem ser utilizados, como octreotida, estreptozotocina, diazóxido, glicocorticoides (como prednisolona), glucagon e fosfato de toceranib.

A octreotida (um análogo de somatostatina) e estreptozocina (um composto de nitrosureia) foram descritas como medidas terapêuticas para insulinomas caninos (Moore *et al.*, 2002; Robben *et al.*, 2002; Robben *et al.*, 2006). A octreotida pode ajudar a controlar a hipoglicemia reduzindo a síntese e secreção de insulina (Nelson, 2015). Esse fármaco causa aumento nos níveis de glicose ao impedir a liberação de insulina e hormônio do crescimento, embora seu efeito supressor seja de curta duração (Flesner *et al.*, 2019). Vale salientar que existe uma versão de longo prazo do octreotida, o Sandostatin® (LAR), mas há poucos estudos do seu uso em pacientes com insulinoma (Wang *et al.*, 2016) além de dificuldades de acesso e custo limitante.

A estreptozocina é um agente quimioterápico comprovadamente ativo contra insulinoma, nos cães com doença metastática disseminada presente no momento do diagnóstico ou que sofrem recorrência de hipoglicemia após a cirurgia, indicando a presença de micrometástases (Nelson, 2015). Ademais, Flesner *et al.* (2019) acrescenta que a estreptozocina é um quimioterápico nefrotóxico e citotóxico que destrói principalmente as células beta, fazendo com que o animal possa desenvolver diabetes, pois suas células beta foram destruídas. Logo, estreptozocina é considerada ultrapassada em virtude do alto potencial de causar efeitos adversos e de possuir eficácia questionável (Moore *et al.*, 2002; Northrup *et al.*, 2013; Sheppard-Olivares *et al.*, 2022).

Um fármaco muito usado para tratar a hipoglicemia provocada pelo insulinoma é o diazóxido. Ele atua bloqueando a liberação de insulina pelo pâncreas, promovendo a gliconeogênese no fígado, que consiste na síntese de glicose a partir de substratos não glicídicos, como aminoácidos e lactato. Ademais, ele inibe a absorção de glicose pelos tecidos e promove a glicogenólise no músculo esquelético (Leifer; Peterson; Matus, 1986; Caywood *et al.*, 1988; Tobin *et al.*, 1999). A dose de começo recomendada é de 5 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia, com a possibilidade de ser aumentada até 30 mg/kg (Steiner; Bruyette, 1996). Podem ocorrer efeitos colaterais como anorexia, vômitos e ptialismo, mas estes são raros e

podem ser impedidos administrando o diazóxido com as refeições. Cães que possuam insuficiência hepática, renal ou cardíaca têm contraindicação de uso desta medicação (Steiner; Bruyette, 1996; Elie; Zerbe, 1995).

O tratamento a longo prazo com o diazóxido pode tornar-se caro e pode não ser tão fácil encontrá-lo no mercado (Flesner *et al.*, 2019). Diante disso, uma alternativa muito empregada são os glicocorticoides. Esses fármacos exercem função oposta à insulina ao estimularem gliconeogênese hepática e glicogenólise (Rijnberk; Kooistra, 2010). A dose indicada para começar é de 0,25 mg/kg, por via oral, uma a duas vezes ao dia, podendo ser aumentada até 2,0–3,0 mg/kg nos casos refratários. Contudo, doses maiores que 1,1 mg/kg podem suprimir o sistema imunológico (Steiner; Bruyette, 1996) e seu uso prolongado pode ocasionar síndrome de Cushing iatrogênica (Elie; Zebre, 1995; Flesner *et al.*, 2019). Desta forma, quanto menor a dose efetiva de glicocorticoide em uso para manter o paciente livre de sinais clínicos, melhor o prognóstico a médio e longo prazo em relação aos efeitos adversos dos glicocorticoides.

O glucagon é outro fármaco que pode ser usado para tratar a hipoglicemia aguda, pois é um hormônio antagonista da insulina que causa aumento da glicose no sangue (Fischer, Smith, Harkin, 2000). Conforme Harris, Weatherton e Bloch (2020), a euglicemia foi alcançada em menos de 1 hora após o início da infusão contínua de glucagon. Pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea. Contudo, há alguns efeitos colaterais descritos como diarreia, ataxia e taquipneia. O estudo de Harris, Weatherton e Bloch (2020) mostrou que uma infusão contínua de glucagon em taxas menores foi necessária para manter a euglicemia do cão com insulinoma, evitando a hiperglicemia refratária causada por doses altas de infusão contínua de glucagon.

Atualmente, o fosfato de toceranib (Palladia®; Zoetis Animal Health, Madison, NJ, EUA) tem sido descrito em alguns estudos como uma possibilidade de tratamento para o insulinoma canino (Flesner *et al.*, 2019; Alonso-Miguel *et al.*, 2021; Sheppard-Olivares *et al.*, 2022). O fosfato de toceranib é um medicamento administrado por via oral que atua como inibidor de receptores tirosina quinase. Esses inibidores de tirosina quinase (TKI) bloqueiam a ativação dos receptores tirosina quinases (TKR), que são receptores de superfície celular para muitas moléculas sinalizadoras. Assim sendo, os TKI podem ter atividades antitumorais e antiangiogênicas e estão sendo cada vez mais usados no tratamento de neoplasias em humanos e animais (London, 2014). Toceranib tem como alvo os receptores de fator de crescimento endotelial vascular-2 (VEGFR-2), receptores de fator de crescimento derivado de plaquetas- α / β (PDGFR- α / β), c-kit, CSF-1R e RET, que são descritos como envolvidos no desenvolvimento de tumores de células das ilhotas pancreáticas humanas, como insulinomas (Gartner *et al.*, 2005; Pyonteck *et al.*, 2012). O fosfato de toceranib (Palladia®) é usado para tratar doença de

mastócitos, que são células que compõem o sistema imune. Este fármaco é usado no tratamento principalmente de mastocitomas em cães, principalmente no tratamento de mastocitomas cutâneos caninos recorrentes de grau II (grau intermédio) ou III. Ademais, foram registradas respostas clínicas ao toceranib em cães afetados por diversos tipos de tumores sólidos, abrangendo alguns com histologia neuroendócrina (Flesner *et al.*, 2019; Sheppard-Olivares *et al.*, 2022).

A maior parte dos cães diagnosticados com insulinoma usando toceranib se beneficiou clinicamente (Sheppard-Olivares *et al.*, 2022), uma vez que a utilização de toceranib combinada com o tratamento paliativo em cães com suspeita de insulinoma metastático ou recorrente foi adequadamente tolerado e ocasionou o aumento do tempo de sobrevivência. Dentre os efeitos colaterais deste fármaco, a diarreia foi a mais comum em cães (Alonso-Miguel *et al.*, 2021).

Conforme Polton *et al.* (2007), a associação de terapia médica com terapia cirúrgica ocasiona um prognóstico significativamente melhor se comparado com o tratamento com medicamentos isoladamente. Flesner *et al.* (2019) complementa essa ideia ao afirmar que o tratamento de insulinoma somente medicamentoso está relacionado a uma sobrevida global mais curta, enquanto cães tratados com pancreatectomia parcial possuem sobrevida mais longa. No caso de recorrência do insulinoma após a cirurgia, há uma melhoria no prognóstico dos pacientes quando o tratamento médico para amenizar os sintomas clínicos da hipoglicemia é começado (Polton *et al.*, 2007).

Relativo ao prognóstico, as perspectivas para cães com insulinomas são desfavoráveis, pois a hipoglicemia clínica é frequentemente recorrente devido à metástase ou ao crescimento do tumor (Polton *et al.*, 2007; Buishand, 2022). Conforme Buishand, Kik e Kirpensteijn (2010), a existência de metástases à distância resulta em um tempo de sobrevivência reduzido quando comparado à presença de doença localizada ou regionalizada. Assim sendo, o prognóstico do insulinoma canino varia de acordo com a fase clínica da doença. Na fase I (tumor localizado no pâncreas), a cirurgia tem o melhor resultado - 50% dos cães ficam livres da doença. Já os cães na fase III (com metástases distantes e possível comprometimento dos gânglios linfáticos) têm uma sobrevida consideravelmente mais curta, com uma mediana de aproximadamente 6 meses. (Flesner *et al.*, 2019). Logo, nos cães que não apresentam metástases, ou em que a presença de metástases distantes não é significativa no momento do diagnóstico, a cirurgia é a terapia recomendada, pois a redução dos tumores está diretamente associada a um aumento significativo no tempo de sobrevida global (Tobin *et al.*, 1999).

3 RELATO DE CASO

O canino do presente relato era proveniente do município de Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil e foi atendido pelo Serviço de Endocrinologia e Metabologia Veterinária do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS (HCV-UFRGS), no dia 18 de agosto de 2023. O animal era fêmea, castrada, sem raça definida (SRD), apresentava 13 anos e 8 meses, 11,3 kg de massa corporal. A paciente apresentava histórico pregresso de ser um animal errante e havia sido adotada pela tutora em 2022.

Na consulta na UFRGS, na anamnese, a tutora relatou que o animal tinha esporadicamente tremores, apatia, fraqueza, desorientação, episódios de redução do nível de consciência, periúria e vômitos esporádicos. Estes sinais haviam iniciado há aproximadamente dois meses antes da consulta veterinária na UFRGS. Foi mencionado que a paciente “só queria ficar deitada, não queria mais passear e que estava mais quieta”. As crises ocorriam diariamente, depois foram ficando mais espaçadas, e no dia da consulta, a tutora disse que as crises estavam mais esporádicas. Diante disso, o animal foi levado para um atendimento anterior em clínica particular, na qual foi aferida a glicemia, com resultado de 26mg/dL, estando abaixo do valor de referência para a espécie (60-110mg/dL), indicando uma hipoglicemia. A tutora tinha sido orientada a mudar a ração e dar mel quando o animal estivesse fraco, a qual relatou que após a administração de mel o animal rapidamente melhorava. Posteriormente, foi indicado que ela levasse a uma consulta com um serviço de endocrinologia.

No serviço de endocrinologia da UFRGS, a tutora comentou que o animal vivia em domicílio com acesso à rua. Ela reportou normofagia e que a dieta consistia de alimento comercial seco 5 vezes ao dia associado a sachê de alimento úmido. Também fora relatada normodipsia, normúria e normoquesia. As vacinas estavam atrasadas, mas anti-helmíntico estava atualizado, e o peso vinha se mantendo estável conforme a tutora. Além disso, a paciente não usava outras medicações e o único procedimento cirúrgico que havia realizado foi a castração em virtude de uma piometra no ano de 2022.

Referente ao comportamento, a tutora relatou que a paciente sempre foi ativa, realizava caminhadas mais de uma vez por semana. Não apresentava dificuldades de locomoção (conseguia subir em sofás, escadas e ultrapassar obstáculos). Contudo, eventualmente ficava ofegante ao ir para consultas ou entrar no carro. Segundo a tutora, fazia um tempo que o animal estava mais quieto, só correndo e brincando quando era estimulado e com episódios de vômitos ocasionais.

Na consulta veterinária no HCV-UFRGS, a paciente chegou apática, com estado mental deprimido e apresentou hipoglicemia de 30 mg/dL no consultório. Além disso, durante o exame físico constatou-se esclerose lenticular no olho esquerdo, doença periodontal importante e abdominalgia. Não foram documentadas outras anormalidades ao exame físico. A paciente pesou 11,3kg; com um escore de condição corporal de sobrepeso (7/9 pontos) e ausência de perda de massa muscular (índice de massa muscular de 3/3). Logo, os sinais clínicos observados na consulta veterinária no HCV-UFRGS foram apatia, fraqueza e hipoglicemia.

Assim sendo, com base nas informações coletadas no histórico e exame clínico da paciente, percebe-se que a paciente apresentava crises convulsivas em casa decorrentes da hipoglicemia persistente, suspeitando-se de insulinoma. O médico veterinário solicitou que fossem realizados exames de sangue (hemograma e exames bioquímicos, como dosagem de sódio e potássio, ALT-alanina amino transferase e FA-fosfatase alcalina), ultrassonografia abdominal e mensuração sérica de insulina e glicose na mesma amostra para a realização de correlação dos valores encontrados a fim de descartar outros diagnósticos diferenciais, como hipoadrenocorticismo. Foi recomendado inicialmente oferecer ração diabética premium, 5 a 6 vezes ao dia, enquanto aguardava-se o resultado dos exames solicitados.

Como resultados dos exames (ANEXOS A e B), confirmou-se hiperinsulinemia (213 UI/mL, valor de referência = 6 a 32 UI/mL) na presença de hipoglicemia (28 mg/dL, valor de referência 65-118 mg/dL) sugerindo que um insulinoma era muito provável.

Na ultrassonografia abdominal, foram evidenciadas alterações no pâncreas e em topografia de linfonodo jejunal. O pâncreas apresentou dimensões aumentadas em lobo esquerdo e em corpo pancreático. Observou-se contornos discretamente irregulares em região de corpo pancreático apesar da ecogenicidade do pâncreas estar preservada. Em topografia de linfonodo jejunal, foi visibilizada uma estrutura ovalada, de contornos irregulares e parênquima heterogêneo. Durante a avaliação dessa estrutura acima citada, o animal apresentava sinais de algia abdominal, não havendo tais sinais durante o resto do exame abdominal.

Sugeriu-se que fosse realizada uma tomografia computadorizada a fim de investigar se poderia haver micronódulos que não tivessem sido visualizados na ultrassonografia abdominal. Além disso, como a paciente era idosa, foi solicitado ecocardiograma, mas não houve alterações significativas neste exame.

Na tomografia computadorizada (ANEXO C), foi encontrada uma estrutura ovalada, em abdome mesogástrico, localizando-se levemente à direita, com íntimo contato com íleo terminal, próximo à junção ileocólica, de densidade de tecidos moles, captação homogênea do meio de contraste, com contornos regulares, medindo cerca de 3,9 x 2,2 x 2,1 cm (comprimento

x altura x largura). Não foram evidenciadas formações estruturadas em pâncreas, sugerindo linfonodomegalia jejunal (reacional/ neoplásica). Devido a possibilidade de se tratar de um insulinoma ectópico (Kim *et al.*, 2023), planejou-se a realização da biópsia deste nódulo.

Após resultados dos exames, foi recomendado realização do tratamento cirúrgico, mas devido a restrições financeiras dos tutores, não foi realizado naquele momento. Então, foi recomendado tratamento medicamentoso com glicocorticoide prednisolona em suspensão, uso oral, na dose 0,3mg/kg, SID (a cada 24 horas) e oferta de ração diabética fracionada em pequenas porções ao longo do dia. Assim sendo, a tutora realizou esse tratamento em casa. Contudo, dois meses após a primeira consulta, o animal precisou ser internado, pois apresentou vômitos em casa e o tratamento sintomático com antiemético não se mostrou eficaz. O animal chegou ao HCV UFRGS prostrado, com crise hipoglicêmica, hipotérmico, bradicárdico, com pulso fraco e hipotenso.

Foram realizados exames complementares de sangue (hemograma, bioquímicos e hemogasometria) e ultrassonografia abdominal, que juntamente às manifestações clínicas foram sugestivos de pancreatite aguda. Assim sendo, o animal precisou ser internado para estabilização, sendo fornecida terapia de suporte. Foi realizada a monitoração constante da glicemia da paciente, visto que ela apresentava crises de hipoglicemia recorrentes.

No hemograma, foi evidenciada leucocitose e linfopenia ao passo que nos exames bioquímicos foram observadas elevação da atividade das enzimas ALT (alanina amino transferase) e FA (fosfatase alcalina), além de azotemia. Já no exame ultrassonográfico, o pâncreas estava parcialmente caracterizado, apresentando dimensões e ecogenicidade diminuídas e parênquima discretamente heterogêneo. Havia aumento de ecogenicidade do mesentério adjacente (reatividade) e ínfima quantidade de líquido livre anecogênico adjacente ao pâncreas, não documentado em nova ultrassonografia realizada no dia seguinte.

Após estabilização da paciente, ela recebeu alta hospitalar. Em uma posterior reavaliação na data de 22 de novembro de 2023, a paciente apresentou 9.1kg de massa corporal e os tutores autorizaram a cirurgia e foram realizados exames pré-operatórios, como hemograma e bioquímicos, ultrassonografia abdominal e radiografia torácica. Nestes exames, foram observados uma leve anemia, leucocitose e aumento de FA. Embora a paciente apresentasse insulinoma, a glicose estava dentro da normalidade.

Posteriormente, no dia 23 de novembro foi realizado o procedimento cirúrgico (ANEXO D). O animal foi submetido a anestesia geral inalatória e foi realizada uma laparotomia exploratória a fim de biopsiar a massa em linfonodo jejunal / pâncreas. A biópsia foi realizada com punch no linfonodo jejunal. A paciente apresentou uma massa bilobar com >3 cm em

topografia de linfonodos jejunais (tendo envolvimento com a artéria mesentérica cranial). O pâncreas estava extremamente firme e atrofiado, não sendo possível delimitar a nodulação. Se caracterizou por ser uma lesão tumoral, de superfície regular a arredondada, consistência friável e mole e infiltrado no tecido periférico. Diante disso, a amostra retirada por punch foi enviada para histopatologia para obter o diagnóstico definitivo. Além disso, além da retirada da massa, foi realizado o procedimento de colocação de sonda esofágica na paciente a fim de facilitar a alimentação no pós-operatório.

Na histopatologia, foram recebidos dois fragmentos da amostra de linfonodo jejunal, o maior medindo 0,4 x 0,3 x 0,2 cm e o menor medindo 0,4 x 0,2 x 0,2 cm, ambos de consistência firme e coloração heterogênea com áreas castanhas na macroscopia. Na descrição histológica, foi observada proliferação neoplásica de células neuroendócrinas, arranjada em pacotes e sustentadas por moderado estroma fibrovascular. As células eram poligonais, com citoplasma moderado, de bordos indistintos e finamente granular. O núcleo era redondo a oval com cromatina finamente pontilhada e nucléolo inconspícuo. Havia anisocitose moderada e anisocariose acentuada. Também foram observadas 7 figuras de mitose em 2,37 mm². Logo, o histórico clínico de hiperinsulinemia, aliado ao aspecto histológico das células, favorecem um diagnóstico de insulínoma ou metástase de insulínoma.

Após a cirurgia, foram repetidos os exames de sangue e a paciente apresentou uma leve anemia, mas não apresentava mais a leucocitose. No pós-cirúrgico, foram prescritos para casa dipirona (25 mg/kg, VO, BID, por três dias), amoxicilina com clavulanato de potássio (20 mg/kg, VO, BID, por sete dias). Após três dias, a dipirona foi substituída pelo meloxicam (0,1 mg/kg, VO, SID, por quatro dias).

Em janeiro de 2024, a paciente retornou para revisão e encontrava-se pesando 8,7 kg, e recebendo prednisolona (0,15 mg/kg, VO, SID). Estava comendo 200g ao dia de alimento comercial terapêutico para diabetes (fracionado em 4 a 5 vezes ao dia) e demonstrando normofagia. Não haviam ocorrido mais crises hipoglicêmicas, nem tremores, nem convulsões, nem depressão, a paciente conseguia correr e brincar durante à noite.

Em 11 de janeiro de 2024, a paciente começou o tratamento com fosfato de toceranib (Palladia® - 2,87 mg/kg, VO, q48h). Por se tratar de um quimioterápico, foi orientado que a tutora usasse luvas quando manipulasse a medicação e na limpeza das fezes, urina e vômitos do animal. Segundo a tutora, após o tratamento medicamentoso, por meio da oferta de ração diabética, manutenção do tratamento com prednisolona e toceranib, o animal retornou ao seu comportamento normal, com apetite normal, não apresentou mais crises convulsivas, conseguindo realizar atividades que antes não realizava em virtude de doença. Em relação a

curva glicêmica (se observam os valores seriados de glicemias por um determinado período), essa não foi realizada em casa, uma vez que tutores não possuíam glicosímetro. Assim sendo, as glicemias eram mensuradas apenas nas consultas. Diante disso, a paciente foi acompanhada desde a chegada no Setor de Endocrinologia da UFRGS (no dia 18 de agosto de 2023) até o momento de desenvolvimento deste trabalho e segue em acompanhamento veterinário no Setor de Endocrinologia da UFRGS, fazendo revisões frequentemente

4 DISCUSSÃO

O insulinoma é uma condição que não possui predisposição sexual ou racial, acometendo mais os animais idosos (Buishand, 2022) em acordo com o observado no caso relatado em uma fêmea sem raça definida (SRD) e com idade estimada em 13 anos.

O histórico de tremores, fraqueza, convulsões e estado mental deprimido demonstrados pela paciente são considerados achados inespecíficos (Ettinger; Feldman, 2022) e que só incitaram a possibilidade de insulinoma após documentação de hipoglicemia crônica associada à exclusão de outros diagnósticos diferenciais. Neste sentido, a triagem básica com mensuração de sódio e potássio como triagem para hipoadrenocorticismo, mensuração de albumina e atividade de enzimas (ALT, FA) para avaliar lesão e função hepática, e mensuração de outros parâmetros bioquímicos, como ureia e creatinina a fim de descartar outras doenças crônicas associadas à hipoglicemia foi importante. Além disso, a paciente realizou exames de imagem, como ultrassonografia e tomografia de abdômen como parte da investigação de outros diferenciais como shunt portossistêmico (Bertolini *et al.*, 2006).

Uma das limitações diagnósticas do caso foi a não realização do teste de estimulação com ACTH a fim de descartar hipoadrenocorticismo, levando em conta a possibilidade de ocorrência de casos sem alteração eletrolítica (sem alteração na dosagem de sódio e potássio). Esse teste de estimulação com ACTH é o padrão ouro no diagnóstico de hipoadrenocorticismo, mas não foi realizada neste caso.

Na grande maioria das mensurações de glicose no hospital, a paciente apresentou hipoglicemia e somente em um episódio observou-se normoglicemia. Isso pode ter ocorrido em virtude de contrarregulação por catecolaminas. A documentação da tríade de Whipple (presença de hipoglicemia, presença de sinais clínicos de hipoglicemia e alívio dos sinais após administração de glicose) (Fernandez; Barton; Spotswood, 2009) favoreceu diagnóstico presuntivo de insulinoma, apesar de sua baixa especificidade (Whipple; Frantz, 1935; Fossum, 2014; Buishand, 2022).

Para esclarecer este diagnóstico e avaliar o grau de comprometimento sistêmico da paciente foram realizados diversos exames complementares incluindo hemograma, bioquímica sérica, mensuração de insulina e glicose, exames de imagem (ultrassonografia, radiografia e tomografia computadorizada), laparotomia exploratória e a avaliação histopatológica.

As alterações laboratoriais documentadas foram inespecíficas, como documentado em casos de insulinoma (Tobin *et al.*, 1999). Contudo, a relação insulina/glicose confirmou a

doença devido à importante hiperinsulinemia frente à hipoglicemia. O exame ultrassonográfico não foi específico, porque não havia nódulos pancreáticos, mas devido ao nódulo adjacente e à possibilidade de a doença ser ectópica, ou ao nódulo ser uma metástase, recomendou-se a laparotomia.

Referente à pancreatite, a pancreatite é a principal doença do pâncreas exócrino em cães. Já o insulinoma é uma neoplasia que acomete o pâncreas endócrino. Conforme a literatura, percebe-se que a pancreatite pode ser uma complicação pós-operatória do tratamento cirúrgico do insulinoma. Contudo, neste relato, percebe-se que a pancreatite ocorreu antes da tentativa de retirada cirúrgica do insulinoma. Isso pode ter ocorrido como dois episódios isolados, tendo em vista que era uma paciente idosa que poderia apresentar outras comorbidades. Mas pode-se começar a pensar em uma possível relação, visto que conforme o estudo de Buishand *et al.* (2013), os insulinomas em cães também podem conter células anácrinas (que são células que atuam simultaneamente como glândula endócrina e glândula exócrina), as quais expressam tanto insulina quanto lipase pancreática. Contudo, ainda faltam evidências científicas que comprovem essa relação.

Referente ao tratamento, Buishand (2022) salienta que a abordagem terapêutica mais escolhida para insulinomas é o tratamento cirúrgico, porque resulta nos melhores tempos de sobrevivência. Neste caso, o procedimento cirúrgico não foi a primeira escolha no tratamento, pois tratava-se de uma paciente idosa, que precisava estabilizar seu quadro primeiro.

Diante disso, o tratamento inicial foi o medicamentoso de longo prazo, baseado no fornecimento de alimentação fracionada, com a utilização de dieta específica (ração específica para o tratamento de diabetes) e utilização de prednisolona para controle dos sinais clínicos de hipoglicemia vindo a realizar-se uma intervenção cirúrgica somente após crise mais severa de hipoglicemia associada a pancreatite.

Assim sendo, neste relato, a laparotomia foi feita principalmente com a finalidade de biopsiar o nódulo em topografia do linfonodo, já que a tomografia e a ultrassonografia não evidenciaram nódulos no pâncreas em si, devido à possibilidade de se tratar de um insulinoma ectópico, conforme reportado por Kim *et al.* (2023). Se ao remover o nódulo, a hipoglicemia cessasse, a doença seria considerada ectópica. Se não cessasse, poderia ser apenas uma metástase. Contudo, essa possibilidade de ectopia foi descartada, porque, no momento da cirurgia, não foi possível retirar o nódulo, em virtude de estar muito aderido ao pâncreas. Esta aderência pode ter ocorrido devido à crise de pancreatite ou eventual crescimento do tumor.

Não foi possível realizar o estadiamento do insulinoma baseado no sistema TNM (tumor, nódulo, metástase), visto que não foi possível retirar o nódulo. Logo, não houve sucesso

no procedimento cirúrgico, devido à rápida progressão da doença. Por outro lado, não houve complicações pós-cirúrgicas neste caso como pancreatite aguda, apesar da persistência de hipoglicemia e necessidade de manutenção de terapia medicamentosa (Del Busto *et al.*, 2020).

Buishand (2022) salienta que embora o tratamento cirúrgico seja o preferido, muitos cães também requerem tratamento médico em algum momento, como neste caso no qual a paciente seguiu com o tratamento médico com o antineoplásico oral fosfato de toceranib e corticoide prednisolona após o tratamento cirúrgico.

É observável que, conforme o estudo de Sheppard-Olivares *et al.* (2022), a maior parte dos cães diagnosticados com insulinoma que trataram com fosfato de toceranib parece ter se beneficiado clinicamente, pois sua utilização combinada com o tratamento paliativo em cães com suspeita de insulinoma metastático ou recorrente foi adequadamente tolerado e aparentemente ocasionou aumento do tempo de sobrevivência. Assim sendo, o caso aqui descrito vai ao encontro de um benefício do toceranib em cães com insulinoma, visto que após seu uso apresentou normalização da glicemia, não ocorrendo mais crises de hipoglicemia com reflexos positivos na qualidade de vida da paciente, caracterizado pela melhora no nível de atividade. Ademais, não apresentou diarreia durante o uso do fármaco, sendo este um dos principais efeitos colaterais descritos na literatura (Alonso-Miguel *et al.*, 2021). Logo, percebe-se que o animal convive há aproximadamente um ano com o insulinoma canino (desde a sua primeira consulta no HCV UFRGS, no dia 18 de agosto de 2023 até o presente relato) recebendo tratamento medicamentoso e se beneficiando clinicamente deste.

Portanto, o diagnóstico provável de insulinoma neste relato foi obtido pela análise das alterações no exame histopatológico (com as amostras obtidas pelo procedimento cirúrgico), aliado aos sinais clínicos associados à hiperinsulinemia e a mensuração concomitante de insulina e glicose. Contudo, somente a realização de uma avaliação imuno-histoquímica para demonstração da presença de grânulos secretores de insulina no material biopsiado permitiria a confirmação definitiva. Ademais, percebe-se que os fatores decisivos para a maior expectativa e qualidade de vida da fêmea canina foram o fato dela ter recebido o suporte clínico e cirúrgico indicado pelo médico veterinário responsável, aliado com o comprometimento dos tutores no monitoramento e realização do tratamento recebido em casa.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, o presente trabalho concluiu que o insulinoma ainda constitui um desafio diagnóstico na Medicina Veterinária, pois apresenta sinais inespecíficos. Isso ficou evidente no relato de caso, visto que a paciente apresentou convulsões, fraqueza generalizada e tremores, estes decorrentes da hipoglicemia e neuroglicopenia.

Diante desse cenário, o diagnóstico da doença se torna difícil, visto que os animais frequentemente só são levados para atendimento no momento em que os mecanismos compensatórios não são capazes de realizar a contrarregulaçãoglicêmica. Logo, o insulinoma canino precisa ser considerado como uma provável doença de base quando há sintomas inespecíficos, hipoglicemia persistente e quando já foram descartados outros diagnósticos diferenciais que podem acarretar quadros de hipoglicemia.

Ademais, este relato de caso concluiu que o tratamento medicamentoso pode ser benéfico no tratamento do insulinoma canino, visto que após um ano da paciente convivendo com o insulinoma e realizando o correto tratamento medicamentoso, por meio de manejo alimentar (oferta de ração diabética, fracionada em pequenas porções), tratamento com prednisolona e fosfato de toceranib, a fêmea canina apresentou comportamento ativo, com normalização da glicemia, sem ocorrência de crises de hipoglicemia. Em suma, percebe-se que este relato é de grande relevância no estudo dos insulinomas em cães, mostrando a importância do tratamento medicamentoso aliado ao correto atendimento veterinário e comprometimento dos tutores no tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALONSO-MIGUEL, D. *et al.* Evaluation of palliative therapy, alone or in combination with toceranib phosphate, in dogs diagnosed with metastatic or recurrent beta-cell neoplasia. **New Zealand veterinary journal**, v. 69, n. 4, p. 234–239, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33944682/>. Acesso em: 20 abr. 2024.
- BERTOLINI, G.; ROLLA, E. C.; ZOTTI, A.; CALDIN, M. Three-dimensional multislice helical computed tomography techniques for canine extra-hepatic portosystemic shunt assessment. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 47, p.439 – 443, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009503/>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2008. p.395-402.
- BUISHAND, F. O. Current trends in diagnosis, treatment and prognosis of canine insulinoma. **Veterinary sciences**, v. 9, n. 10, p. 540, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vetsci9100540>. Acesso em: 01 abr. 2024.
- BUISHAND, F. O. *et al.* Gene expression profiling of primary canine insulinomas and their metastases. **Veterinary journal (London, England: 1997)**, v. 197, n. 2, p. 192–197, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428643/>. Acesso em: 03 abr. 2024
- BUISHAND, F. O.; KIRPENSTEIJN, J. Advances in canine and feline insulinoma. *In*: Monnet E., editor. **Small Animal Soft Tissue Surgery**. Ames, IA, USA: John Wiley & Sons, 2012. p. 32–42. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118997505.ch4>. Acesso em: 01 abr. 2024.
- BUISHAND, F. O.; KIK, M.; KIRPENSTEIJN, J. Evaluation of clinico-pathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinoma. **Veterinary journal (London, England: 1997)**, v. 185, n. 1, p. 62–67, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20570189/>. Acesso em: 01 abr. 2024.
- CAPEN, C. C.; MARTIN, S. L. Hyperinsulinism in dogs with neoplasia of the pancreatic islets. A clinical, pathologic, and ultrastructural study. **Pathologia veterinaria**, v. 6, n. 4, p. 309–341, 1969. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/030098586900600402>. Acesso em: 10 abr. 2024.
- CARPINELLI, A. G.; PRADA, P. O.; SAAD, M. J. A. Pâncreas Endócrino. Em: AIRES, M. **Fisiologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018, p. 1651-1668. Acesso em: 24 jul. 2024.
- CAYWOOD, D. D., KLAUSNER, J. S., O’LEARY, T. P., WITHROW, S. J., RICHARDSON, R. C., HARVEY, H. J., NORRIS, A. M., HENDERSON, R. A., JOHNSTON, S. D. Pancreatic insulin-secreting neoplasms; clinical, diagnostic, and prognostic features in 73 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 24, p. 577–584, 1988. Disponível em: <https://eurekamag.com/research/001/650/001650156.php>. Acesso em: 26 mar. 2024.

CLELAND, N. T.; MORTON, J.; DELISSER, P. J. Outcome after surgical management of canine insulinoma in 49 cases. **Veterinary and comparative oncology**, v. 19, n. 3, p. 428–441, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558184/>. Acesso em: 10 abr. 2024.

CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p.451-454.

CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595158085. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158085/>. Acesso em: 05 abr. 2024.

DEL BUSTO, I. *et al.* Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 34, n. 3, p. 1135–1143, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212400/>. Acesso em: 06 abr. 2024.

DE OLIVEIRA, M. C.; MARÇAL, M. M.; GALO, C. F.; SESSOGOLO, G. M.; FREDO, G.; POPPL, A. G. Insulinoma em um cão dachshund de dois anos – relato de caso. *In*: 4º CONGRESSO INTERNACIONAL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA VETERINÁRIA– CIABEV, 2022. **Resumos**. Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária, 2022. p. 40. Disponível em: https://ciabev.com.br/wp-content/uploads/2022/07/Anais_Ciabev_2022-1.pdf. Acesso em: 16 agos. 2024.

ELIE; ZERBE, C. Insulinoma in dogs, cats, and ferrets. **Compendium on Continuing Education for The Practicing Veterinarian**, 1995. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Insulinoma-in-dogs%2C-cats%2C-and-ferrets-Elie-Zerbe/fcff43229c3ad22b979784b28b819e59b14d75bf>. Acesso em: 07 abr. 2024.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Tratado de Medicina Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022. p.1715-1862. E-book. ISBN 9788527738880. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738880/>. Acesso em: 02 abr. 2024.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Beta cell neoplasia: insulinoma. *In*: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3. ed. Filadélfia, PA, USA: Saunders, 2004.

FERNANDEZ, N. J.; BARTON, J.; SPOTSWOOD, T. Hypoglycemia in a dog. **The Canadian veterinary journal. La revue veterinaire canadienne**, v. 50, n. 4, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19436453/>. Acesso em: 24 mar. 2024.

FISCHER, Jr; SMITH, S. A.; HARKIN, K. R. Glucagon constant-rate infusion: a novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 36, n. 1, p. 27–32, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10667403/>. Acesso em: 28 mar. 2024.

FLESNER, B. K. *et al.* Long-term survival and glycemic control with toceranib phosphate and prednisone for a metastatic canine insulinoma. **Journal of the American Animal**

- Hospital Association**, v. 55, n. 1, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427714/>. Acesso em: 27 mar. 2024.
- FOSSUM, T. S. Surgery of the pancreas. In: FOSSUM, T. S.; HEDLUND, C. S.; JOHNSON, A. L. (Eds.). **Small animal surgery**. 3. ed. St Louis (MO): Mosby Elsevier, 2007. p.586–601.
- FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 4. ed. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2014. p.650-664.
- GARDEN, O. A. *et al.* Somatostatin receptor imaging in vivo by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 19, n. 2, p. 168, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15822560/>. Acesso em: 11 abr. 2024.
- GARTNER, W. *et al.* A newly identified RET proto-oncogene polymorphism is found in a high number of endocrine tumor patients. **Human genetics**, v. 117, n. 2–3, p. 143–153, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841388/>. Acesso em: 14 abr. 2024.
- GOUTAL, C. M.; BRUGMANN, B. L.; RYAN, K. A. Insulinoma in dogs: A review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 3, p. 151–163, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474047/>. Acesso em: 24 mar. 2024.
- HANNA, A. K.; VRANIC, M.; ZINMAN, B. Glucose turnover in insulinoma — a case report. **Diabetes research and clinical practice**, v. 3, n. 2, p. 111–114, 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3032548/>. Acesso em: 02 abr. 2024.
- HARRIS, M. E.; WEATHERTON, L.; BLOCH, C. P. Glucagon therapy in canines with an insulinoma: A retrospective descriptive study of 11 dogs. **The Canadian veterinary journal. La revue veterinaire canadienne**, v. 61, n. 7, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655157/>. Acesso em: 08 abr. 2024.
- HAWKINS, K.L.; SUMMERS, B.A.; KUHADJDA, F.P.; MSITH, C.A. Immunocytochemistry of normal pancreatic islets and spontaneous islet cell tumors in dogs. **Veterinary pathology**, v. 24, n. 2, p. 170–179, 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2883753/>. Acesso em: 04 abr. 2024.
- ISERI, T. *et al.* Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma. **Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association**, v. 48, n. 4, p. 328–331, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17691631/>. Acesso em: 11 abr. 2024.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6. ed. Academic Press, 2008. 936 p. Acesso em: 24 jul. 2024.
- KIM, J. *et al.* Ectopic insulinoma in a dog with insulin-induced hypoglycemia: a case report. **Journal of veterinary science**, v. 24, n. 3, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10244139/>. Acesso em: 21 jul. 2024.
- KIMMEL, S. E. *et al.* Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 7, p. 1076–1081, 2000. Disponível em:

<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/216/7/javma.2000.216.1076.xml>. Acesso em: 23 jul. 2024.

LEIFER, C. E.; PETERSON, M. E.; MATUS, R. E. Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 188, n. 1, p. 60–64, 1986. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/20153296_Insulin-Secreting_Tumor_Diagnosis_and_Medical_and_Surgical_Management_in_55_Dogs/link/0c96052b26d7193b77000000/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19. Acesso em: 24 mar. 2024.

LONDON, C. A. Small molecule inhibitors in veterinary oncology practice. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 44, n. 5, p. 893–908, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174906/>. Acesso em 09 abr. 2024.

MAI, W.; CÁCERES, A. V. Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. **Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association**, v. 49, n. 2, p. 141–148, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18418994/>. Acesso em: 11 abr. 2024.

MCCLARAN, J. K. *et al.* Laparoscopic resection of a pancreatic β cell tumor in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 53, n. 6, p. 338–345, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892425/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

MEHLHAFF, C.J.; PETERSON, M.E.; PATNAIK, A.K.; CARILLO, J.M. Insulin-producing islet cell neoplasms: Surgical considerations and general management in 35 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v.21, p.607–612, 1985. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/259293838_Insulin_producing_islet_cell_neoplasms_Surgical_considerations_and_general_management_in_35_dogs. Acesso em: 24 mar. 2024.

MELLANBY, R. J.; HERRTAGE, M. E. Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. **The journal of small animal practice**, v. 43, n. 11, p. 506–508, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12463268/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

MOORE, A. S. *et al.* Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989–1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 6, p. 811–818, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12322919/>. Acesso em: 16 abr. 2024.

MOTTA, P. M. *et al.* Histology of the exocrine pancreas. **Microscopy research and technique**, v. 37, n. 56, p. 384–398, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9220418/>. Acesso em: 24 jul. 2024.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2015. p.815-820.

NORTHRUP, N. C. *et al.* Prospective evaluation of biweekly streptozotocin in 19 dogs with insulinoma. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 27, n. 3, p. 483–490, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23600734/>. Acesso em: 09 abr. 2024.

O'BRIEN, T. D. *et al.* Canine pancreatic endocrine tumors: Immunohistochemical analysis of hormone content and amyloid. **Veterinary pathology**, v. 24, n. 4, p. 308–314, 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2887054/>. Acesso em: 04 abr. 2024.

OWEN, L. N.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. VETERINARY PUBLIC HEALTH UNIT; WHO COLLABORATING CENTER FOR COMPARATIVE ONCOLOGY. **TNM classification of tumours in domestic animals**/ edited by L.n. owen. [s.l.] World Health Organization, 1980. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/68618>. Acesso em: 1 maio. 2024.

POLTON, G. A. *et al.* Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. **The journal of small animal practice**, v. 48, n. 3, p. 151–156, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2006.00187.x>. Acesso em: 24 mar. 2024.

PYONTECK, S. M. *et al.* Deficiency of the macrophage growth factor CSF-1 disrupts pancreatic neuroendocrine tumor development. **Oncogene**, v. 31, n. 11, p. 1459–1467, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21822305/>. Acesso em: 1 maio. 2024.

REECE, W.O. Dukes. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. p.522-524. E-book. ISBN 9788527731362. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731362/>. Acesso em: 05 abr. 2024.

RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/288321599_A_Rijnberk_HS_Kooistra_Eds_Clinical_Endocrinology_of_Dogs_and_Cats_second_ed_Schlutersche_Verlagsgesellschaft_mbH_Co_Hannover_2010_ISBN978-3-8999-058-0_338_pp_10900_hard. Acesso em: 07 de abril de 2024.

ROBBEN, J. H. *et al.* Locally produced growth hormone in canine insulinomas. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 197, n. 1–2, p. 187–195, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431812/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

ROBBEN, J. H. *et al.* Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 19, n. 1, p. 15, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15715042/>. Acesso em: 03 abr.2024.

ROBBEN, J. H. *et al.* Effect of octreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma. **Research in veterinary science**, v. 80, n. 1, p. 25–32, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946716/>. Acesso em: 16 de abr. 2024.

RYAN, D. *et al.* Clinical findings, neurological manifestations and survival of dogs with insulinoma: 116 cases (2009–2020). **The journal of small animal practice**, v. 62, n. 7, p. 531–539, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724496/>. Acesso em: 16 de abr. 2024.

SHEPPARD-OLIVARES, S. *et al.* Toceranib phosphate in the management of canine insulinoma: A retrospective multicentre study of 30 cases (2009–2019). **Veterinary record**

open, v. 9, n. 1, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35079406/>. Acesso em: 20 de abr. 2024.

SHIMADA, A. *et al.* Hypoglycaemic brain lesions in a dog with insulinoma. **Journal of comparative pathology**, v. 122, n. 1, p. 67–71, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10627392/>. Acesso em: 16 de abr. 2024.

SISSON, S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos animais domésticos**. 5. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. 2v.

STEINER, J.M.; BRUYETTE, D.S. Canine insulinoma. **Compendium: Continuing Education For Veterinarians**, v.18, p.13-25, 1996.

TOBIN, R.L.; NELSON, R.W.; LUCROY, M.D.; WOOLDRIDGE, J.D.; FELDMAN, E.C. Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 215, n. 2, p. 226–230, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10416477/>. Acesso em: 24 mar. 2024.

VAN NIMWEGEN, S. A.; BUIHAND, F. O.; KIRPENSTEIJN, J. Laparoscopic surgery of the pancreas. **Small Animal Laparoscopy and Thoracoscopy**, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/9781119666912.ch18> . Acesso em: 24 mar. 2024.

WALCZAK, R. *et al.* Canine insulinomas appear hyperintense on MRI T2-weighted images and isointense on T1-weighted images. **Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association**, v. 60, n. 3, p. 330–337, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30654407/>. Acesso em: 11 abr. 2024.

WANG, M. *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a phospholipid-based phase separation gel for once a month administration of octreotide. **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**, v. 230, p. 45–56, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365916301869?via%3Dihub>. Acesso em: 24 jul. 2024.

WOUTERS, E. G. H. *et al.* Use of a bipolar vessel-sealing device in resection of canine insulinoma. **The journal of small animal practice**, v. 52, n. 3, p. 139–145, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21338362/>. Acesso em: 11 abr. 2024.

WHIPPLE, A. O.; FRANTZ, V. K. Adenoma of islet cells with hyperinsulixism. **Annals of surgery**, v. 101, n. 6, p. 1299–1365, 1935. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17856569/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

ANEXO A – Exame bioquímico



LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS VETERINÁRIAS
 UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
 Av. Bento Gonçalves, 9090 - Porto Alegre - RS
 Telefone: (51) 3308-8033

Paciente.....:		Código.....:	
Espécie.....:	CANINO	Clinica.....:	PARTICULAR
Raça.....:	SRD	Tutor(a).....:	
Sexo.....:	F	M.V.....:	
Idade.....:	13A 0M	Data.....:	18/08/2023

GLICOSE

Material: soro ou plasma (preferencialmente fluoretado)
 Metodologia: GOD-trinder (CM 200, Wiener Lab.)

Intervalo de referência

Resultado.....: **28** mg/dL
 Observações:

65 a 118 mg/dL

ANEXO B – Mensuração insulina

HORMONALLE		 Rua Alvorada 1289, 511/512 Vila Olímpia, SP, CEP 04550-004	 (11) 5200.0993  (11) 99372.8585
Nº OS:	Animal:	Data: 01/09/2023	
Espécie: Canina	Raça: Srd Canino	Sexo: Fêmea	Dt. Nasc.: 01/09/2010 13a 0m 0d
Proprietário:			
Requisitante:			
	Clínica: Pet Lab		

INSULINA + GLICOSE

Material...: *SORO* *Valores de Referência*
 Metodologia: *RADIOIMUNOENSAIO*
 Equipamento: *Wizard*

RESULTADO..... 213,00 6,0-32,0UI/ml

INTERPRETAÇÃO..... RESULTADO REPETIDO E CONFIRMADO.

Interpretação da insulina nos quadros de hipoglicemia:

Insulina maior que 32µUI/ml - Insulinoma muito provável
 Insulina de 18 a 32µUI/ml - (insulina normal/alta) - Insulinoma provável
 Insulina de 6 a 18µUI/ml - Insulinoma possível se glicose estiver baixa
 Insulina menor que 6µUI/ml - Insulinoma muito improvável

Sempre levar em consideração a combinação de sinais clínicos, exames laboratoriais e de imagem.

A presença de insulina elevada em combinação com glicose normal ou elevada é consistente com resistência insulínica.

Relação insulina/glicose >0,3 - sugestivo para insulinoma ou paciente resistente a insulina. Levar em consideração outros sintomas apresentados pelo paciente.

OBSERVAÇÃO..... GLICOSE: 20mg/dl referência: 60 a 120mg/dl.

ANEXO C – Tomografia computadorizada



Imaginar Diagnóstico Veterinário
R. Barão de Teffé, 341, Menino Deus, Porto Alegre, RS
CEP 90.169-150
<https://imaginar.vet.br/>

Paciente	Idade	ID	Data do exame
SRD [REDACTED]	13 anos	[REDACTED]	22/09/2023
Solicitante	Modalidade	Exame	
[REDACTED]	CT	TC - ABDOME TOTAL	

Página: 1 de 2

Metodologia:

Realizada tomografia computadorizada de abdome com aquisição helicoidal, com cortes transversais de 1,3 mm, antes e após a injeção do meio de contraste iodado não iônico (Iohexol 331 mgI/kg) por via intra-venosa, sob anestesia geral, sem intercorrências.

Análises:

Em abdome mesogástrico levemente à direita, evidencia-se estrutura ovalada, em íntimo contato com íleo terminal, próximo à junção ileocólica, de densidade tecidos moles, captação homogênea do meio de contraste, com contornos regulares, medindo cerca de 3,9 x 2,2 x 2,1 cm (CxAxL);

Presença de estruturas filiformes espontaneamente densas em cavidade gástrica, medindo até 1,2 x 0,7 cm, e outras em cólon, medindo até 0,9 x 0,8 cm promovendo artefato em estruturas adjacentes, sugerindo corpos estranhos, sem evidências de processo obstrutivo associado;

Fígado com dimensões normais, bordas regulares, atenuação e captação normais, exceto pela presença de lesão cística na interface do lobo esquerdo medial e lobo quadrado, medindo cerca de 0,4 x 0,4 x 0,4 cm (CxAxL). Vesícula biliar de dimensões normais, sem formações de litíases;

Pâncreas de morfologia e contornos normais, impregnando-se homoganeamente pelo meio de contraste, sem evidências de formações estruturas ao método;

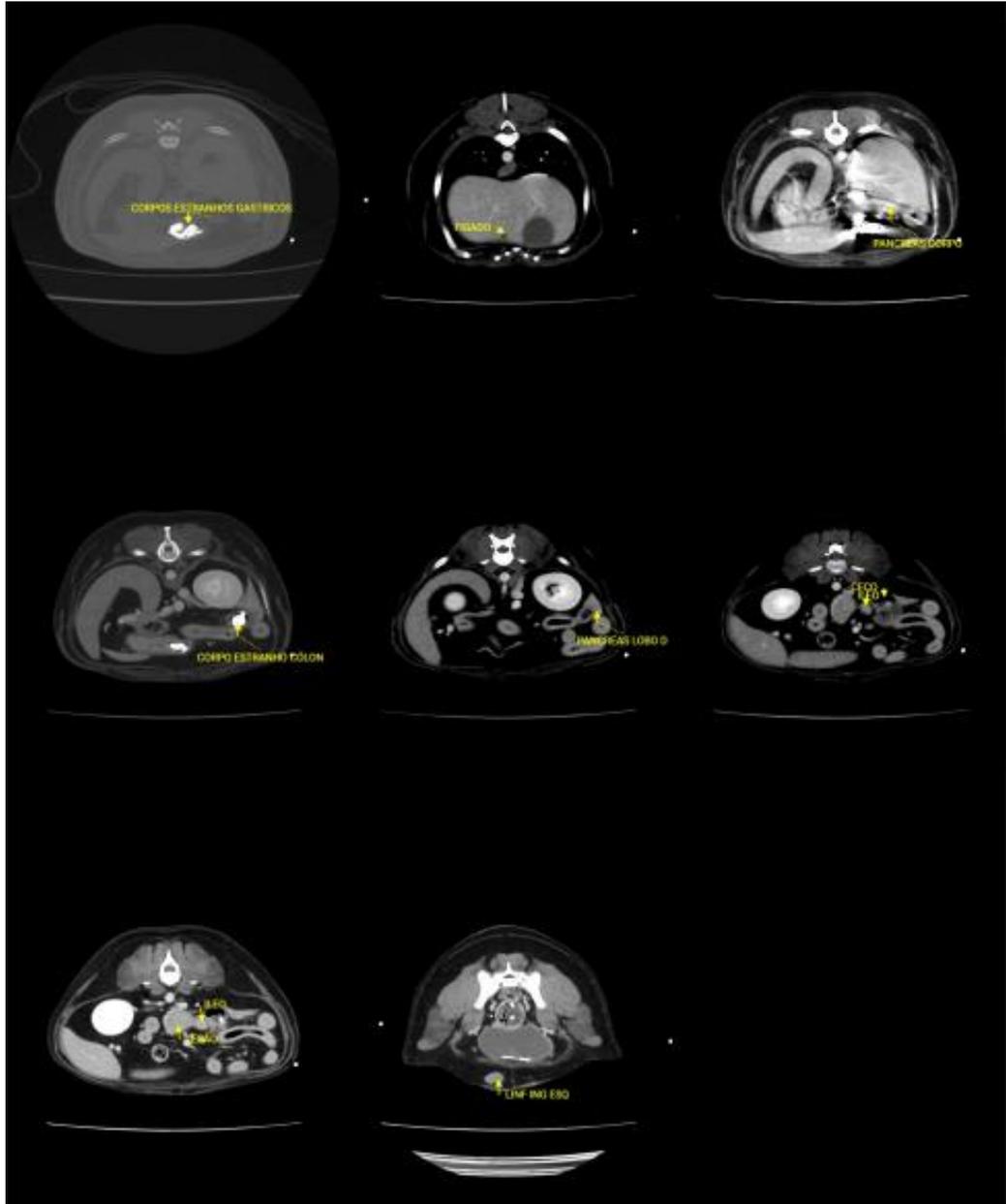
Baço com dimensões normais, topografia e densidade usuais, com bordos regulares e captação homogênea;

Rins em topografia usual, de volume, densidade e contorno normais, concentrando e excretando o meio de contraste, sem distensão de pelves ou ureteres. Adrenais sem alterações significativas, medindo cerca de 1,86 x 0,57 x 0,61 cm a esquerda e 1,97 x 0,58 x 0,63 cm a direita (comprimento x altura do polo cranial x altura do polo caudal);

Vesícula urinária apresentando parede lisas e íntegras. Leve a moderada linfonomegalia inguinal superficial esquerda de até 0,8 cm de espessura.

Conclusões:

Exame de tomografia computadorizada apresentando estrutura em abdome mesogástrico, levemente à direita, sugerindo principalmente linfonomegalia jejunal (reacional/ neoplásica). Não evidenciado formações estruturadas em pâncreas ao método. Recomenda-se correlação clínica e por análise cito/ histopatológica.



ANEXO C – Foto da laparotomia exploratória