

**ANA MARGARIDA FIGUEIREDO DE ALMEIDA**

**ESTUDO RESTROSPECTIVO DE PANCREATITE  
CANINA EM 41 CASOS**

**Orientador: Professor Doutor Pedro Faísca**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2014**

**ANA MARGARIDA FIGUEIREDO DE ALMEIDA**

**ESTUDO RESTROSPECTIVO DE PANCREATITE  
CANINA EM 41 CASOS**

Dissertação de mestrado apresentada para a  
obtenção do grau de Mestre no curso de Medicina  
Veterinária conferido pela Universidade Lusófona  
de Humanidades e Tecnologias

Orientador: Professor Doutor Pedro Faísca

Co – Orientador: Dr. António Martinho

Responsável externo: Dr. Jorge Cid

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2014**

*“O único lugar onde sucesso vem  
antes do trabalho é no dicionário”*  
Albert Einstein

## AGRADECIMENTOS

Durante todo o meu percurso académico contei com a colaboração de pessoas muito especiais, que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Desta forma, quero agradecer ao Professor Doutor Pedro Faísca, por todos os conhecimentos transmitidos ao longo destes 6 anos e por todo o empenho, paciência e disponibilidade transmitida durante a realização desta dissertação.

Ao Dr. António Martinho muito obrigada pela simpatia, pela amizade e pela dedicação que demonstrou durante o meu percurso enquanto estudante e pelo apoio na realização desta dissertação.

À Dra. Odete Almeida, por ter tornado possível estagiar no Hospital Veterinário da Universidade do Tennessee.

Ao corpo clínico do Hospital Veterinário do Restelo, em especial ao Dr. Jorge Cid. Aos colegas estagiários e a todos os funcionários, por terem contribuído para a iniciação na prática clínica e por todos os conhecimentos transmitidos. Obrigada pela amizade e bons momentos passados.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Tennessee, em especial ao Professor Dr. Alfred Legendre e Professora Dra. Karen Tobias pela excelente integração enquanto aluna externa, pela vontade de ensinar demonstrada e por tudo o que me proporcionaram.

A João Lima pelo apoio fundamental e ajuda na estatística deste trabalho.

Aos meus pais, Margarida e Humberto, que tornaram o meu sonho realidade. À minha mãe agradeço toda a paciência e carinho no meus momentos de loucura e stresse antes dos exames e ao meu pai, toda a dedicação e gargalhadas proporcionadas durante as horas de estudo. Sei que continuarão sempre ao meu lado.

À minha família pelo carinho que demonstram e por me darem força para continuar. Em especial aos meus avós por todas as velas acesas em dias de exame.

Ao Manel, porque ocupaste um lugar especial ao longo destes últimos anos. Obrigada por teres estado presente e por me teres apoiado durante toda esta etapa.

À grupeta maravilha, Mónica Silvério, Ana Lemos, Joana Dias e Mariana Correia por todos os dias infinitos de apontamentos, rascunhos, tabelas e marcadores, mas também pelas conversas e amizade ao longo de todos estes anos.

À Deborah e ao João pela amizade, por todo o apoio e por todos os Verões.

Aos colegas de curso e amigos, que me acompanham diariamente e que preenchem um lugar bastante especial na minha vida.

## **RESUMO**

A pancreatite, apesar de relativamente comum na medicina canina, continua a constituir um desafio devido à sua elevada complexidade patogénica, sinais clínicos não patognomónicos, diagnóstico por vezes difícil e tratamento inespecífico.

De forma a realizar um estudo retrospectivo foram avaliados registos médicos de 41 canídeos diagnosticados com pancreatite, apresentados à consulta entre 2007 e 2013, de forma a caracterizar o doente pancreático. As características do animal, história clínica, sinais clínicos apresentados, métodos de diagnóstico e tratamento instituído foram analisados. Como critérios de inclusão neste estudo encontram-se a medição de cPLI com resultados acima do valor de referência e a realização de ecografia abdominal. A ecografia demonstrou evidências de pancreatite em 81% dos casos, sendo este valor superior aos 68% encontrados na literatura.

Os sinais clínicos apresentados mais comuns foram vômito (39), prostração (38), dor abdominal (36), perda de peso e anorexia (26), desidratação (25), diarreia (21) e febre (5). Todos os animais foram submetidos a tratamento médico, tendo sido apenas 4 deles sujeitos também a cirurgia. A taxa de sobrevivência nos animais com tratamento médico foi de 95% e de 50 % nos animais com tratamento médico e cirúrgico.

**Palavras-chave: pancreatite, canina, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento**

## **ABSTRACT**

Pancreatitis is a relatively common disease in canine medicine but it is still challenging due to the highly pathogenic complexity, the lack of pathognomonic clinical signs, hard diagnosis and non-specific treatment.

This retrospective study consists on an analysis of the medical records of 41 dogs diagnosed with pancreatitis from 2007 to 2013, in order to categorize the pancreatic patient.

The animal data, medical history, clinical signs presented, diagnostic methods and treatment were analyzed. The inclusion criterion for this study is the measurement of cPLI with results above the reference range and abdominal ultrasound. The abdominal ultrasound showed evidence of pancreatitis in 81% of cases, which higher than the 68 % found in the literature.

The most common clinical signs presented are vomit (39), lethargy (38), abdominal pain (36), weight loss and anorexia (26), dehydration (25), diarrhea (21) and fever (5). All animals underwent medical treatment, with only four of them also subject to surgery. The survival rate in animals with medical treatment was 95% and 50 % in animals with medical treatment and surgery.

**Keywords: pancreatitis, canine, clinical signs, diagnosis, treatment**

# ÍNDICE

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>AGRADECIMENTOS.....</b>                                          | <b>3</b>  |
| <b>RESUMO .....</b>                                                 | <b>4</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                               | <b>5</b>  |
| <b>ÍNDICE .....</b>                                                 | <b>6</b>  |
| <b>ÍNDICE DE TABELAS .....</b>                                      | <b>8</b>  |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>                                       | <b>8</b>  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>                                  | <b>9</b>  |
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                          | <b>11</b> |
| 1.1 ANATOMIA DO PÂNCREAS.....                                       | 12        |
| 1.2 FISILOGIA DO PÂNCREAS.....                                      | 14        |
| 1.3 DOENÇA INFLAMATÓRIA – PANCREATITE .....                         | 17        |
| <u>Fisiopatologia</u> .....                                         | 17        |
| <u>Epidemiologia</u> .....                                          | 21        |
| <u>Etiologia</u> .....                                              | 22        |
| a) Nutrição .....                                                   | 23        |
| b) Hereditariedade.....                                             | 24        |
| c) Isquémia pancreática.....                                        | 24        |
| d) Manipulação e trauma pancreático .....                           | 25        |
| e) Hipercalcemia .....                                              | 25        |
| f) Fármacos .....                                                   | 26        |
| g) Obstrução do ducto pancreático.....                              | 27        |
| h) Refluxo duodenal.....                                            | 27        |
| i) Infecção .....                                                   | 28        |
| j) Doenças concomitantes .....                                      | 28        |
| <u>Diagnóstico</u> .....                                            | 29        |
| a) Apresentação clínica e exame físico .....                        | 30        |
| b) <u>Patologia clínica</u> .....                                   | 31        |
| - Perfil Bioquímico.....                                            | 33        |
| - Análise de urina .....                                            | 34        |
| c) Amilase e Lipase.....                                            | 34        |
| d) Imunoreatividade à lipase pancreática canina (cPLI) .....        | 35        |
| e) Imunoreatividade à tripsina canina (cTLI) .....                  | 37        |
| f) Péptido de activação do tripsinogénio (TAP) .....                | 37        |
| g) Testes adicionais.....                                           | 38        |
| h) <u>Imagiologia</u> .....                                         | 39        |
| Radiologia .....                                                    | 39        |
| Ecografia .....                                                     | 40        |
| Tomografia computadorizada (TAC) e Ressonância Magnética (RM) ..... | 43        |
| Alternativas de imagem.....                                         | 43        |
| i) Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF).....                    | 44        |
| j) Histopatologia.....                                              | 45        |

|                                                                                                                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tratamento de pancreatite .....                                                                                                                                   | 47        |
| Tratamento médico .....                                                                                                                                           | 47        |
| Tratamento cirúrgico .....                                                                                                                                        | 52        |
| Prognóstico .....                                                                                                                                                 | 54        |
| 1.4 OBJECTIVOS .....                                                                                                                                              | 54        |
| <b>2. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>                                                                                                                                 | <b>55</b> |
| Tipo de estudo .....                                                                                                                                              | 55        |
| Critérios de inclusão de casos .....                                                                                                                              | 55        |
| Metodologia .....                                                                                                                                                 | 55        |
| Interpretação dos dados .....                                                                                                                                     | 56        |
| Análise estatística .....                                                                                                                                         | 56        |
| <b>3. RESULTADOS.....</b>                                                                                                                                         | <b>57</b> |
| Caracterização da população .....                                                                                                                                 | 57        |
| Fatores concomitantes .....                                                                                                                                       | 57        |
| Sinais Clínicos .....                                                                                                                                             | 58        |
| Exames de Diagnóstico .....                                                                                                                                       | 59        |
| Tratamento .....                                                                                                                                                  | 62        |
| Prognóstico e evolução clínica .....                                                                                                                              | 62        |
| Associação entre os parâmetros .....                                                                                                                              | 63        |
| <b>4. DISCUSSÃO.....</b>                                                                                                                                          | <b>64</b> |
| História e Sinais clínicos .....                                                                                                                                  | 64        |
| Etiologia .....                                                                                                                                                   | 65        |
| Patologia clínica .....                                                                                                                                           | 66        |
| Ecografia .....                                                                                                                                                   | 67        |
| Histopatologia .....                                                                                                                                              | 68        |
| Tratamento .....                                                                                                                                                  | 69        |
| Prognóstico e evolução clínica .....                                                                                                                              | 70        |
| Limitações do estudo.....                                                                                                                                         | 71        |
| <b>5. CONCLUSÃO .....</b>                                                                                                                                         | <b>72</b> |
| <b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                                                                                                         | <b>74</b> |
| <b>APÊNDICE I – SINAIS CLÍNICOS EM PANCREATITE AGUDA E CRÔNICA.....</b>                                                                                           | <b>83</b> |
| <b>APÊNDICE II - VALORES DE REFERÊNCIA DO PERFIL HEMATOLÓGICO E</b><br><b>BIOQUÍMICO DA ESPÉCIE CANINA .....</b>                                                  | <b>84</b> |
| <b>APÊNDICE III – ÍNDICE DE GRAVIDADE .....</b>                                                                                                                   | <b>85</b> |
| <b>APÊNDICE IV – DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA E RACIAL DA POPULAÇÃO EM ESTUDO</b><br><b>.....</b>                                                                          | <b>86</b> |
| <b>APÊNDICE V - VALORES DE P DE ACORDO COM A ANÁLISE ESTATÍSTICA DE</b><br><b>ASSOCIAÇÃO DE DIFERENTES PARÂMETROS PELO TESTE EXACTO DE FISHER</b><br><b>.....</b> | <b>87</b> |



## ÍNDICE DE TABELAS

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Fatores envolvidos na patogénese da pancreatite. ....                        | 19 |
| Tabela 2 . Frequência de fatores concomitantes na população em estudo .....            | 58 |
| Tabela 3. Resultados de hemograma da população em estudo.....                          | 59 |
| Tabela 4. Resultados das análises bioquímicas da amostra em estudo .....               | 60 |
| Tabela 5. Alterações ecográficas na população em estudo. ....                          | 61 |
| Tabela 6. Distribuição da medição de cPLI nos casos estudados.....                     | 61 |
| Tabela 7. Tratamento instituído nos casos estudados.....                               | 62 |
| Tabela 8. Associações estatisticamente significativas pelo teste exato de Fisher ..... | 63 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Ilustração da localização do pâncreas na cavidade abdominal e relação topográfica com os órgão adjacentes .....       | 12 |
| Figura 2. Demonstração da teoria da co-localização .....                                                                        | 17 |
| Figura 3. Cão com evidência de dor abdominal cranial, em posição de oração.....                                                 | 30 |
| Figura 4. SNAP cPL interpretação dos resultados .....                                                                           | 36 |
| Figura 5. Aparência ecográfica do pâncreas de um cão com pancreatite.....                                                       | 41 |
| Figura 6. Citologia de uma PAAF de pâncreas canino normal (à esquerda) e de um canídeo suspeito de pancreatite (à direita)..... | 45 |
| Figura 7. Aspecto macroscópico intracirúrgico de um pâncreas canino com pancreatite necrosante. ....                            | 45 |
| Figura 8. Gráfico da frequência das raças em estudo .....                                                                       | 57 |
| Figura 9. Gráfico da frequência relativa percentual dos sinais clínicos na população em estudo.....                             | 58 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

AINES - Anti-inflamatórios não esteróides  
ALT - Alanina aminotransferase  
AST- Aspartato aminotransferase  
Bpm - Batimentos por minuto  
CAD - Cetoacidose diabética  
CCK - Colecistocinina  
CID - Coagulação intravascular disseminada  
cPLI - Imunoreatividade à lipase pancreática canina (*Canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity*)  
CVP - Complexos ventriculares prematuros  
DM - Diabetes Mellitus  
ELISA - Ensaio Imunoenzimático (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)  
FA - Fosfatase alcalina  
FC - Frequência cardíaca  
HAC - Hiperadrenocorticism  
HVR - Hospital Veterinário do Restelo  
IL - Interleucina  
INF - Interferão  
IPE - Insuficiência pancreática exócrina  
IRA - Insuficiência renal aguda  
IV - Intravenosa  
K - Potássio  
KCl - Cloreto de potássio  
LR - Lactato de Ringer  
NaCl - Cloreto de sódio  
NE - Nutrição entérica  
NP - Nutrição parentérica  
NO - Óxido Nítrico  
PA - Pancreatite aguda  
PAF - Fator de ativação plaquetária  
PAAF - Punção aspirativa por agulha fina  
PAS - Pressão arterial Sistólica

PC - Pancreatite crónica

PCR - Proteína C reativa

PDFs - Produtos de degradação da fibrina

PFC - Plasma fresco congelado

PSTI - Inibidor secretor de tripsina pancreática (*Pancreatic secretory trypsin inhibitor*)

RM - Ressonância Magnética

Rpm - respirações por minuto

SIRS - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)

TAC - Tomografia computadorizada

TAP - Péptido de ativação do tripsinogénio (*Trypsinogen activation peptide*)

TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral-alfa (*Tumor necrosis fator-alpha*)

TLI - Imunoreatividade sérica semelhante à tripsina (*Trypsin like immunoreactivity*)

TP - Tempo de protrombina

TTPa - Tempo de tromboplastina parcial ativada

VPN - Valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

UTCR - Relação TAP/creatinina urinária

UTCVM - Hospital Veterinário da Universidade do Tennessee (*University of Tennessee Center of Veterinary Medicine*)

## 1. INTRODUÇÃO

A pancreatite é a doença mais comum do pâncreas exócrino, seguida por neoplasias pancreáticas e insuficiência pancreática exócrina (IPE) (Steiner, 2010). Contudo não há pesquisas que demonstrem a real incidência de pancreatite, estimando-se que 90% dos casos de pancreatite permaneçam sem diagnóstico, uma vez que muitos animais podem apresentar uma forma subclínica da doença. (Steiner 2003; Watson *et al.*, 2007; Pápa *et al.*, 2010).

A pancreatite nos animais domésticos divide-se em aguda e crônica, com base em critérios clínicos e patológicos adaptados da medicina humana. Define-se por pancreatite aguda (PA) a inflamação pancreática com início súbito que, após remoção da causa, é completamente reversível (Watson, 2004). A pancreatite crônica (PC) é uma inflamação crônica do tecido pancreático associada a alterações histopatológicas irreversíveis, principalmente fibrose e atrofia (Watson, 2004; Steiner, 2010).

As duas formas da doença são clinicamente indistinguíveis, podendo ambas estar associadas a complicações locais e sistêmicas. A forma crônica é tipicamente descrita como um processo mais ligeiro e com menos complicações, mas muitas vezes a apresentação clínica é de um episódio de agudização grave depois de uma fase subclínica prolongada, em tudo semelhante a uma PA (Watson, 2004; Steiner, 2010).

Relativamente aos sinais clínicos, num estudo elaborado em 1998, em 70 canídeos, 91% apresentaram anorexia, 90% fraqueza, 58% dor abdominal, 46% desidratação e 33% diarreia (Hess *et al.*, 1998).

O diagnóstico clínico é difícil, principalmente devido à inespecificidade dos sinais clínicos. De forma a direcionar o diagnóstico realizam-se exames laboratoriais, como mensuração de atividade sérica de amilase e lipase, medição de imunoreatividade à lipase pancreática canina (cPLI), além de exames de imagiologia abdominal, porém o diagnóstico definitivo poderá ser confirmado através de exame histopatológico por biópsia pancreática (Ruax, 2003; Steiner, 2012).

O tratamento deverá ser adequado a cada animal, dependente da forma de apresentação da doença e complicações associadas (Simpson, 2003).

O prognóstico para cães com pancreatite é variável, sendo dependente da extensão da doença, do estado geral do animal e resposta ao tratamento, entre outros fatores (Mansfield, 2003; Watson & Bunch, 2009).

## 1.1 Anatomia do pâncreas

Nos carnívoros domésticos, à semelhança do observado nas glândulas salivares, o pâncreas corresponde a uma glândula volumosa, de textura lobular. Encontra-se anexado ao duodeno, na porção crânio-dorsal do abdômen. O tamanho e o peso deste órgão variam consoante o canídeo, desde 13 a 108 g e 20 a 50 cm de comprimento e apresenta consistência firme e coloração rosa pálida (Barone, 1984).

O pâncreas é uma glândula em forma de V invertido que é constituído por um lobo direito, esquerdo e uma porção central, denominada corpo do pâncreas que faz a união dos dois lobos (Kealy *et al.* 2011).

Anatomicamente o pâncreas relaciona-se com o estômago, o fígado e o duodeno. O corpo situa-se na curvatura da porção cranial do duodeno (Williams, 2001), o lobo direito segue o duodeno descendendo pelo mesoduodeno, podendo estender-se até o ceco (Cullen & MacLachlan, 2001).

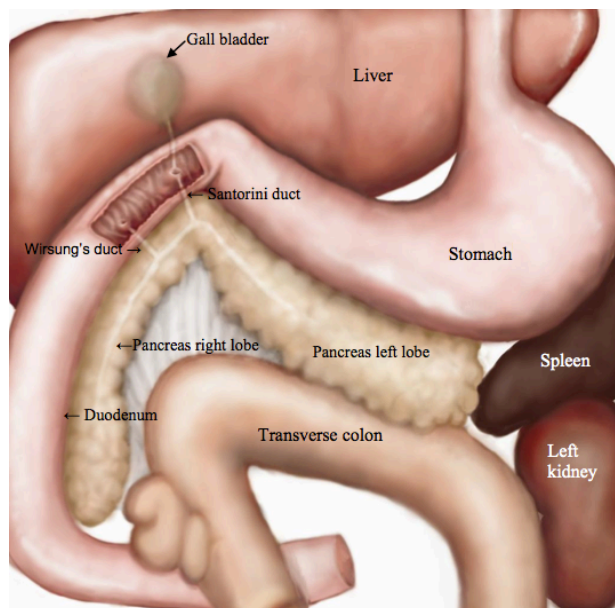


Figura 1. Ilustração da localização do pâncreas na cavidade abdominal e relação topográfica com os órgão adjacentes (Mansfield, 2012a)

Por sua vez, o lobo esquerdo encontra-se situado entre a face visceral do estômago e o cólon transverso e termina ao nível do pólo cranial do rim esquerdo. Tem contacto com o fígado, com a veia cava caudal, a aorta e a veia porta, prolongando-se pela cabeça do pâncreas e terminando na região do 2º processo transverso lombar (Sisson *et al.*, 2000). É ligeiramente mais curto que o lobo direito e encontra-se no folheto profundo do omento maior, ao nível da sua inserção na curvatura maior do estômago (Mai, 2000).

Nos cães usualmente estão presentes dois ductos, o ducto pancreático, ou ducto de *Wirsung's*, e o ducto pancreático acessório ou de *Santorini*, no entanto é possível que haja uma variação individual e que alguns animais tenham apenas o ducto pancreático acessório (Evans & Christensen, 1979; Williams, 2005). Os humanos possuem normalmente apenas um ducto e estão predispostos a obstrução do mesmo (Al Mofleh, 2008).

As secreções digestivas entram no duodeno através de um dos dois ductos pancreáticos, esses ductos podem comunicar dentro da glândula ou cruzar-se entre si. Quando não há comunicação dos dois ductos, o lobo direito é drenado pelo ducto e o lobo esquerdo pelo ducto pancreático acessório (Fossum, 2005).

Em cães, o ducto pancreático acessório representa o maior ducto pancreático excretor, abrindo-se no interior do duodeno na papila duodenal menor, enquanto o ducto pancreático geralmente entra no duodeno através da papila duodenal maior, de modo adjacente ao ducto biliar comum (Williams, 2001; Fossum, 2005).

Quando apenas está presente o ducto pancreático acessório, todas as secreções pancreáticas entram no duodeno, através da papila duodenal menor (Williams, 2001).

O pâncreas é uma glândula mista, constituída por tecido exócrino e endócrino (Brobst, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001; Sherding *et al.* 2003). O tecido endócrino corresponde às ilhotas de *Langerhans* e representa 1 a 2 % da glândula; o tecido exócrino, constituído pelas células acinares e os seus vasos e nervos associados representam mais de 98 % do parênquima pancreático (Steiner, 2010).

O suprimento vascular pancreático é assegurado através de ramos das artérias celiaca e mesentérica cranial, ambas provenientes da artéria aorta. Mais especificamente, o seu aporte sanguíneo é tripartido, ou seja, tem essencialmente a contribuição de três artérias. O lobo direito do pâncreas é irrigado pelas artérias pancreático-duodenais cranial e caudal, originadas, respetivamente, na artéria celiaca e na artéria mesentérica cranial. O lobo esquerdo do pâncreas é irrigado por um, ou mais ramos pancreáticos da artéria esplénica, originada na artéria celiaca (Ellenport, 1986; Knol *et al.*, 1987).

Os ramos das artérias gastroduodenais, artéria hepática comum e os ramos direitos da artéria celiaca, podem, também, contribuir para o aporte sanguíneo da glândula. A drenagem venosa é, também, tripartida e vai terminar na veia porta

(Ellenport, 1986; Knol *et al.*, 1987).

Antes de sair do pâncreas todo o sangue que sai das ilhotas de *Langerhans* entra nos capilares acinares e desta forma as células acinares, particularmente as que circundam as ilhotas, ficam expostas a elevadas concentrações de hormonas insulares, sugerindo uma função reguladora endócrina sobre o pâncreas exócrino (Williams, 2005).

A inervação pancreática realiza-se de um modo relativamente simples. As fibras parassimpáticas provêm do nervo vago enquanto as fibras simpáticas têm origem, na sua maioria, no plexo celíaco e em menor proporção no plexo mesentérico anterior, pela região posterior do lobo direito (Collas & Dupre, 1993).

## **1.2 Fisiologia do pâncreas**

O pâncreas apresenta funções exócrinas e endócrinas. As exócrinas são aquelas associadas à digestão e incluem a secreção de enzimas digestivas e bicarbonato (Watson & Bunch, 2009).

As células exócrinas do pâncreas são organizadas em ácinos, que são responsáveis pela produção de enzimas digestivas, as quais são armazenadas nos grânulos de zimogénio (Argenzio, 1996; Brobst, 1997; Cullen & MacLachlan, 2001; Herdt, 2007; Steiner, 2008).

As células do sistema ductal são responsáveis pela secreção de água e eletrólitos, especialmente as dos menores ductos que contêm altos níveis de anidriase carbónica (Argenzio, 1996; Brobst, 1997).

As principais funções do pâncreas exócrino são: secreção de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) numa tentativa de corrigir o pH ácido do conteúdo gástrico que flui para o interior do duodeno e secreção de todas as enzimas necessárias para a digestão luminal de hidratos de carbono, lípidos e proteínas (Murdoch, 1989; Argenzio, 1996; Cullen & MacLachlan, 2001). Além disso, regula a flora microbiana da região proximal do intestino delgado e atua na absorção de cianocobalamina, vitamina B12 (Brobst, 1997).

As principais enzimas digestivas estão presentes nas células acinares pancreáticas sob a forma de zimogénios, que são formas inativas, proenzimas (Mansfield, 2003).

Quando ocorre estimulação pancreática as enzimas são libertadas nos ductos pancreáticos por meio de exocitose (Herdt, 2007; Steiner, 2008).

Na junção entre os ácinos e os ductos estão as células centro-acinares, cuja função, juntamente com as células dos ductos, é a secreção de água e bicarbonato de sódio, permitindo alterar a secreção acinar. Esta alteração torna-a numa solução aquosa e com pH alcalino necessário à neutralização de ingesta proveniente do estômago (Williams, 2005; Herdt, 2007).

Williams (2001) afirmou que a secreção pancreática ocorre como resposta cerebral, tal como a antecipação e o cheiro de um alimento, bem como à estimulação gástrica e intestinal originada pela presença de alimento no estomago ou intestino delgado.

A secreção de enzimas, eletrólitos e água está sob controlo do sistema nervoso autónomo, bem como de hormonas gastrointestinais como a colecistocinina (CCK) e a secretina (Argenzio, 1996; Brobst, 1997).

O sistema nervoso entérico, que consiste numa rede de corpos celulares e respetivos neurónios localizados no tubo digestivo permitem uma regulação local, em comunicação com o sistema nervoso central, mas independente do mesmo - ou a partir de fibras nervosas parassimpáticas derivadas do nervo vago (Herdt, 2007).

A estimulação do pâncreas exócrino pode ser dividida em três fases diferentes: a fase cefálica, iniciada pela visão, cheiro e antecipação de alimento, a fase gástrica, que ocorre com a distensão do estômago pela presença de alimento e a fase intestinal que é a mais intensa de estimulação pancreática e é iniciada com a distensão duodenal. As fases cefálica e gástrica ocorrem ambas com estimulação vagal, a fase intestinal é constituída por estímulos endócrinos e neuronais (Herdt, 2007).

A componente neuronal é mediada pelo sistema nervoso entérico que liberta acetilcolina, reforçando e aumentando a estimulação vagal das duas fases anteriores, enquanto a componente endócrina é iniciada com a estimulação química pelo conteúdo duodenal, quando péptidos e gorduras estimulam a libertação de CCK pelas células endócrinas do duodeno, estimulando os ácinos. Por outro lado o pH baixo faz com que haja libertação de secretina, responsável pela estimulação das células centro-acinares e ductais, de modo a elevar o pH duodenal para que as enzimas pancreáticas possam atuar (Williams, 2005; Herdt, 2007; Steiner, 2008).

Após iniciados os estímulos necessários à secreção pancreática, as enzimas e zimogénios são libertados no lúmen intestinal. As proenzimas sofrem a ação dos peptídeos pela enzima enteroquinase sobre o tripsinogénio (forma inativa), que é ativado em tripsina no intestino pelos iões de cálcio, sais biliares e enteroquinases



intestinais. Por sua vez, a tripsina atua sobre os demais zimogénios, ativando-os (Brobst, 1997; Mansfield, 2003).

A ativação do tripsinogénio liberta o peptídeo de ativação do tripsinogénio, mais conhecido pela sigla em inglês TAP (Mansfield, 2003).

Existem vários mecanismos que diminuem a autodigestão do pâncreas pelas enzimas que secreta, como o fato das enzimas proteolíticas serem secretadas como proenzimas, existência de inibidores das enzimas pancreáticas presentes no parênquima do órgão, como o inibidor secretor de tripsina pancreática (PSTI) e a 1-antitripsina e presentes na circulação como a 1-antitripsina e f-macroglobulinas. (Cunningham, 2004; Williams, 2005; Watson & Bunch, 2009).

Outro fator que previne a digestão do pâncreas é a separação física dada pela acumulação dos zimógenos em grânulos envoltos por membrana dentro das células acinares, em conjunto com a distância entre o local da libertação da enteroquinase e os zimogénios, prevenindo assim a ativação precoce das enzimas. A presença de esfínteres musculares nos ductos pancreáticos impedem o fluxo retrogrado do conteúdo duodenal, auxiliando também a prevenção da digestão do pâncreas (Steer & Meldolesi, 1988; Cunningham, 2004; Watson & Bunch, 2009).

As células de *Gobet*, também presentes nos ductos pancreáticos, secretam muco que pode atuar como uma barreira protetora contra o refluxo de bicarbonato e degradação do epitélio ductal por enzimas digestivas (Cunningham, 2004).

Para além da função exócrina desempenhada, o pâncreas tem também um importante papel endócrino tendo como função essencial produzir mediadores hormonais (Williams, 2005).

A porção endócrina do pâncreas é composta por diversos tipos celulares que secretam fatores neuro-hormonais, os quais intervêm notoriamente na regulação da glicémia (Stevens & Lowe, 1993). As ilhotas de *Langerhans*, situadas no parênquima pancreático são constituídas por quatro tipos de células com funções diferentes (Herdt, 2007). Estas células, comuns a todas as espécies, são: as células alfa, produtoras de glucagon, células beta, produtoras de insulina, células ómega (D) responsáveis pela produção de somatostatina e as células F ou PP produtoras de polipeptído pancreático (Poirier & Ribadeau Dumas, 1995).

As hormonas pancreáticas, elaboradas e secretadas pelos ilhotas de *Langerhans*, são sintetizadas sob a forma de precursores polipeptídicos, os quais são posteriormente clivados e ligam-se a recetores de membrana na superfície das células,

de forma a exercerem as suas ações biológicas (Corgier, 2002).

### 1.3 Doença inflamatória – Pancreatite

#### Fisiopatologia

A fisiopatologia da pancreatite em cães continua a ser de determinação inconclusiva sendo que as conclusões retiradas para os animais são extrapoladas da medicina humana (Mansfield, 2012). É definida como uma condição inflamatória que se desenvolve com a autodigestão do pâncreas, como consequência da ativação prematura de zimogénios, no interior das células pancreáticas acinares (Mansfield, 2003; Williams, 2005; Steiner, 2010).

Vários modelos experimentais de pancreatite em cães foram desenvolvidos compreendendo a hiperestimulação experimental do pâncreas com CCK ou com o seu análogo ceruleína, a suplementação dietética com etionina e a obstrução do ducto pancreático, no entanto, ainda se desconhece a relação causal destes fatores no desenvolvimento de inflamação pancreática espontânea (Simpson, 2006; Steiner, 2010; Mansfield, 2012b).

Acredita-se que a formação desses vacúolos seja devida à fusão dos grânulos de zimogénio com lisossomas no interior da célula acinar devido a um bloqueio apical, como demonstrado na Figura 2, sendo conhecida como teoria da co-localização (Mansfield, 2012a).

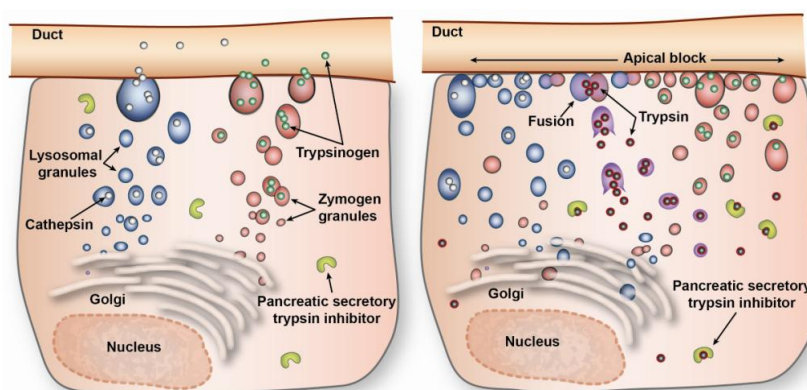


Figura 2. Demonstração da teoria da co-localização (Mansfield , 2012a)

Legenda: Na célula normal, à esquerda, os grânulos de zimogénio e os lisossomas, ambos produzidos no complexo de Golgi são transportados separadamente. Na célula anormal à direita., há um bloqueio apical que permite que os grânulos de zimogénio se fundam com os lisossomas. A catepsina vai deste modo ativar o tripsinogénio em tripsina, no interior da célula acinar

Estes fatores contribuem para a ativação do tripsinogénio em tripsina e posteriormente ativação de outros zimogénios. O PSTI é libertado numa tentativa de

travar a ativação da tripsina no interior da células mas a sua atividade é anulada se mais de 10% da tripsina estiver ativa (Mansfield , 2012a).

O stresse oxidativo ou a hipotensão podem também ser responsáveis pela ativação da tripsina, o que geralmente piora com o pH acinar baixo e elevadas concentrações intracitósticas de cálcio (Mansfield , 2012a).

Com a ativação do tripsinogénio em tripsina no interior do pâncreas, há aumento da permeabilidade pancreática, lesões pancreáticas diretas, início da cascata de ativação enzimática, bem como efeitos sistémicos consequentes (Watson, 2004; Williams, 2005; Steiner, 2010).

Alguns autores apontam a fosfolipase A como uma das enzimas mais importantes no dano tecidual (Mayer *et al.*, 1998; Watson & Bunch, 2009).

Segundo Steiner (2010), uma vez iniciada a ativação enzimática, numerosos mediadores inflamatórios e radicais livres são importantes para a progressão da pancreatite. A maioria dos mediadores é libertada pelos neutrófilos e macrófagos, como:

- Fator de necrose tumoral -  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ );
- Interleucina - 1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, IL-10;
- Interferon-  $\alpha$  (INF-  $\alpha$ ), INF -  $\gamma$ ;
- Óxido nítrico (NO);
- Fator de ativação plaquetária (PAF);

Para além das múltiplas citocinas que são estimuladas com este processo, há também uma importante alteração na circulação pancreática que exacerba a inflamação. A pancreatite necrosante causa uma redução progressiva nos capilares após o dano causado na célula acinar. Em modelos experimentais esta não é reversível utilizando somente fluidoterapia (Bassi *et al.*, 1994).

A circulação de proteases sistémicas parece ter um efeito menor na progressão e gravidade da doença espontânea em cães, comparativamente com mediadores de inflamação como causa e fatores de perpetuação de complicações sistémicas, fato sugerido num estudo de Ruaux e Atwell (1999).

Quando iniciada, a amplificação e a progressão da pancreatite envolvem diversos fatores, que contribuem para a patogénese da doença e podem interferir na gravidade do quadro clínico do animal. Esses fatores estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Fatores envolvidos na patogênese da pancreatite. (Sherding *et al.*, 2003)

| Fator                                        | Papel Proposto na Patogênese da Doença                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enzimas Pancreáticas</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Tripsina</b>                              | Perpetua os danos proteolíticos no tecido pancreático (autodigestão)<br>Perpetua a ativação de mais tripsina e outras proteases<br>Consumo de inibidores proteásicos plasmáticos<br>Coagulação/fibrinólise (CID)<br>Ativa o sistema cinínico e libertação de histamina a partir de mastócitos, contribuindo para edema e hemorragia. |
| <b>Fosfolipase A</b>                         | Danos na membrana celular (necrose, edema pulmonar não cardiogénico)<br>Libertação de toxinas (como o fator depressivo miocárdico)                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Elastase</b>                              | Dano vascular (progressão da pancreatite edematosa para hemorrágica)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Quimiotripsina</b>                        | Ativação da xantino-oxidase (formação de radicais livres derivados do oxigénio)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Lipase</b>                                | Necrose gordurosa local (peritonite, hipocalcémia)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Mediadores Inflamatórios</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Radicais livres derivados do oxigénio</b> | Dano tecidual por destruição das membranas celulares pela peroxidação de lípidos da membrana. Lesão de células endoteliais (edema e hemorragia pancreáticas, CID)                                                                                                                                                                    |
| <b>Sistema de calicreína-cinina</b>          | Vasodilatação, hipotensão e choque                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Complemento</b>                           | Inflamação local e agregação de leucócitos, peritonite                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Coagulação/Fibrinólise</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                              | CID<br>Trombose dos vasos sanguíneos pancreáticos<br>Necrose pancreática isquêmica                                                                                                                                                                                                                                                   |

Em alternativa à cascata de ativação enzimática no interior do pâncreas, como a etapa mais importante no desenvolvimento de pancreatite, Mansfield, Anderson e O'Hara (2012) sugerem que a inflamação inicial na gordura abdominal possa desempenhar um papel crucial, estendendo-se a inflamação localmente até ao pâncreas, no qual as adipocinas teriam um papel fundamental no processo de

inflamação pancreática. Até ao momento a validade desta teoria, bem como a sua aplicação prática, permanecem ainda por avaliar.

Relativamente a complicações de pancreatite, estas podem ser locais ou sistémicas. As complicações locais mais descritas incluem necrose pancreática, pseudo-quistos e abscessos pancreáticos. Desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência pulmonar, miocardite, sinais neurológicos e falência multiorgânica constituem as complicações sistémicas mais evidenciadas (Holm *et al.*, 2003; Williams, 2005; Steiner *et al.*, 2010).

### Classificação

A pancreatite em cães divide-se em aguda e crónica, com base em critérios clínicos e patológicos adaptados da medicina humana. A PA é definida como inflamação neutrofílica do pâncreas de surgimento súbito e reversível, estendendo-se à gordura peri pancreática (Williams, 2001; Mansfield, 2011a). Segundo Watson (2012) na PA quando um doente é tratado e há recuperação total, o pâncreas retorna ao normal, quer histologicamente quer funcionalmente. A denominação PA recidivante é usada para descrever episódios repetidos de inflamação pancreática sem alteração histopatológica permanente (Williams, 2001).

A PC pode ser contínua e latente ou recorrente e episódica, a doença pode ser leve, com danos morfológicos mínimos e ausência de complicações, ou intensa, ocorrendo destruição irreversível e progressiva do órgão. No estágio final da doença podem ocorrer complicações devido à insuficiência pancreática (Sherding *et al.*, 2003; Watson, 2003). Histologicamente está associada a fibrose, perda gradual de tecido pancreático e infiltrado inflamatório mononuclear, linfocítico ou linfoplasmocitário (Watson, 2012).

A diferenciação entre pancreatite aguda e crónica não é possível clinicamente, esta determinação é efectuada com biópsia pancreática, raramente efectuada *ante mortem*. Portanto, a nomenclatura médica geralmente é relacionada com a gravidade e longevidade dos sinais clínicos (Watson, 2004).

Esta definição é semelhante ao que acontece na Medicina Humana, em que a PA é definida como um processo inflamatório centrado sobre o pâncreas, com eventual envolvimento de múltiplos órgãos (Al Mofleh, 2008). O processo é considerado reversível, quando não há fibrose presente (Bradley, 1993). A PA é, por

vezes, sub-classificada em não necrosante ou necrosante, apresentando esta última um pior prognóstico (Al Mofleh, 2008; Blum *et al.*, 2001). A necrose é geralmente diagnosticada por tomografia computadorizada (TAC) em medicina humana (Al Mofleh, 2008).

A PA grave em humanos é normalmente associada com falência de órgãos, complicações locais (como acumulação de fluídos, infecção necrosante e formação de pseudocistos) ou ambos (Windsor & Hammodat, 2000). A presença de necrose, infecção necrosante e a extensão da necrose são associados com elevada morbidade e mortalidade nas pessoas. Esta mesma associação não foi definida em cães, em parte, devido à dificuldade em avaliar a quantidade de necrose (Mansfield, 2012).

### Epidemiologia

A PA é uma doença relativamente comum em medicina veterinária, embora a sua real incidência permaneça indefinida. Como referido, estima-se que 90% dos casos de pancreatite permaneçam sem diagnóstico, por muitos animais apresentarem uma forma subclínica da doença (Steiner 2003; Watson, *et al.*, 2007; Pápa, *et al.*, 2010).

Steiner *et al.* (2008a) realizaram um estudo em que 20 dos 22 animais com evidência macroscópica de pancreatite tinham sinais clínicos compatíveis com a doença, mas não havia a suspeita clínica. Estes dados confirmam a ideia de que a pancreatite é uma doença sub-diagnosticada.

Em relação à idade, os cães de meia-idade (> 5 anos) e idosos estão mais predispostos a desenvolver pancreatite. Este fato pode ser devido ao processo normal de envelhecimento ou ao desenvolvimento de doenças mais frequentes em geriátricos e que possam estar relacionadas com a etiologia de pancreatite, discutidas mais à frente (Hess *et al.*, 1999).

Cook *et al.* (1993) refere que as fêmeas e machos castrados têm maior risco de desenvolver PA que macho sexualmente intactos.

Num estudo recente em cães sujeitos a eutanásia, 90% dos animais tinham lesões histológicas compatíveis com pancreatite, sendo que 81% das alterações foram consideradas leves e as restantes moderadas a graves. Neste estudo ficaram ainda por determinar a relevância clínica das lesões identificadas microscopicamente (Trivedi, *et al.*, 2011).

Outros estudos identificaram inflamação pancreática no exame *post mortem*

em 75 a 92% dos cães (Newman *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2006). Estes valores são provavelmente sobrestimados uma vez que se trata de um centro de referência e desta forma os casos apresentados poderão ser clinicamente mais severos.

Newman *et al.* (2004) relatam no seu estudo que os perfis histopatológicos mais comuns (64,7% dos animais) eram característicos de PC, sugerindo que a forma crônica terá uma prevalência mais elevada do que esperado.

A prevalência de PC num estudo *post mortem* com 200 cães foi de 34%, excluindo-se os animais cujas amostras estavam severamente autolisadas, inviabilizando o diagnóstico histopatológico. A análise estatística neste mesmo estudo mostrou risco relativo superior para o desenvolvimento de PC nas raças Cavalier King Charles, Cocker Spaniel, Collies e Boxers (Watson *et al.*, 2007).

Entre os animais que apresentaram pancreatite confirmada pelo exame histopatológico, a maior parte eram fêmeas e animais com condição corporal elevada, mas estatisticamente, o risco relativo desses fatores não se apresentou elevado (Watson *et al.*, 2007).

Sherding *et al.* (2003) cita como predispostos à doença, cães da raça Schnauzer miniatura, Caniche miniatura e Cocker Spaniel, com predominância do sexo feminino.

Um estudo feito pela Universidade de Illinois as raças com maior prevalência eram o Schnauzer miniatura, Pastor de Shetland, Yorkshire Terrier, Caniche miniatura e Bichon Frisé (Steiner *et al.*, 2010).

A taxa de mortalidade reportada em cães está entre 27% to 58% (Cook *et al.*, 1990; Ruaux & Atwell, 1998; Charles, 2007) embora esta possa ser superior, uma vez que os estudos foram efetuados em centros de referência, à semelhança dos estudos de Newman *et al.*. Outra possível hipótese para esta taxa de mortalidade é o fato de não existir um exame *gold standard* para o diagnóstico de pancreatite. Mesmo tendo estes fatores em conta, estima-se que o valor real da taxa de mortalidade seja superior à reportada em estudos de medicina humana, 5 a 15% (Al Mofleh, 2008).

Plunknett (2000) afirma que apesar de todos os fatores predisponentes, a PA por ocorrer em qualquer cão.

### Etiologia

Em muitos casos de pancreatite não se consegue estabelecer um diagnóstico etiológico confiável, sendo diversas vezes a pancreatite em cães é classificada como

idiopática, ou seja, de etiologia desconhecida. Diversos fatores são apontados como etiológicos ou predisponentes para a ocorrência de pancreatite em cães, é provável que mais de um fator esteja envolvido (Sherding *et al.*, 2003; Watson & Bunch, 2009).

Os fatores de risco propostos para ocorrência de pancreatite em cães são: indiscrição alimentar, ingestão de tóxicos, obesidade, hiperlipidemia, predisposição genética, hipercalcemia, traumatismo pancreático, administração de fármacos específicos e obstrução de ducto pancreático (Slatter, 2007; Mansfield, 2012a).

#### **a) Nutrição**

O pâncreas exócrino é altamente responsivo às alterações nutricionais, sendo a pancreatite mais prevalente em animais obesos. Este fato é evidenciado principalmente por ser bastante difícil a indução de pancreatite experimental em animais desnutridos (Williams, 2001; Shaw & Ihle, 2006).

Um estudo de Edney e Smith (1986) documentou a existência de associação entre raça e obesidade. Outro estudo revela que esses fatores atuam de forma independente (Hess *et al.*, 1999).

Embora a importância do tipo de dieta seja contestada, está comprovado que a ingestão de dieta com alto teor de gordura por longo tempo e a ingestão de uma refeição rica em gordura aumentam a susceptibilidade dos cães para danos pancreáticos, podendo conduzir a PA (Lewis, *et al.*, 1994; (Meyer *et al.*, 1995; Cullen & MacLachlan, 2001; Sherdin *et al.*, 2003)

Devido a altas concentrações de triglicéridos nos capilares pancreáticos, com ação da lipase originam-se ácidos gordos tóxicos, causando lesão direta no pâncreas (Williams, 2001).

Um estado inflamatório crônico está associado à acumulação de tecido adiposo e adipocinas em medicina humana, e provavelmente também ocorre em cães (Radin *et al.*, 2009; Frederic *et al.*, 2010) Este fator pode ser importante na pancreatite canina especialmente tendo em conta o envolvimento de gordura peri-pancreática, mas este fator carece ainda de avaliação (Mansfield, 2012a).

Apesar de não haver total esclarecimento sobre o papel da hiperlipidemia como fator de risco ou como consequência de pancreatite em cães (resultado de esteatonecrose), os animais com pancreatite muitas vezes exibem amostras sanguíneas com uma aparência grosseira de hiperlipidemia (Steiner, 2010).



Pode ocorrer como resultado da ingestão de refeição rica em gordura e de determinadas doenças, tais como, hiperadrenocorticism (HAC), diabetes mellitus (DM), hipotireoidismo (Hess *et al.*, 1999; Sherding *et al.*, 2003) ou hiperlipidemia idiopática do Schnauzer Miniatura (Ford, 1993).

A hiperlipidemia idiopática do Schnauzer miniatura é devida a um defeito do metabolismo das lipoproteínas, no qual há uma base hereditária (Xenoulis *et al.*, 2007; Xenoulis *et al.*, 2010; Xenoulis *et al.*, 2011).

Em humanos algumas causas de hiperlipidemia estão frequentemente associadas a causas de PA (Steiner, 2010).

Num estudo retrospectivo, cães com recente indiscrição alimentar demonstraram risco mais elevado de desenvolver pancreatite, que os cães que estavam habituados a uma ingestão diária de *snacks* e recompensas (Lem *et al.*, 2008). Este estudo sugeriu, contudo não provou, que ingestão de comida inapropriada (indiscrição alimentar) representa maior risco que ingestão de gorduras/proteínas por si só na dieta.

## **b) Hereditariedade**

A pancreatite hereditária já foi provada em pessoas (Blackstone, 1998) e suspeita-se que algumas raças, particularmente Schnauzer miniatura possam também ter uma componente hereditária, apesar de ainda não ter sido comprovado (Bishop *et al.*, 2004; Bishop *et al.*, 2010).

Diversas mutações foram identificadas nos genes do tripsinogénio em humanos e pensa-se que mutações semelhantes possam estar presentes em animais domésticos, contudo ainda não foram identificadas (Williams, 2005).

Num estudo foram encontradas, exclusivamente nos Schnauzers miniatura, três mutações no gene que codifica o PSTI, o mesmo tipo de mutação implicado na pancreatite hereditária humana. Apesar de tudo, os autores sugerem que a pancreatite nesta raça será multifatorial e que a implicação destas mutações no desenvolvimento de pancreatite ainda não está totalmente compreendida (Bishop *et al.*, 2008).

## **c) Isquémia pancreática**

Achados clínicos e laboratoriais indicam que a isquémia é importante na patogenia da PA, seja exercendo o papel de causa primária (Meyer *et al.*, 1995) ou de influência exacerbadora (Shen, *et al.*, 1992).

A isquemia pancreática pode surgir durante o choque hipovolêmico, quando a vasoconstrição provoca desvio do fluxo sanguíneo para órgãos vitais como coração e cérebro, secundária a hipotensão provocada por anestesia geral ou durante a oclusão temporária do fluxo venoso de saída durante manipulações cirúrgicas na parte anterior do abdômen, o que pode explicar algumas circunstâncias de pancreatite pós-cirúrgica (Steiner, 2010).

Há outras situações que podem levar à isquemia pancreática como desidratação grave ou choque, e poderá ser essa a razão pela qual se observa muitas vezes pancreatite associada a insuficiência renal (Steiner, 2010).

#### **d) Manipulação e trauma pancreático**

A probabilidade de causar pancreatite que tenha relevância clínica por manipulação cirúrgica é baixa e pensa-se que seja devido à isquemia mais do que à manipulação do órgão em si (Steiner, 2010).

As manipulações cirúrgicas abdominais, quedas ou atropelamentos com dano abdominal, podem resultar no escape de enzimas do pâncreas iniciando um processo de necrose e inflamação do órgão e dos tecidos adjacentes (Cullen & MacLachlan, 2001).

A pancreatite constitui uma complicação rara de biópsia pancreática e de ressecção de neoplasias pancreáticas (Steiner, 2010). Contudo, a biópsia pancreática num pâncreas já inflamado pode exacerbar a inflamação existente e complicar a recuperação pós-cirúrgica (Watson & Bunch, 2009).

A pancreatite pós-cirúrgica foi relatada em cães, embora o procedimento cirúrgico não tenha envolvido diretamente o pâncreas (Lewis *et al.*, 1994). Isso sugere o envolvimento de alterações sistêmicas e a possível contribuição de agentes anestésicos ou medicação trans cirúrgica (Cook *et al.*, 1993).

#### **e) Hipercalcemia**

A PA em cães tem sido associada com a hipercalcemia, quando o cálcio sérico total excede 15 mg/dL, que pode ocorrer em animais com hipercalcemia iatrogénica, hiperparatireoidismo ou intoxicação por vitamina D, pode desenvolver-se pancreatite (Cullen & MacLachlan, 2001). Contudo, a hipercalcemia iatrogénica raramente provoca pancreatite, pela frequência desta alteração em animais com pancreatite, fica ainda por determinar se é uma causa ou consequência da inflamação

pancreática (Steiner, 2010).

#### **f) Fármacos**

A pancreatite induzida por drogas em seres humanos tem sido mais extensivamente pesquisada do que em cães. No entanto, apenas poucos agentes foram comprovados como causadores dessa doença, e certas drogas ou seus metabólitos apenas causam efeito tóxico idiossincrático no pâncreas de indivíduos hipersensíveis (Mallory & Kern Jr., 1980).

As drogas suspeitas comumente utilizadas em medicina veterinária são: azatioprina, furosemida, diuréticos tiazídicos, zinco, sulfonamidas, clorpromazina, estrogénio, brometo de potássio, fenobarbital, salicilatos, tetraciclina, alcalóides de vinca, L-asparaginase, organofosfatos e agentes quimioterápicos (Williams, 2005; Steiner, 2010; Steiner *et al.*, 2008b; Mansfield, 2012a).

A terapia com corticosteróides em cães saudáveis ou cães com sinais neurológicos não induziu clinicamente pancreatite mas resultou num aumento das concentrações de enzimas pancreáticas, em pelo menos três estudos (Parent, 1982; Fittschon & Bellamy, 1984; Lucena *et al.*, 1999). O potencial dos glucocorticóides de causar pancreatite diretamente foi recentemente desmitificado, uma vez que os glucocorticóides demonstraram aumentar atividade não específica da lipase mas não a cPLI, sem causar inflamação pancreática (Mansfield, 2012a).

Um estudo retrospectivo com cães em tratamento contínuo para epilepsia, mostrou que 10% de um grupo de cães sendo tratados com a associação de fenobarbital e brometo de potássio desenvolveram provável pancreatite, enquanto 0,3% de um grupo que recebia tratamento apenas com Fenobarbital desenvolveram provável pancreatite (Gaskil & Cribb, 2000). Outro estudo demonstrou que em 337 cães tratados com fenobarbital e/ou brometo de potássio, 23 (7%) apresentaram concentrações de cPLI acima do valor de 199.9  $\mu\text{g/L}$ , sugerindo que todos os animais tratados com um destes fármacos ou em terapia combinada de ambos deverão ser sujeitos a avaliação pancreática, sobretudo se houver presença de sinais clínicos (Steiner *et al.*, 2008b).

As drogas quimioterápicas para o tratamento de neoplasias, tais como doxorubicina, ciclofosfamida, metotrexano e cisplatina, os agentes anestésicos e a medicação usada durante a cirurgia podem predispor o desenvolvimento da PA em cães (Cook *et al.*, 1993).

Num estudo de Wright *et al.* (2009), o fármaco L-asparaginase em associação

com a vincristina não foi conclusivamente associado a pancreatite clínica, ainda que tivesse causado variações de cPLI, sugerindo algum grau de possível pancreatite subclínica.

Mikszewski *et al.* (2003) descreveu o caso de um cão com diagnóstico de anemia hemolítica devido à intoxicação por zinco, que secundariamente desenvolveu PA. O mecanismo da associação entre altos níveis de zinco e o desenvolvimento da pancreatite não é totalmente conhecido. Sabe-se que o zinco é eliminado no fluido pancreático e dessa maneira o excesso de zinco acumulado pode conduzir a danos nas células pancreáticas e causar a libertação de enzimas pancreáticas ativas, dando início ao quadro de PA. É possível que isquemia e hipóxia, devido à anemia hemolítica induzida pelo excesso de zinco, também sejam fatores implicados no desenvolvimento da doença nesse caso.

#### **g) Obstrução do ducto pancreático**

A obstrução do ducto pancreático induzida experimentalmente leva a atrofia e fibrose do pâncreas, embora se verifique inflamação e edema quando há estimulação pancreática (Williams, 2005; Steiner, 2010).

As condições clínicas que podem levar a obstrução parcial ou total dos ductos pancreáticos incluem a duodenite, edema do ducto ou da parede duodenal, espasmos do esfíncter, cálculos biliares, neoplasia, intervenções cirúrgicas ou migração errática de parasitas (Sherding *et al.*, 2003; Williams, 2005).

Os cálculos biliares constituem a maior causa de pancreatite nos seres humanos. Mas isto não tem sido relatado em cães e gatos, presumivelmente devido a baixa incidência de cálculos biliares nestas espécies, e além disso, nos cães, pela separação dos ductos pancreáticos e biliares (Steiner, 2010).

Newman *et al.* (2004) concluíram com base na distribuição das lesões, que a obstrução do ducto pancreático não é importante na pancreatite espontânea no cão.

#### **h) Refluxo duodenal**

O refluxo de conteúdo duodenal, quer seja biliar, enteropeptidase, enzimas pancreáticas ativadas ou bactérias, para o interior dos ductos pancreáticos poderá conduzir a pancreatite (Brobst, 1997; Steiner, 2010).

Sob circunstâncias normais, é improvável que este refluxo ocorra, já que a abertura do ducto é rodeada por mucosa macia, compacta e especializada sobre a

papila duodenal e está equipada com um esfíncter muscular independente. Contudo, este mecanismo anti-refluxo pode não ser suficiente em situações como vômito grave ou trauma não perfurante na cavidade abdominal que fazem aumentar a pressão no interior do duodeno (Steiner, 2010).

### **i) Infecção**

A infecção pancreática pode atuar como fator predisponente ou etiológico para a PA, tendo como principais agentes bactérias entéricas, parvovírus e migração de parasitas intestinais por ciclo errático (Sherding *et al.*, 2003).

Williams (2005) e Steiner (2010) reportam que a infecção bacteriana como causa de pancreatite tem sido descrita em humanos, mas não em canídeos, sendo que os casos relatados de envolvimento bacteriano foram de animais com abscessos pancreáticos.

### **j) Doenças concomitantes**

A pancreatite tem sido associada a doenças específicas como babesiose e leishmaniose, contudo ainda não está clarificado se é a doença ou o tratamento que influenciam o aparecimento de pancreatite (Carrasco, *et al.*, 1997; Mohr *et al.*, 2000; Aste *et al.*, 2005).

A prévia existência de doença aguda ou crônica do trato gastrointestinal é um fator de risco para o desenvolvimento da PA (Hess *et al.*, 1999).

A PA tem sido observada em animais com doença hepática, sendo devida a comprometimento vascular, secundário a anormalidades de coagulação, à acumulação de toxinas secundário ao comprometimento da função hepática, resposta a uma causa comum inicial, ou reação a drogas dadas numa tentativa de controlar a insuficiência hepática (Steiner, 2010).

Doenças metabólicas, tais como DM, HAC e hipotireoidismo, estão associados a um maior risco de desenvolvimento de pancreatite (Cook *et al.*, 1993; Hess *et al.*, 1998; Steiner, 2008). Possíveis associações entre DM e pancreatite, incluem formas subclínicas de pancreatite que conduzem a destruição progressiva das ilhotas de Langerhans ou a anticorpos contra as células secretoras de insulina promovendo inflamação generalizada do pâncreas. Estas três endocrinopatias acarretam diversas desordens metabólicas e especialmente a hipertrigliceridemia pode ser responsável por esta associação (Xenoulis & Steiner, 2010).

Num estudo 50% dos animais com pancreatite tinham doenças concomitantes, 55% dos quais apresentavam cetoacidose diabética (CAD) ou HAC; mais frequentemente em cães com a forma mais grave de pancreatite (Mansfield *et al.*, 2003).

Num estudo com 221 cães diabéticos, considerando animais com doença regulada e não regulada, 13% apresentavam pancreatite associada, a percentagem de cães com HAC e infecção do trato urinário inferior era de 23% e 21%, respetivamente (Hess *et al.*, 2000). Em outro estudo com 127 cães com cetoacidose diabética, a doença concomitante mais comum foi a pancreatite, com 41% dos cães a manifestarem as duas afeções (Hume *et al.*, 2006).

A presença de neoplasia, especialmente pancreática, representa um fator de risco, sendo que este achado pode se explicado, em parte, pela idade da população, mas pode estar relacionado também com quimioterapia ou cirurgia (Cook *et al.*, 1993).

A associação relatada entre epilepsia e PA deve-se provavelmente ao tratamento anticonvulsivo (Hess *et al.*, 1999; Gaskil & Cribb, 2000).

Outras doenças que podem estar associadas são a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a infecção do trato urinário (Cook *et al.*, 1993).

A presença de uremia é outro fator que tem sido associado com pancreatite, contudo as lesões pancreáticas encontradas em cães com insuficiência renal são subtis e inconsistentes (Cook *et al.*, 1993).

### Diagnóstico

O diagnóstico de pancreatite continua a constituir um enorme desafio na prática veterinária, devido à inespecificidade dos sinais clínicos e há variabilidade da progressão da doença, que pode apresentar-se desde a forma subclínica até uma fase potencialmente fatal (Steiner, 2010).

Entretanto, a história clínica, achados do exame físico, achados radiográficos e ecográficos e resultados de testes laboratoriais apropriados geralmente permitem um diagnóstico presuntivo (Watson & Bunch, 2009).

O maior obstáculo para a validação e avaliação do desempenho de testes de diagnóstico é a falta de um *gold standard* viável e com aplicação clínica. A histopatologia foi apontada como o único meio de diagnóstico definitivo de pancreatite, mas a sua execução e interpretação são problemáticas (Sherding *et al.*,

2003).

Dessa forma, os resultados dos exames acima mencionados podem ter um importante papel no estabelecimento do diagnóstico (Dossin, 2011).

#### **a) Apresentação clínica e exame físico**

Os sinais apresentados por animais com pancreatite são variáveis, e dependem da gravidade da doença (Steiner, 2003).

Cães com PA apresentam-se geralmente com aparecimento súbito de anorexia, depressão e vômito (Hess *et al.*, 1998; Watson, 2004; Steiner, 2010). Podem também apresentar dor abdominal, que varia de leve à intensa e que se manifesta de várias formas como inquietação, dispneia, tremores, distensão abdominal e posição de oração, ou seja com os membros torácicos estendidos, esterno a tocar no solo e os membros pélvicos em estação (Watson & Bunch, 2009; Sherding *et al.*, 2003).



Figura 3. Cão com evidência de dor abdominal cranial, em posição de oração (Watson & Bunch, 2009).

Os sinais de dor abdominal podem ser propiciados através da palpação abdominal, apesar de alguns animais com pancreatite severa não demonstrarem reação durante o procedimento. Algumas vezes é palpável uma massa abdominal anterior e ocasionalmente pode ocorrer ascite. Os animais gravemente afetados podem apresentar também desidratação e febre (Steiner, 2010).

De acordo com Steiner (2003), vômito e dor abdominal são os sinais clínicos chave em cães com pancreatite, sendo que todos os animais que manifestem estes dois sinais associados devem ser cuidadosamente avaliados para investigar a possível presença de PA. Contudo no estudo de Hess *et al.* (1998), em 70 canídeos, a dor

abdominal apenas estava presente em 58%.

Steiner (2010) acredita que a baixa prevalência relatada de dor abdominal na pancreatite canina deve-se à incapacidade dos Médicos Veterinários em reconhecer este sinal e não à verdadeira ausência da mesma, sugerindo que este sinal provavelmente está presente com maior frequência do que a estimada.

No Apêndice I, estão apresentados os sinais clínicos e achados que podem estar presentes no exame físico de canídeos com PA, de acordo com a gravidade da apresentação clínica.

Na PC reconhecer os sinais clínicos é ainda mais desafiante do que em PA, devido à maior subtilidade dos sinais e à alteração progressiva do tecido pancreático (Watson *et al.*, 2007).

Cães com PC apresentam-se com sinais gastrointestinais intermitentes, embora alguns possam apresentar-se com sinais de pancreatite aguda, apresentando um episódio agudo em crônico, obstrução biliar extra-hepática ou cetoacidose diabética, sem qualquer suspeita anterior de subsequente doença crônica (Watson, 2012).

Num estudo em cães com PC, revelaram história de sinais gastrointestinais leves e intermitentes, icterícia pós-hepática, polifagia e perda de peso. Este mesmo estudo relata que à semelhança dos humanos, os animais com PC já têm um grande grau de destruição de parênquima pancreático quando sofrem o primeiro episódio agudo da doença (Watson *et al.*, 2010).

No caso da PC, os sinais clínicos estão, muitas vezes, relacionados com as sequelas, como insuficiência pancreática exócrina (IPE), DM ou obstrução do ducto biliar (Watson & Bunch, 2009).

No Apêndice I, estão representados os vários sinais que devem alertar o Médico veterinário e conduzi-lo ao diagnóstico de PC (Watson, 2012).

## **b) Patologia clínica**

Para que se consiga obter um diagnóstico confiável os exames laboratoriais são essenciais. O painel geral de hemograma e perfil bioquímico, idealmente em conjunto com análise de urina, são necessários para descartar doenças metabólicas como insuficiência renal e para estabelecer referências do estado eletrolítico e ácido base (Mansfield, 2011a). Os parâmetros mais frequentemente utilizados, adicionalmente aos gerais, são a atividade sérica da amilase e lipase, cPLI e



imunoreatividade sérica semelhante à tripsina, TLI (Mansfield, 2012a).

O resultado destes exames serve tanto para direcionar o diagnóstico em caso de pancreatite como para excluir diagnósticos diferenciais possíveis em animais com apresentação clínica similar à de doentes com pancreatite (Steiner, 2003)

A utilização dos exames laboratoriais também é importante para avaliar a evolução do animal durante o tratamento. É difícil encontrar um teste minimamente invasivo, sensível e específico para a pancreatite canina. Desta maneira muitas vezes é necessária a realização de diversos testes de forma a chegar ao diagnóstico (Steiner, 2003; Ruax, 2003; Watson & Bunch, 2009).

### **- Hemograma**

No doente pancreático, sinais de desidratação (hematócrito elevado) e leucocitose são achados frequentes no hemograma (Watson & Bunch, 2009).

Com a evolução do processo, pode haver exacerbação da neutrofilia, surgindo por vezes desvio nuclear neutrofílico à esquerda regenerativo (Steiner, 2010). Ocasionalmente observa-se leucopenia, mas essa ocorrência não é muito frequente (Hess *et al.*, 1998).

O número de plaquetas geralmente é adequado a menos que haja um quadro de CID, podendo haver trombocitopenia (Hess *et al.*, 1998; Watson & Bunch, 2009). A presença de fragmentos de eritrócitos e macroplaquetas é consistente com CID subclínica (Sherding *et al.*, 2003).

O plasma apresenta-se normalmente lipêmico ou icterico (Sherding *et al.*, 2003; Watson & Bunch, 2009).

Segundo Hess *et al.* (1998), em casos de PA fatal, os animais podem apresentar leucocitose (63%), neutrofilia com desvio à esquerda (55%), trombocitopenia (59%) e anemia (29%), que podem ser indicadores de CID, a neutropenia é de ocorrência rara nesses casos (3%).

A maioria dos cães com PC apresenta um hemograma sem qualquer tipo de alteração, contudo a sua realização é de extrema importância para correta avaliação do estado geral do animal (Watson *et al.*, 2010).

Os valores de referência do perfil hematológico para a espécie canina são citadas no Apêndice II.

## - Perfil Bioquímico

As enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) geralmente estão aumentadas na PA, refletindo obstrução biliar ou lesão hepatocelular resultante de isquemia hepática, sepsis ou de exposição do fígado a altas concentrações de produtos tóxicos no sangue portal provenientes do pâncreas (Sherding et al., 2003; Steiner, 2010).

O aumento da actividade da fosfatase alcalina (FA) durante a pancreatite também é frequentemente observado (Watson & Bunch, 2009).

Em relação aos níveis de glucose, a hiperglicemia é comum, provavelmente como resultado do aumento do glucagon no sangue e de aumentos das concentrações de catecolaminas e de cortisol relacionados com o *stresse* (Sherding et al., 2003; Watson & Bunch, 2009).

A hiperlipidemia é associada com pancreatite de ocorrência natural em cães, entretanto não se sabe se a hiperlipidemia se desenvolve como resultado da pancreatite ou se pode ser a sua causa. Estudos na tentativa de esclarecer esta relação não se mostraram conclusivos (Xenoulis & Steiner, 2010).

Podem haver distúrbios eletrolíticos, resultantes da desidratação e episódios de vômito constantes. Pode estar presente azotemia como reflexo de desidratação, embora possa também ser secundária à falência renal aguda secundária a pancreatite. Está também descrita a presença de hipoalbuminémia (Steiner, 2003).

Pode ser observada hipocalcemia em casos severos, devido à hipoalbuminémia ou secundária ao desvio de cálcio para os tecidos moles, através da alteração da integridade da membrana em cães, observada na necrose do tecido adiposo (Steiner, 2003; Watson & Bunch, 2009). Esta diminuição no cálcio tem sido apontada como um indicador de mau prognóstico (Schaer, 1979; Jacobs *et al.*, 1985; Holowaychuk *et al.*, 2009).

A hipocalemia é relativamente comum e tem sido atribuída a perdas gastrointestinais, anorexia, diurese osmótica e estimulação pela aldosterona secundária a hipovolemia (Whitney, 1993).

No caso de PC, as análises bioquímicas na maioria dos animais não apresentam alterações, à exceção da elevação das enzimas hepáticas e do colesterol (Watson *et al.*, 2010).

Os valores de referência do perfil de bioquímica sérica para a espécie canina são citadas no Apêndice II.

### **- Análise de urina**

A análise de urina revela frequentemente aumento da densidade específica da urina secundária a desidratação (Steiner, 2003). A avaliação da densidade específica urinária é muito útil, especialmente se o animal está azotémico, permitindo diferenciar entre causas renais e pré-renais de azotemia, especialmente quando associado às dosagens de amilase, lipase, ureia e creatinina séricas (Sherding *et al.*, 2003)

Apesar de todas as alterações a nível de patologia clínica associadas com pancreatite, nenhuma delas é específica. A utilidade desta análise prende-se com a necessidade de excluir diagnósticos diferenciais para os sinais pouco específicos apresentados. Permitem também avaliar o estado geral de saúde de modo a direcionar o diagnóstico, bem como o acompanhamento (Steiner, 2003).

### **c) Amilase e Lipase**

As enzimas tradicionais de investigação da presença de pancreatite são a amilase e a lipase (Ruax, 2003). No entanto estes testes não são muito precisos, uma vez que cães que não possuem distúrbios pancreáticos podem ter elevada actividade destas enzimas (Simpson, 2003) e outros com pancreatite severa, podem apresentar uma enzima ou ambas dentro dos valores normais, provavelmente devido a depleção de enzimas armazenadas no pâncreas (Sherding *et al.*, 2003).

Amilase ou  $\alpha$ -amilase está presente no plasma sob a forma de várias isoenzimas, as isoamilases, proveniente do pâncreas, duodeno, fígado e outros tecidos, não sendo específico para alterações no tecido pancreático (Bush, 2004). A atividade sérica da amilase pode ser aumentada por condições extrapancreáticas, como obstrução intestinal e diminuídas pela administração de glucocorticóides como a dexametasona e a prednisona (Steiner, 2003). Desta forma, a medição desta enzima deve ser usada em triagem e não, isolada, em diagnóstico, uma vez que este teste tem especificidade de 57% e apenas 62% de sensibilidade (Mansfield & Jones, 2000).

A lipase é uma enzima pancreática que aparenta ter uma distribuição tecidual mais limitada, primariamente pâncreas, mas também mucosa gástrica e duodenal. A dosagem da atividade da mesma é mais específica para alteração no tecido pancreático inflamado (Bunch, 2006). Contudo, distúrbios como gastrite e duodenite, bem como tratamento com glucocorticóides ou manipulação cirúrgica podem aumentar a atividade sérica da lipase (Ruax, 2003; Bunch, 2006)

A sensibilidade deste teste é de 73% e a especificidade de 55% (Mansfield & Jones, 2000).

A medição da atividade da lipase será mais útil do que a medição da atividade da amilase, contudo a sua interpretação deverá ser cuidadosa e apenas considerar sugestivas de pancreatite elevações três a cinco vezes acima do limite superior do intervalo de referência (Steiner, 2006).

No caso da PC, a sensibilidade para a amilase acima do valor de referência é de 67%, sendo que para o triplo do valor de referência é de 14%. A sensibilidade para a medição sérica da atividade da lipase superior ao valor de referência é de 44% e três vezes acima do mesmo é de 28% (Watson *et al.*, 2010).

O desenvolvimento recente de testes com melhor desempenho e valores de sensibilidade e especificidades mais elevados, faz com que estes testes sejam apenas usados numa fase muito inicial, e se os resultados se apresentarem mais rapidamente disponíveis que os dos outros testes mais específicos e sensíveis (Steiner, 2008).

#### **d) Imunoreatividade à lipase pancreática canina (cPLI)**

A lipase produzida no pâncreas é antigenicamente e estruturalmente diferente das demais lipases presentes na circulação. Este é um teste espécie específico, sendo que a concentração sérica de imunoreatividade à lipase pancreática canina (cPLI) é quantificada por um teste imunológico, altamente específico para função pancreática exócrina, que aparenta ser um marcador útil para inflamação pancreática. Não está elevada em cães com insuficiência renal (Steiner *et al.*, 2010), bem como na administração de prednisona (Steiner *et al.*, 2009), contudo a sua concentração poderá estar aumentada em cães que estejam a fazer tratamento com fenobarbital, brometo de potássio ou a combinação dos dois (Steiner *et al.*, 2008b).

Num estudo de Steiner *et al.* (2006) as concentrações séricas de cPLI foram significativamente menores em cães com insuficiência pancreática exócrina, enquanto foram consideradas normais em 24/25 cães com gastrite comprovada por biópsia, indicando que a concentração de soro cPLI é específica para a determinação da função exócrina do pâncreas. Noutro estudo, foi medida a cPLI em cães com insuficiência renal crónica induzida experimentalmente, sendo que nenhum dos cães apresentou concentrações séricas cPLI acima do valor de corte para a pancreatite (Steiner *et al.*, 2010). Outros estudos demonstraram que a medição de cPLI é sensível

(82%) para o diagnóstico da PA em cães (Steiner *et al.*, 2001). Assim demonstraram que a medição de cPLI não é apenas um marcador específico da função exócrina do pâncreas, mas também é altamente sensível para o diagnóstico de pancreatite canina.

A procura por formas mais económicas e rápidas de efectuar este teste tornaram possível o desenvolvimento de um ensaio imuno-enzimático (ELISA) e posteriormente uma versão comercial para aplicação em todo o mundo, denominado como “Spec cPL” (Idexx), usando um péptido recombinado como antígeno e um anticorpo monoclonal na mensuração (Mansfield, 2011a).

Foi também desenvolvido um teste rápido sob a forma de um ELISA semi-quantitativo com o nome comercial de SNAP cPL (Idexx) (Mansfield, 2011a).

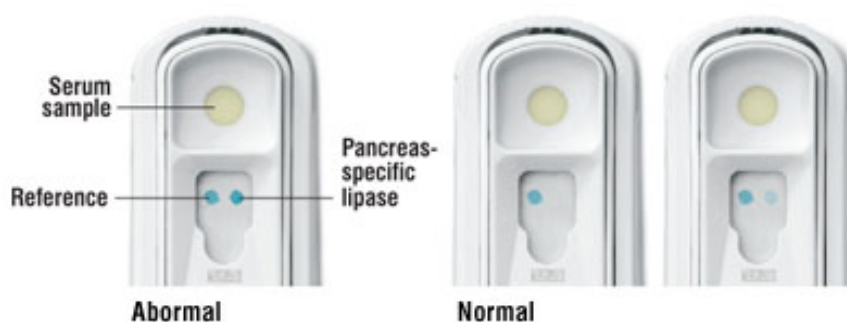


Figura 4. SNAP cPL interpretação dos resultados (www.idexx.com)

Num estudo com 84 cães, 27 sem PA e 57 com sinais clínicos associados a PA, a sensibilidade e especificidade do teste, respectivamente, variou entre 92-94% e 71-78% para SNAP, 87-94% e 66-77 % para o Spec (*cut off* de 200  $\mu\text{g} / \text{L}$ ), 72-78% e 81-88% para Spec (*cut-off* de 400  $\mu\text{g} / \text{L}$ ), e foram 52-56% e 77-81% para amilase, e 43-54% e 89-93% para a lipase (McCord *et al.*, 2012).

Concluíram assim que os testes SNAP e Spec cPLI têm maior sensibilidade para o diagnóstico de PA do que a medição da amilase ou atividade lipase. Devido à alta sensibilidade dos ensaios, resultados positivos de Spec ou SNAP têm um bom valor preditivo positivo (VPP) em populações susceptíveis de ter PA e um valor preditivo negativo bom (VPN), quando há baixa prevalência da doença. O estudo confirma a hipótese de que estes testes para lipase específica do pâncreas canino têm significativamente maior sensibilidade do que os níveis séricos de amilase e lipase para o diagnóstico de PA em cães (McCord *et al.*, 2012).

De acordo com um estudo de Trivedi *et al.* (2011) em que foram analisadas a

correlação entre lipase, amilase, TLI e Spec cPL e alterações histológicas, o Spec cPL foi o teste mais sensível e específico em comparação com todos os outros marcadores sorológicos avaliados, com uma sensibilidade que varia entre 43 e 71% para cães com pancreatite leve a grave, usando um *cut off* de 200 µg / L. A sensibilidade diminuiu para cães com pancreatite leve (21%) quando o *cut off* foi aumentado para 400 µg / L, no entanto, a especificidade aumentou de 86 para 100%. Demonstrou também melhor coeficiente de relação com as alterações histológicas que qualquer um dos outros testes, sendo que a relação com as características relacionadas com a forma aguda da doença foi maior do que a forma crónica. Outros estudos suportam também estes dados demonstrando uma correlação positiva entre o Spec cPL e a inflamação do órgão determinada histologicamente (Steiner *et al.*, 2008a; Mansfield *et al.*, 2012).

#### **e) Imunoreatividade à tripsina canina (cTLI)**

O TLI é um ensaio imunológico que mede a concentração de tripsinogénio pancreático no sangue, mas também detecta as moléculas de tripsina livres e algumas complexadas com inibidores de proteases (Steiner, 2008). Em animais saudáveis, espera-se que uma pequena quantidade de tripsinogénio esteja presente no espaço vascular, mas que não haja nenhuma molécula de tripsina em circulação (Steiner, 2006).

O cTLI é o teste de escolha para diagnóstico da insuficiência pancreática exócrina (Steiner, 2010).

#### **f) Péptido de activação do tripsinogénio (TAP)**

A ativação do tripsinogénio em tripsina é considerada um dos aspectos mais importantes na progressão da pancreatite, particularmente em casos de pancreatite severa necrosante.

Se houver activação do tripsinogénio ainda no parênquima pancreático o TAP entra em circulação e é possível medir a sua concentração no plasma e urina (Steiner, 2010).

A relação TAP/creatinina urinária (UTCR) tem especificidade de 100%, e sensibilidade de 26%, já a dosagem de TAP plasmática tem uma especificidade menor, de 76%, mas a sensibilidade é maior, de 53% (Mansfield & Jones, 2000).

A concentração de TAP plasmática e urinária encontra-se normal ou baixa na maioria dos casos de pancreatite leve e marcadamente elevada em cães que morrem

com pancreatite severa (Mansfield & Jones, 2000).

Mansfield e Jones (2000) mostraram a pouca utilidade do TAP plasmático e urinário e UTCR no diagnóstico de pancreatite, principalmente pela sua incapacidade de detectar animais com pancreatite ligeira a moderada.

A concentração de TAP representa um bom indicador prognóstico na PA canina, auxiliando na verificação dos casos com maior probabilidade de desenvolver complicações para iniciar um tratamento mais intensivo, uma vez que há uma elevação significativa nos animais com a forma mais grave e fatal de pancreatite (Mansfield & Jones, 2000).

#### **g) Elastase pancreática**

A medição da elastase pancreática tem sido sugerida como tendo algum valor diagnóstico (Spillman *et al.*, 2002).

Estudos em medicina humana demonstraram que quando os macrófagos são expostos a elastase pancreática, regulam a expressão de TNF- $\alpha$ , sendo que este fator suporta o papel da elastase no desenvolvimento de uma resposta sistémica na inflamação pancreática (Zhang *et al.*, 2003).

Segundo um estudo de Mansfield *et al.* (2011b), a sensibilidade da medição da elastase está entre 61,4% e 78,3% e a especificidade é cerca de 92%, sendo que esta não é afectada pela função renal e é melhor no diagnóstico de PA grave do que nas formas mais ligeiras.

#### **h) Testes adicionais**

Em animais que apresentem efusão abdominal pode colher-se líquido por abdominocentese para análise citológica e bioquímica específica. Normalmente, por ser uma peritonite química, os resultados da análise bioquímica são compatíveis com exsudato asséptico. As atividades da amilase e lipase no líquido abdominal geralmente estão mais elevadas que as séricas, no entanto isso também ocorre em casos de inflamação duodenal ou perfuração (Watson & Bunch, 2009; Dossin, 2011).

Em casos de suspeita de CID, devem ser realizadas provas de coagulação nomeadamente, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Estes podem estar prolongados secundariamente aos efeitos anticoagulantes dos produtos de degradação da fibrina (PDFs) e ao consumo de fatores de coagulação, especialmente antitrombina III, fator VIII e fibrinogénio (Tilley & Smith Jr, 2008).

O complexo tripsina  $\alpha$ 1-PI tem sido proposto para o diagnóstico de pancreatite canina à semelhança do que acontece na Medicina Humana (Dossin, 2011). A concentração sérica deste complexo foi relatada em cães, mas apenas 7/22 cães com pancreatite apresentaram complexos tripsina  $\alpha$ 1-PI acima dos valores de referência (Dossin, 2011). Steiner *et al.* (2008a) determinou a sensibilidade do complexo para o diagnóstico de pancreatite como 31,8%.

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda que muda rapidamente na circulação, quando existe inflamação ou dano de tecidos, e é o marcador sanguíneo mais vulgarmente utilizado na medicina humana (Mansfield, 2012a).

A PCR foi medida em cães, mostrando-se aumentada num certo número de condições inflamatórias, incluindo pancreatite (Holm *et al.*, 2004). Embora os valores de PCR aumentem em cães com PA, existe muitas vezes variação entre os cães. Assim sendo uma alteração da PCR a partir do dia-a-dia, pode ser mais relevante em cães para prever o prognóstico, do que para avaliar a severidade da doença (Mansfield *et al.*, 2008).

A gasimetria tem sido defendida como o melhor meio de verificar o desenvolvimento de complicações respiratórias durante a pancreatite, sendo que podem ocorrer alterações dos gases sanguíneos simples ou dos mistos. A alcalose e a acidose metabólica podem ocorrer secundariamente ao vômito e ao choque, respectivamente (Whitney, 1993).

### **i) Imagiologia**

Devido à inespecificidade dos sinais apresentados pelos animais com pancreatite, as técnicas de imagem são muito importantes na obtenção do diagnóstico de pancreatite. Os efeitos da inflamação aguda no pâncreas, nos órgãos adjacentes e no peritoneu podem ser reconhecidos nos exames de imagem (Ruau, 2003). No caso de PC, em que os sinais clínicos apresentados passam muitas vezes despercebidos até que grande parte do órgão já tenha sido afectado, os exames de imagem são ainda mais importantes para o diagnóstico precoce da doença (Watson *et al.*, 2007).

### **Radiologia**

Segundo Frank (2012) o pâncreas em condições fisiológicas não é visualizado radiograficamente, devido à sobreposição de outros órgãos. Raramente os



achados radiográficos permitem o diagnóstico definitivo de pancreatite, no entanto, constituem uma ferramenta importante para descartar outras doenças gastrointestinais, para além de ser uma ferramenta amplamente disponível e não invasiva (Hess et al., 1998; Mix & Jones, 2006; Steiner, 2010; Mansfield C. , 2012a).

Em cães com diagnóstico de pancreatite, os achados radiográficos resultam principalmente dos efeitos da inflamação que o pâncreas causa no peritонеu e nos órgãos anatomotopograficamente relacionados com este (Frank, 2012). Os sinais visualizados no abdómen são aumento da densidade radiográfica, redução do contraste e presença de granulações na região cranial direita (Sherding *et al.*, 2003).

O duodeno proximal descendente pode estar deslocado ventralmente ou à direita fazendo uma ampla curvatura. O estômago pode ser distendido e deslocado para a esquerda ou para a margem do antro-pilórico. Observa-se com menor frequência o deslocamento caudal do cólon transversal (Sherding *et al.*, 2003; Watson & Bunch, 2009).

Na realização de radiografias com contraste pode haver atraso na saída do bário do estômago e na sua passagem através do duodeno (Steiner, 2010).

No estudo de Hess *et al.* (1998) em animais com PA fatal, entre os que foram submetidos à radiografia abdominal simples, apenas 24% apresentaram resultado compatível com pancreatite, o que demonstra a baixa sensibilidade do teste. Esse número tende a estar superestimado, uma vez que todos os animais apresentavam quadro clínico grave, em quadros menos severos, a tendência é que esse resultado seja ainda menor.

As radiografias torácicas geralmente estão normais, pode ocorrer efusão pleural em animais com quadro de pancreatite severa, sendo que em humanos a sua ocorrência é considerado um indicador de prognóstico útil (Steiner, 2003).

### **Ecografia**

A ecografia abdominal é a técnica de eleição para pancreatite canina, fornecendo informações mais específicas sobre o tamanho, a forma e a homogeneidade do pâncreas comparativamente às radiografias abdominais. (Hess et al., 1998; Hecht & Henry, 2007; Watson & Bunch, 2009). Além de permitir uma avaliação geral num caso de abdómen agudo, é um método de diagnóstico de baixo custo, não invasivo e que disponibiliza informação imediatamente (Ruau, 2003).

Na avaliação do pâncreas a presença de gás no tracto gastrointestinal e de dor

abdominal no local de contacto com a sonda, faz com que este seja um órgão tecnicamente difícil de visualizar, sendo que pode ser necessária analgesia para executar o exame (Watson, 2004; Steiner, 2008; Kealy *et al.*, 2011; Frank, 2012).

A experiência do operador na obtenção de informação a partir da ecografia bem como o respectivo valor diagnóstico têm de ser tidos em conta (Watson, 2004; Mix & Jones, 2006; Steiner, 2008; Frank, 2012).

A localização do pâncreas na cavidade abdominal permite a utilização de referências anatómicas para a sua visualização ecográfica (Nyland *et al.*, 2002; Hecht & Henry, 2007), sendo que normalmente o pâncreas é isoecogénico em relação à gordura envolvente (Kealy *et al.*, 2011).

Um estudo de Steiner *et al.* (2008a) demonstrou que animais com alterações ecográficas sugestivas de pancreatite eram aqueles com maior índice de gravidade da doença, sugerindo que a ecografia é um meio de diagnóstico bastante fiável, especialmente em casos mais graves.

O tipo de alterações encontradas devem-se sobretudo à inflamação local no próprio órgão e nas estruturas e órgãos anatomicamente relacionados (Kealy *et al.*, 2011; Frank, 2012).

Na PA, o pâncreas apresenta-se aumentado, irregular e hipoeecogénico. Pode haver dilatação de ductos biliares. A região que circunda o órgão apresenta-se comumente hipereecogénica, o que indica degeneração da gordura peripancreática, necrose de gordura e efusão abdominal focal (Hess *et al.*, 1998; Hecht & Henry, 2007; Watson & Bunch, 2009). A diminuição da ecogenicidade do pâncreas tem sido associada a necrose pancreática enquanto a fibrose pancreática está associada com aumento da ecogenicidade do órgão (Williams, 2005; Steiner, 2010), sendo raramente encontrado (Steiner, 2008).

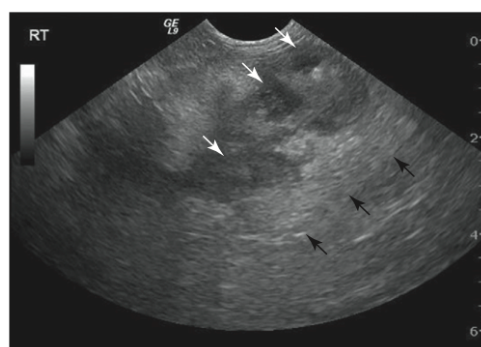


Figura 5. Aparência ecográfica do pâncreas de um cão com pancreatite (Heilmann & Steiner, 2012).  
Legenda: O órgão apresenta-se aumentado, heterogêneo com áreas hipoeecóicas (setas brancas) e gordura circundante hipereecóica (setas negras), achados sugestivos de pancreatite.

O estudo de Hess *et al.* (1998) encontrou alterações consistentes com pancreatite mais frequentemente no lobo direito ou corpo do pâncreas, mas os autores põem a hipótese de ser uma consequência da maior facilidade de visualizar ecograficamente estas zonas.

A sensibilidade descrita para ecografia em PA é de cerca de 68%, apesar de não serem abordados com detalhe a experiência do operador e o equipamento utilizado (Hess *et al.*, 1998; Steiner *et al.*, 2008a; Mansfield, 2012a). Considera-se suspeita forte de pancreatite sempre que o pâncreas se encontra hipoecogénico e o mesentério hiperecogénico (Hess *et al.*, 1998; Steiner *et al.*, 2008a).

Na PC a ecografia abdominal pode demonstrar um órgão normodimensionado ou aumentado de tamanho, com ecogenicidade mista do parênquima e ecotextura nodular. Pode haver ainda sombra acústica devido à mineralização e cicatrização, dilatação irregular dos ductos pancreáticos e formação de aderências nos órgãos adjacentes. (Watson, 2004; Steiner, 2008). No caso da PC, a sensibilidade reportada é de 56% (Watson *et al.*, 2010).

Atualmente ainda não foi publicado nenhum estudo que tivesse investigado a especificidade da ecografia para o diagnóstico de pancreatite. Contudo vários autores sugerem que este é um método de diagnóstico altamente específico, se forem aplicados critérios rigorosos e quando efectuada por um operador experiente (Watson, 2004; Steiner, 2008).

Para além de auxílio no diagnóstico de pancreatite a ecografia permite ainda a identificação de algumas complicações relacionadas com esta, como abscessos pancreáticos ou pseudo-quistos (VanEnkevort *et al.*, 1999; Mix & Jones, 2006) bem como monitorizar a sua evolução (Nyland *et al.*, 2002; Watson, 2004; Williams, 2005; Hecht & Henry, 2007; Steiner, 2010). A presença de nódulos pancreáticos não é muito comum, e é impossível distingui-los ecograficamente de formações neoplásicas (Watson, 2004). Os pseudo-quistos são raramente encontrados e podem resolver-se espontaneamente, contudo, quando causam obstrução biliar extra-hepática ou desconforto abdominal, podem ser esvaziados através de aspiração ecoguiada (VanEnkevort *et al.*, 1999). A ecografia desempenha também um papel importante na detecção de líquido livre (Mansfield, 2011a) e permite a recolha de biópsias ecoguiada (Nyland *et al.*, 2002).

Os achados ecográficos devem ser cuidadosamente inseridos no quadro clínico e combinados com outros meios de diagnóstico de forma a concluir a

importância das lesões observadas, sendo que a ausência de sinais ecográficos não permite a exclusão da doença (Nyland *et al.*, 2002; Steiner, 2010; Kealy *et al.*, 2011). Por este motivo Hecht e Henry (2007) aconselham a repetição da ecografia 2 a 4 dias após o primeiro exame abdominal se houver suspeita clínica de pancreatite, uma vez que a gravidade dos sinais clínicos e ecográficos têm tendência a aumentar ao longo do tempo.

### **Tomografia computadorizada (TAC) e Ressonância Magnética (RM)**

A tomografia computadorizada tem sido descrita como uma importante técnica para o diagnóstico e estabelecimento da severidade da pancreatite em humanos, considerado o melhor método para determinação da extensão da necrose pancreática (Ruax 2003; Mansfield *et al.*, 2008). Nos cães a necrose pancreática desenvolve-se com menos frequência que em humanos, o que pode condicionar a utilidade da TAC (Steiner, 2010).

Apesar destas limitações, a TAC poderá vir a tornar-se mais útil que a ecografia na avaliação do pâncreas, particularmente em casos mais graves ou complicados (Holm *et al.*, 2003). Contudo num estudo com dois cães, recorrendo a TAC com contraste em combinação com ecografia abdominal, o diagnóstico dos dois animais foi obtido tanto através de achados na ecografia abdominal como na TAC, sugerindo que clinicamente pode não se justificar usar a TAC (Jaeger *et al.*, 2003).

A ressonância magnética é também utilizada como meio de diagnóstico de pancreatite em medicina humana, embora não frequentemente. É considerado um indicador sensível de necrose pancreática e permite visualizar com grande detalhe os ductos pancreáticos (Gosset *et al.*, 2004). A incidência de constricturas do ducto ou existência de pedras nos mesmos nos cães é muito inferior comparativamente aos humanos, fazendo com que o uso de RM não se justifique.

A utilização da TAC e RM em medicina veterinária como diagnóstico de pancreatite tem ainda algumas limitações devido ao elevado custo, necessidade de capacidades técnicas específicas do operador, a restringir-se a centros especializados e grandes hospitais e à necessidade de anestesia do animal (Ruaux, 2003; Mansfield *et al.*, 2008).

### **Alternativas de diagnóstico por imagem**

A utilização de uma sonda de ecografia por via endoscópica reduz teoricamente, a interferência de gases, ingesta e gordura abdominal na obtenção de

imagens claras ecográficas do pâncreas (Barthel, 2005; Steiner, 2008). Esta modalidade não foi descrita em cães com PA, e, pode ter uma aplicação limitada em medicina veterinária, devido ao custo equipamento e perícia necessária, juntamente com a necessidade de anestesia geral (Barthel, 2005).

A utilização de ecografia por laparoscopia foi também descrita, sendo as principais vantagens a visualização directa dos órgãos afectados, bem como da sua estrutura ecográfica, e a obtenção de biópsias de forma mais segura (Spinella *et al.*, 2006).

### **i) Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)**

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método que pode auxiliar no diagnóstico de alterações pancreáticas, sendo elas neoplásicas ou inflamatórias. Segundo Cordner *et al.* (2010) as PAAFs ecoguiadas transcutâneas não são aconselhadas, porque o material recolhido não é suficiente para poder haver uma interpretação citológica, no entanto a utilidade desta técnica depende do operador e da técnica utilizada.

Idealmente devem recolher-se amostras de três a quatro locais com alteração na avaliação ecográfica (Bjorneby & Kari, 2002).

A PA em cães é caracterizada pela moderada a marcada hiper celularidade na lâmina, contendo inúmeros neutrófilos, intactos e degenerados, número variável de células epiteliais acinares, isoladas ou agrupadas, e demonstram variados graus de degeneração e alterações induzidas pelo processo inflamatório. O fundo da lâmina geralmente apresenta material necrótico basofílico (Bjorneby & Kari, 2002).

Na PC o aspirado apresenta raras células do epitélio acinar ou ductal, podendo apresentar estruturas calcificadas ou granulares e fibroblastos reativos raros. A baixa celularidade deve-se à proeminente fibrose que ocorre no pâncreas de animais com pancreatite crónica (Bjorneby & Kari, 2002).

No estudo de Cordner *et al.* (2010) em cães saudáveis, foi possível avaliar a recolha de material para histopatologia, quer sob a forma de PAAF transcutânea ecoguiada, quer por laparotomia. Apesar de causarem lesão, num grau leve e subclínico, concluíram que os danos não são significativos, pois a concentração de cPLI manteve-se dentro dos limites de referência.

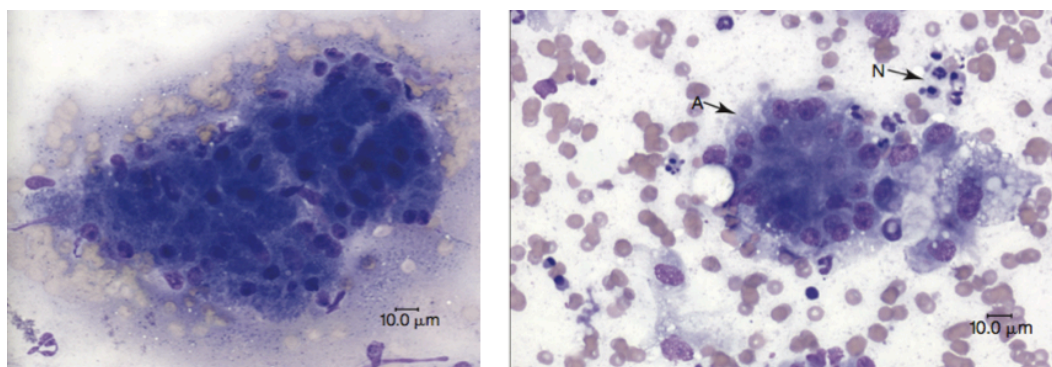


Figura 6. Citologia de uma PAAF de pâncreas canino normal (à esquerda) e de um canídeo suspeito de pancreatite (à direita) (HeilMann & Steiner, 2012).

Legenda: Na imagem da direita observa-se moderada inflamação neutrofílica (N) com neutrófilos degenerados. Um *cluster* de células acinares (A) pode também ser observado.

## j) Histopatologia

O exame histopatológico do pâncreas é considerado o método diagnóstico *gold standard* para pancreatite. As amostras podem ser obtidas por laparotomia e laparoscopia, ou por biópsia transcutânea ecoguiada (Steiner, 2003; Watson, 2004). A laparotomia ou laparoscopia podem ser utilizados para obter amostras de tecidos pancreáticos, sendo que este método tem a vantagem de permitir também a avaliação da extensão da lesão pancreática (Sherding *et al.*, 2003).

Webb e Trott (2008) num estudo retrospectivo avaliaram dados de 31 animais com alterações pancreáticas submetidos à laparoscopia exploratória e alguns desses a biópsia pancreática (65% dos animais), constatando que esse método é seguro uma vez que após a recolha de biópsias pancreáticas por laparoscopia, não encontraram nenhuma complicação associada ao procedimento.

No estudo de Newman *et al.* (2004) foi demonstrado que as alterações histológicas do pâncreas podem ser distribuídas de forma desigual, necessitando de vários cortes ao longo do órgão de modo a detectar a inflamação do pâncreas.

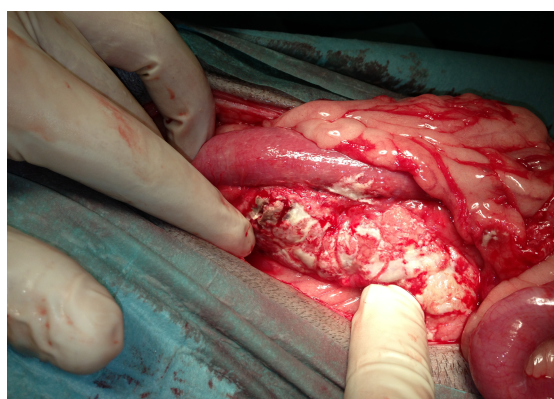


Figura 7. Aspecto macroscópico intracirúrgico de um pâncreas canino com pancreatite necrosante (Fotografia obtida durante o estágio no HVR).

Em PA canina os achados macroscópicos incluem a existência de necrose da gordura peri-pancreática, aderências a órgãos adjacentes, hemorragia pancreática, presença de pus, e superfície capsular amorfa e granular (Steiner *et al.*, 2008a).

Na PC, o órgão pode apresentar macroscopicamente um aspecto fibroso, nodular, cinzento e atrofiado, podendo conter aderências nos tecidos adjacentes (Tilley & Smith Jr, 2008). No estudo de Watson *et al.* (2010) em alguns animais com PC confirmada histologicamente, o pâncreas não era evidente e encontrava-se completamente substituído por tecido fibroso com adesões aos órgãos adjacentes.

Contudo a falta de achados macroscópicos não exclui pancreatite histológica, uma vez que no estudo de Newman *et al.* (2004) foram detectadas alterações histológicas compatíveis com pancreatite em cerca de 64% dos órgãos analisados na necrópsia, mas apenas foram encontradas lesões macroscópicas em 6%. Apenas um de quatro cães com lesões macroscópicas tinha suspeita clínica de pancreatite.

Em termos microscópicos, o pâncreas é tradicionalmente avaliado quanto a: infiltração neutrofílica, infiltração linfocítica, necrose pancreática e peri-pancreática, edema, associados a PA e fibrose e atrofia, associados a PC (Newman *et al.* 2006).

No estudo de Newman *et al.* (2006) relatam que o aparecimento de nódulos hiperplásicos no parênquima pancreático pode ser um achado relacionado com idade, uma vez que podem estar presentes sem que haja presença de pancreatite. Esses nódulos podem ser tanto grosseiramente como microscopicamente evidentes, e são muito comuns.

Assim têm sido desenvolvidos sistemas de classificação histológica para o diagnóstico de pancreatite em cães, de forma a auxiliar na avaliação da sensibilidade e especificidade dos testes de diagnóstico e a categorizar as alterações de acordo com a forma de pancreatite às quais estão associadas, ainda que esta classificação não seja estática e que algumas alterações possam ser comuns às duas formas (Newman *et al.* 2006).

No estudo de Hess *et al.* (1998), cerca de 96 % dos cães com pancreatite fatal apresentaram necrose no exame *post-mortem*, sugerindo que os cães com apresentação mais grave terão algum grau de necrose no pâncreas ou em torno de gordura peri- pancreática.

Apesar de a histopatologia ser, tecnicamente, o exame *gold standard* em casos de PA, em termos práticos é raramente aplicável, devido ao nível de invasão

necessária, juntamente com prejuízo potencial de uma anestesia geral.

### Tratamento de pancreatite

Há uma escassez de estudos que avaliem o tratamento ideal de PA no cão, como tal, as recomendações atuais de tratamento dependem de estudos experimentais extrapolados, ou conselhos gerais relativos ao tratamento de cães gravemente doentes com outras doenças.

O tratamento deve ser instituído o mais cedo possível, principalmente em animais com PA necrótica. O tipo de tratamento, duração e necessidade de hospitalização dependem sobretudo da gravidade da doença mas o tratamento preferido é geralmente o tratamento médico. Porém quando há complicações associadas ou não há melhora do quadro clínico, pode ser necessário o tratamento cirúrgico (Sherding *et al.*, 2003; Watson & Bunch, 2009).

### Tratamento médico

A PA deve ser considerada uma doença potencialmente catabólica e tratada de forma rigorosa, uma vez que pode ser uma doença fatal. Os pilares do tratamento assentam em remover a possível causa de base, restaurar e manter o volume vascular e a perfusão pancreática, reduzir a secreção pancreática, aliviar a dor, prevenir complicações e fornecer suporte nutricional (Steiner, 2008).

A PA quando é leve normalmente é autolimitante e pode resolver-se espontaneamente em poucos dias. No caso da PA intensa ou grave requer terapia intensiva, uma vez que é considerada uma crise multissistémica, potencialmente fatal (Sherding *et al.*, 2003).

As medidas terapêuticas mais importantes no tratamento da pancreatite incluem a correção da hipovolemia através da reposição hídrica e a prevenção da estimulação pancreática pela restrição de todo consumo oral (Sherding *et al.*, 2003).

A fluidoterapia intravenosa deverá ser adequada a cada animal, tendo em conta o estado de desidratação e desequilíbrios electrolíticos, nomeadamente em casos moderados a graves. Os principais objectivos da fluidoterapia em cães com pancreatite são a reposição de fluidos, o reequilíbrio electrolítico e a manutenção da perfusão pancreática (Watson, 2004).

O maneio inicial de animais com PA é iniciado mesmo antes da confirmação do diagnóstico, baseado na apresentação clínica e dados iniciais. As soluções



hidroelectrolíticas de escolha inicial para fluidoterapia são o lactato de ringer (LR) ou solução fisiológica de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% (Simpson, 2003). Em Medicina Humana um estudo descreve que o LR será a escolha ideal para fluidoterapia em pancreatite, contudo não há estudos em medicina veterinária que definam uma preferência (Mansfield, 2012a).

A quantidade de fluido deve ser calculada num período de 24 horas, de maneira a proporcionar a rehidratação, a manutenção e repor as perdas (Simpson, 2003). É aconselhada a monitorização regular do hematócrito, proteínas totais, função renal e do peso corporal, bem como a concentração de electrólitos se o animal estiver a vomitar, com especial atenção a situações de hipocalemia que podem levar a atonia gastrointestinal e atraso na recuperação (Watson, 2004).

No caso de hipocalemia, a reposição de potássio deve ser baseada nos níveis séricos medidos, caso não seja possível, utiliza-se 20 mEq de cloreto de potássio (KCl) a cada litro de fluido (Tilley & Smith Jr, 2008). Em animais que estejam a vomitar e em que o potássio não pode ser medido, este deve ser suplementado desde que a função renal esteja normal (Watson, 2004).

A prevenção da estimulação pancreática, a suspensão do fornecimento de água e comida são indicações com as quais se pensava diminuir a secreção pancreática. De fato, esta prática não mostrou benefícios significativos e há cada vez mais evidências de que a alimentação é uma parte importante no tratamento de pancreatite (Steiner, 2008). Estudos recentes mostraram que apesar da secreção pancreática ser menor quanto menor for a quantidade de nutrientes no jejuno e duodeno, esta ainda ocorre (Mansfield, 2012a).

Atualmente defende-se que desde que os animais não vomitem no espaço de 12h, deverá ser oferecida água em pequenas quantidades, e se esta for tolerada devem ser introduzidas gradualmente pequenas quantidades de alimento baixo em gorduras (*low-fat diet* ou *ultralow-fat diet*) (Steiner, 2008; Watson, 2004), sendo que este tipo de dieta deverá ser mantido, sempre que possível, principalmente em casos de PC, onde a modificação da dieta é um dos componentes mais importantes no manejo a longo-prazo (Watson et al., 2004). Segundo Mansfield (2012a), intuitivamente, os cães com pancreatite geralmente são alimentados com uma dieta de baixa gordura, contudo num estudo em cães saudáveis, não houve diferença significativa mensurável na adaptação do pâncreas em cães alimentados com teor de gordura variável, colocando em questão se alimentar uma dieta com baixo teor de gordura é essencial

na gestão de PA no cão, devendo ser avaliada em estudos futuros. Certamente, quando os cães estão muito lipêmicos, é aconselhável alimentá-los com uma dieta com baixo teor de gordura.

Em conjunto com a reintrodução alimentar deve administrar-se um anti-emético e apenas suspender a alimentação oral se o vômito continuar incessantemente, sendo que nessas situações, devem ser consideradas formas alternativas de alimentação entérica, como a colocação de tubos de jejunostomia ou gastrojejunoestomia, ou nutrição parenteral parcial ou total (Watson, 2004; Steiner, 2008)

Assim que o vômito estiver controlado em animais que se mantêm anoréticos, poderá optar-se pela colocação de tubos naso-esofágicos, de esofagostomia ou gastrotomia para permitir a nutrição a curto, médio e longo prazo, respectivamente (Watson, 2004).

A nutrição parentérica (NP) envolve a administração de nutrientes essenciais, por infusão intravenosa, devendo ser usada somente quando a alimentação enteral não é possível, uma vez que acarreta mais custos e está associada a um risco elevado de infecção e atrofia das vilosidades do intestino delgado, o que pode aumentar o risco de translocação bacteriana e sepsis (Elliott, 2006).

A nutrição entérica (NE) é considerada mais fisiológica que a NP, uma vez que mantém a integridade do tracto gastrointestinal, e previne a translocação bacteriana. Além disso, estudos recentes em humanos sugerem que a NE é superior à NP com menor morbidade e menor tempo de internação (Elliott, 2006).

A colocação de tubos de jejunostomia, com o intuito de diminuir a secreção hormonal por estimulação proximal do intestino mantém-se em questão, uma vez que existem dados que mostram uma diminuição da síntese enzimática no pâncreas em cães com pancreatite (Elliott, 2006). Segundo Holm *et al.* (2003), a NP deverá ser fornecida em cães com pancreatite grave, sendo que a colocação de tubos de jejunostomia deverá ser especialmente considerada apenas em animais que têm indicação de intervenção cirúrgica.

Caso a albumina sérica esteja muito abaixo do normal, pode ser necessária a transfusão de plasma ou sangue completo, o que proporciona a manutenção da normoalbuminemia e pressão oncótica. Isso vai potencializar a microcirculação pancreática, reduzindo o edema no órgão, além de prevenir edema pulmonar, derrame pleural e insuficiência renal que podem ocorrer em doentes com PA grave (Sherding

*et al.*, 2003; Williams, 2005). Segundo Steiner (2008) a transfusão de plasma fresco congelado (PFC) tem vantagens principalmente na pancreatite grave, e que a gravidade geral da doença, desenvolvimento de complicações sistêmicas e concentração de albumina plasmática deverão ser avaliadas antes da decisão de fazer uma transfusão de plasma, até porque é um recurso limitado.

O uso de PFC em cães com PA é amplamente relatado em artigos de revisão e livros didáticos. Os supostos benefícios da transfusão de plasma incluem a substituição de  $\alpha$ -macroglobulinas circulação, reposição dos fatores de coagulação e tratamento do Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) com fatores anti-inflamatórios (Mansfield, 2012a).

Não existem estudos prospectivos controlados que comprovem o benefício, ou que a falta dele, da transfusão de PFC em cães com pancreatite (Mansfield, 2012a).

Não existem estudos publicados sobre a eficácia dos medicamentos antieméticos individuais em pancreatite canina, mas os mais comumente referidos no tratamento de pancreatite são a metoclopramida e o maropitant (Mansfield, 2012a). Em animais que ainda apresentem episódios de vômito mesmo com esse tratamento, pode ser utilizado ondansetron, um antiemético mais efetivo para o controle de emese severa e frequente (Simpson, 2003). Contudo Steiner (2008) desaconselha o uso de inibidores de dopamina, como a metoclopramida, por haver a possibilidade de compromisso da perfusão pancreática, e enumera fármacos como ondansetron e dolasetron ou maropitant como muito eficazes na inibição do vômito.

É também recomendada a administração de antagonistas do receptor  $H_2$ , como famotidina e cimetidina acreditando-se que esses medicamentos inibam a secreção pancreática, mas não há comprovação científica (Williams, 2005).

O controle da dor é um aspecto extremamente importante no tratamento de animais com pancreatite, havendo uma variedade de fármacos que poderão ser administrados, de acordo com o tipo de doente e tratamento, bem como se este fica hospitalizado ou é tratado em ambulatório. Em animais que ficam hospitalizados, a analgesia pode ser feita com opióides, como o butorfanol ou fentanil; naqueles em que o tratamento é feito em ambulatório, os fármacos mais usados são butorfanol, tramadol ou adesivos transdérmicos de fentanil (Steiner, 2008).

As bactérias não desempenham um papel primário na PA canina, porém a necrose no pâncreas é um bom meio de cultura para o crescimento bacteriano

(Watson, 2004). A sepsis é uma complicação possível da pancreatite e desta forma a antibioterapia de largo espectro, eficaz contra bactérias Gram positivas e Gram negativas pode ser instituída profilaticamente, de forma parenteral (Mansfield, 2008). Existe controvérsia sobre o uso de antibióticos entre os autores, segundo Steiner (2008) a utilização de antibióticos deve restringir-se a animais em que foi identificado algum tipo de complicação infecciosa ou que são altamente suspeitos; Watson (2004) considera aconselhável a utilização de antibioterapia de largo espectro em animais com PA, uma vez que nem sempre é possível averiguar o risco ou a existência de complicações sépticas.

O uso de anti-inflamatórios não-esteróides (AINES) deve ser evitado, uma vez que alguns deles estão descritos como fatores de risco, têm efeitos secundários gastrointestinais, e não há evidência de vantagens na inflamação pancreática (Watson, 2004; Steiner, 2008).

A diálise peritoneal pode ser utilizada para remover produtos tóxicos e enzimas digestivas ativadas acumulados na cavidade abdominal. Essa técnica é utilizada em humanos, e já foi provado que aumenta a sobrevida de cães com pancreatite aguda induzida experimentalmente (Williams, 2005).

As possíveis complicações decorrentes da PA, tais como CID, IRA, arritmias cardíacas ou edema pulmonar não-cardiogénico devem ser tratadas clinicamente (Watson & Bunch, 2009).

A terapêutica de modulação de mediadores inflamatórios foi avaliada em doentes humanos, com resultados contraditórios, e ainda não houve estudos publicados da sua utilização em medicina veterinária (Steiner, 2008).

A utilização de inibidores das proteases no tratamento de pancreatite tem como base a activação precoce de proteases no desenvolvimento da doença, a sua disseminação através da circulação sistémica e efeitos nefastos nos tecidos. Dos fármacos já testados em cães enumera-se a aprotinina e o mesilato de gabexato. No entanto, Steiner (2008) pensa que, quando o animal com pancreatite espontânea é apresentado ao clínico, é tarde demais para a administração deste tipo de fármacos, ainda que possa ter algumas vantagens em animais com risco conhecido de desenvolver pancreatite. O uso rotineiro de inibidores de proteases em cães não está recomendado (Steiner, 2008).

Em relação à PC, baseado em estudos com humanos, acredita-se que a suplementação com enzimas pancreáticas alivie o desconforto abdominal. A

administração de insulina e a suplementação com enzimas pancreáticas são claramente indicadas para animais com pancreatite resultante em insuficiência endócrina e exócrina, respectivamente (Watson & Bunch, 2009). Segundo Watson (2012) o tratamento da PC assenta em 3 “pilares”: analgesia, nutrição e manejo da perda funcional (endócrina e exócrina).

A instituição de nutrição precocemente assume nestes animais um papel extremamente importante uma vez que com PC provavelmente sofrem já de algum grau de subnutrição de proteínas e calorias devido a insuficiência exócrina (Watson, 2012).

Contudo, os animais com PC sofrem, por vezes, episódios de agudização sendo que nesses casos a terapêutica instituída será a de PA. (Watson, 2012).

### **Tratamento cirúrgico**

Como modalidades cirúrgicas que poderão ser aplicadas em animais com PA e PC, encontram-se lavagens peritoneais, pancreatectomia parcial, necrosectomia na PA, e remoção de quistos e abscessos (Steiner, 2008).

Indicações para cirurgia incluem falha ao responder a terapia médica apropriada, uma vez que a laparotomia irá ajudar a confirmar o diagnóstico, pela avaliação macroscópica e pela possibilidade de realização de uma biópsia, presença de massas pancreáticas, como abscessos ou pseudocistos, evidência de obstrução biliar extra-hepática e presença de pancreatite intensa e peritonite séptica. Os objetivos do procedimento são expor cirurgicamente o pâncreas, para determinar o tipo e extensão da doença, assim como remover tecido desvitalizado e explorar completamente a cavidade abdominal quanto à evidência de lesões ou outros problemas associados. Lavar a cavidade peritoneal permite a remoção de resíduos teciduais necróticos, toxinas, enzimas e exsudato, e permite a drenagem em casos de peritonite intensa (Sherding et al., 2003; Thompson et al., 2009).

Previamente à cirurgia os animais devem ser avaliados quanto ao seu estado metabólico e sempre que possível, estabilizados. O protocolo anestésico deve ser cuidadosamente escolhido, uma vez que esses apresentam um risco anestésico significativo, a perfusão deve ser mantida excelente durante toda anestesia, para evitar lesões isquêmicas pós-cirúrgicas adicionais ao quadro (Fossum, 2005).

O tratamento cirúrgico é baseado nos achados macroscópicos da inspeção abdominal, quando necessário, procede-se à colocação de um tubo de alimentação,

sendo que a sonda por jejunostomia é a preferível por não estimular a secreção pancreática (Thompson *et al.*, 2009). Em animais com peritonite severa ou abscessos pancreáticos utiliza-se a técnica de drenagem abdominal aberta; em animais com peritonite focal como um abscesso sem peritonite difusa, pode ser utilizado um dreno localizado (Slatter, 2007). Outra opção cirúrgica para animais com abscessos pancreáticos é a omentalização do mesmo e encerramento da cavidade peritoneal.

Em 2006, Johnson e Mann compararam a drenagem abdominal aberta com a omentalização e encerramento da cavidade, a segunda técnica mostrou-se uma opção viável, o tempo médio de hospitalização foi reduzido e a mortalidade também foi menor quando comparada a drenagem abdominal aberta, que é a técnica mais conhecida.

Um estudo com 583 animais com diagnóstico de pancreatite, 6% foram submetidos a procedimentos cirúrgicos durante o período de tratamento. Entre esses, foi realizado um estudo mais aprofundado com 37 animais, sendo que nestes a sobrevivência foi de 64%. Relacionando as complicações que esses apresentavam e o índice de sobrevivência, 81% dos cães com obstrução biliar extra-hepática, 64% dos cães que passaram por necrosectomia e 41% dos cães que apresentavam abscessos hepáticos sobreviveram. De acordo com este estudo, 12 animais sofreram hemorragia trans ou pós-cirúrgica, três desenvolveram DM, um desenvolveu IPE e dois desenvolveram peritonite bacteriana após o procedimento cirúrgico (Thompson *et al.*, 2009). Concluíram assim que a intervenção cirúrgica combinada com terapêutica pós-cirúrgica agressiva pode ser aplicada em alguns cães com PA severa, sendo que em cães com obstrução biliar extra-hepática secundária a pancreatite foram associados com melhor prognóstico comparativamente aos que apresentaram abscessos pancreáticos (Thompson *et al.*, 2009).

A pancreatectomia total terapêutica tem como indicações clínicas pancreatite não responsiva a terapia, fibrose crônica severa ou episódio traumático agudo. A maior dificuldade na realização dessa técnica é remover o lobo direito sem danificar o suprimento sanguíneo compartilhado com o duodeno. No caso de não ser possível manter o suprimento sanguíneo do duodeno, realiza-se a técnica de pancreatoduodenectomia, sendo este procedimento associado a altos índices de morbidade e mortalidade. Animais que passam por excisão total do pâncreas devem receber tratamento para DM e IPE durante o resto da vida (Slatter, 2007).

### Prognóstico

A pancreatite é uma doença cuja progressão é imprevisível, uma vez alguns casos apresentam uma recuperação total do episódio de doença, outros acabam por morrer apesar da terapia, e noutros o processo da doença continua numa forma crónica subclínica com eventuais episódios de agudização (Williams, 2005).

A definição de severidade da doença é fundamental para a obtenção do prognóstico, além de permitir estimar os gastos que o proprietário terá e influenciar nas decisões do médico veterinário em relação ao tratamento do animal (Thompson *et al.*, 2009).

No estudo de Hess *et al.*, (1998) a causa de morte em 70% foi eutanásia devido a degradação da qualidade de vida do animal ou a questões financeiras associadas à manutenção de doentes críticos, 30% dos casos acabaram por sucumbir à doença.

Relativamente à PC, num estudo de Watson *et al.* (2010) a maior parte dos animais acabou por morrer por causas não relacionadas com a PC.

Quando o manejo terapêutico é adequado, a causa de morte em cães com pancreatite geralmente resulta da insuficiência de outros órgãos e não do pâncreas. A taxa de mortalidade descrita varia entre 27 a 42% (Hess *et al.*, 1998; Ruaux & Atwell, 1998; Mansfield & Jones, 2000; Mansfield *et al.*, 2003).

Em 2008, Mansfield *et al.*, propuseram um índice de gravidade de pancreatite com base no desenvolvido em 1998 por Ruaux & Atwell, estudando as associações entre o resultado final e diferentes órgãos, sistemas de órgãos e complicações locais (Apêndice III). Este índice baseia-se nas alterações encontradas nos sistemas de órgãos analisados, e mostrou boa correlação entre o resultado final, em que 53% dos cães com maior índice de gravidade acabaram por morrer.

Segundo Mansfield *et al.* (2003), o teste mais específico para avaliar a severidade da doença é a relação UTCR, que é muito maior em pancreatite severa.

## **1.4 Objectivos**

**Objectivo específico:** Esta dissertação tem por objectivo principal caracterizar o canídeo com pancreatite.

### **Objectivos secundários:**

Relacionar o aparecimento de pancreatite com doenças previamente diagnosticadas.

Avaliar os meios de diagnóstico nomeadamente da medição da imunoreatividade à lipase pancreática canina (cPLI) e da ecografia abdominal.

Correlacionar os fatores da doença pancreática canina que contribuem para maior morbilidade e mortalidade.

Comparar as taxas de sucesso com tratamento médico *versus* tratamento cirúrgico.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **Tipo de estudo**

O estudo efetuado no âmbito deste trabalho é um estudo retrospectivo, cujos dados recolhidos são de canídeos que se apresentaram à consulta no Hospital Veterinário da Universidade do Tennessee (UTCVM) e no Hospital Veterinário do Restelo (HVR) de 2007 a 2013.

### **Critérios de inclusão de casos**

A seleção dos casos teve como critérios a existência da avaliação de um SNAP teste cPLI ou resultados laboratoriais de cPLI acima do valor de referência, em conjunto com a realização de ecografia abdominal. Os casos em que a avaliação da cPLI foi inexistente, apenas dois casos desta amostra, houve realização de PAAF ecograficamente guiada e análise compatível com pancreatite foram também incluídos.

### **Metodologia**

Os registos médicos foram avaliados e registadas as informações relativamente à história clínica, nomeadamente doenças prévias, idade, raça, sexo e género do animal, bem como a sua condição corporal. A apresentação e sinais clínicos manifestados como vômito, diarreia, prostração, perda de peso/apetite, febre, dor abdominal, desidratação, análises clínicas (hemograma e bioquímicas) e ecografia. A informação relativa à evolução da doença e ao respetivo tratamento foi também registada e analisada.



## **Interpretação dos dados**

De forma a analisar os dados relativos ao animal, nomeadamente raça, idade e sexo foram utilizados métodos de estatística descritiva, apresentando-se a frequência e percentagem de casos na amostra estudada.

Os resultados obtidos na analítica sanguínea foram distribuídos em categorias de acordo com os valores de referência para canídeos, tendo sido agrupados em normal, diminuído e aumentado.

A imagem obtida na ecografia dos diferentes canídeos foi agrupada de acordo com a ausência ou presença de determinadas características quer no pâncreas como aumento do tamanho, alterações de ecogenicidade e estrutura, quer sinais ecográficos de inflamação local como hiperecogenicidade do mesentério, sinais de inflamação intestinal, aumento dos linfonodos regionais ou presença de líquido livre. Estas características foram incluídas de acordo com a informação descrita nos relatórios ecográficos presentes no historial clínico do animal.

O tratamento dos animais foi avaliado relativamente à necessidade de hospitalização ou não, e aos fármacos utilizados no tratamento, bem como intervenção cirúrgica. A resposta ao tratamento foi dividida em favorável, quando os animais sobreviveram à doença e desfavorável, quando não sobreviveram ou foram eutanasiados. Foi também evidenciada a existência de recidivas, sendo que foram considerados como recidivantes os casos que apresentaram sintomatologia e confirmação de pancreatite por cPLI após a primeira ocorrência.

## **Análise estatística**

Os dados relativos à raça, idade e sexo foram analisados por métodos de estatística descritiva, contemplando-se as frequências e percentagens de casos na amostra estudada, bem como medidas de tendência central, média, moda e mediana e de dispersão, desvio padrão (Apêndice IV).

Na análise inferencial e multivariada, utilizou-se o teste estatístico exato de Fisher para a relação entre variáveis qualitativas, sendo que valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos, ou seja, considera-se a existência de associação entre os fatores analisados.

Todos os métodos de análise estatística anteriormente enunciados foram efectuados com o programa IBM-SPSS v21.0.0.

### 3. RESULTADOS

#### Caracterização da população

De forma a cumprir todos os critérios de inclusão enumerados anteriormente, foi possível recolher 41 casos de canídeos com doença inflamatória pancreática, sendo que 32 se apresentaram no UTCVM e 9 no HVR, representando assim 78% e 22% da amostra, respetivamente.

A distribuição por género foi de 59% fêmeas e 41% machos, com idade média de 10,07 (intervalo: 4 a 16 anos  $\pm$  3,44 anos).

A distribuição racial dos doentes pancreáticos demonstrou uma maioria de animais sem raça definida mas a raça Yorkshire Terrier representou também uma elevada percentagem nos casos estudados (Fig.8).

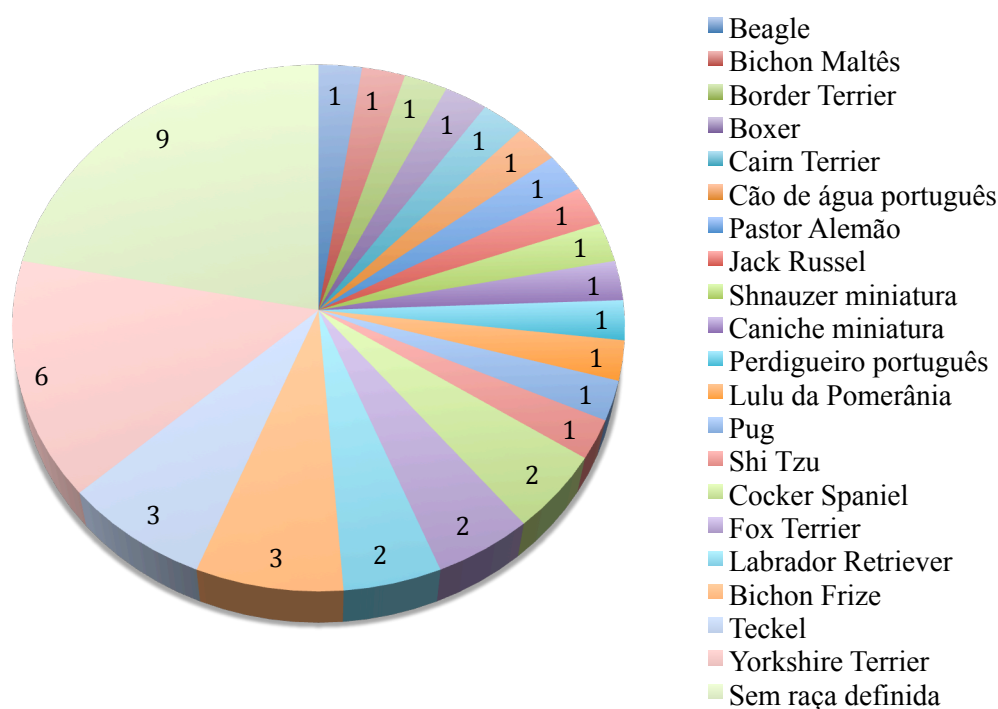


Figura 8. Gráfico da frequência das raças em estudo

#### Fatores concomitantes

No grupo de animais incluídos neste estudo foi, como descrito anteriormente, analisada a história clínica, nomeadamente a existência de diagnóstico prévio de doenças ou fatores que pudessem, de alguma maneira, estar relacionados com o desenvolvimento de pancreatite (Tabela 2).

Tabela 2 . Frequência de fatores concomitantes na população em estudo

| Fatores/ Doenças   | Nº de animais | Nº de animais por fator                                                    | Porcentagem % |
|--------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Nutricionais       | 16            | 11 – Indiscrição alimentar<br>3- Gastroenterite<br>2 – Vômito crônico      | 39            |
| Endócrinos         | 7             | 3 – DM<br>2 – Hipotireoidismo<br>2 – HAC                                   | 17            |
| Tóxicos            | 5             | 1 – Fenobarbital<br>1- Brometo de potássio<br>2 – AINES<br>1 – Azatioprina | 12            |
| Hepáticos/Biliares | 4             | 3 – Hepatopatias<br>1 – Mucocelo biliar                                    | 10            |
| Renais             | 2             | 2 – Insuficiência renal                                                    | 5             |
| Hematológicos      | 1             | 1 – Babesiose                                                              | 2             |

Dos 41 canídeos, 16 apresentaram obesidade, correspondendo a 39% da amostra, sendo que 4 destes canídeos não estão inseridos nas categorias acima apresentadas. Assim sendo apenas 2 dos animais não apresentavam qualquer fator na sua história clínica que pudesse estar relacionado com pancreatite.

### Sinais Clínicos

Relativamente aos sinais clínicos, o vômito foi o sinal mais frequente, seguido de prostração (Fig.9).

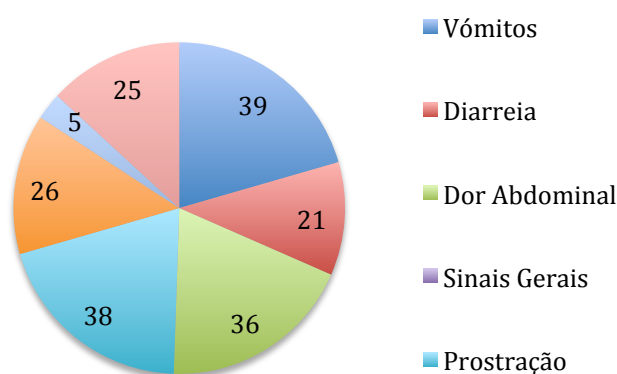


Figura 9. Gráfico da frequência absoluta dos sinais clínicos na população em estudo.

## Exames de Diagnóstico

### Analítica sanguínea

Relativamente às análises hematológicas e bioquímicas, estas estão descritas nas tabelas 3 e 4, respectivamente. O eritrograma revelou diminuição da concentração de hemoglobina em 54% dos animais e hematócrito diminuído em 46% dos animais. A maioria dos animais (66%) apresentou plaquetas dentro dos valores normais.

No leucograma 23 canídeos apresentaram leucócitos acima dos valores normais, e 18 encontravam-se dentro dos valores normais; a maioria dos animais apresentou neutrofilia (66%), sendo que 18 apresentaram desvio à esquerda (44%). Os linfócitos encontraram-se dentro dos valores normais em 51% e os restantes apresentaram linfocitopenia. Os monócitos estão dentro dos valores normais em 51% e 49% apresenta monocitose. Os basófilos e eosinófilos estão dentro dos valores normais em 100% e 93% dos casos, respectivamente.

Tabela 3. Resultados de hemograma da população em estudo

| HEMOGRAMA                   |           |    |        |     |           |    |
|-----------------------------|-----------|----|--------|-----|-----------|----|
| N = 41                      | AUMENTADO | %  | NORMAL | %   | DIMINUIDO | %  |
|                             | Nº        |    | Nº     |     | Nº        |    |
| Eritrócitos                 | 2         | 5  | 22     | 54  | 17        | 41 |
| Hemoglobina                 | 0         | 0  | 19     | 46  | 22        | 54 |
| Hematócrito                 | 2         | 5  | 19     | 46  | 20        | 49 |
| VCM/MCV                     | 8         | 20 | 29     | 71  | 4         | 10 |
| HCM/MCH                     | 3         | 7  | 31     | 76  | 7         | 17 |
| CHCM/MCHC                   | 0         | 0  | 18     | 44  | 23        | 56 |
| Plaquetas                   | 8         | 20 | 27     | 66  | 6         | 15 |
| Leucocitos                  | 23        | 56 | 18     | 44  | 0         | 0  |
| Neutrofilos segmentados     | 27        | 66 | 14     | 34  | 0         | 0  |
| Neutrofilos não segmentados | 18        | 44 | 23     | 56  | 0         | 0  |
| Linfócitos                  | 0         | 0  | 21     | 51  | 20        | 49 |
| Monócitos                   | 20        | 49 | 21     | 51  | 0         | 0  |
| Basófilos                   | 3         | 7  | 38     | 93  | 0         | 0  |
| Eosinófilos                 | 0         | 0  | 41     | 100 | 0         | 0  |

Nas análises bioquímicas o parâmetro mais consistente foi aumento das enzimas hepáticas, sendo que cerca de 40 % dos animais apresentaram aumento de ALT, AST e FA. A FA encontrou-se aumentada em 33 dos 41 animais,

correspondendo a 80%. Dos 41 animais, 15 apresentaram hiperglicemia.

A albumina foi medida em 34 cães e apresentou-se diminuída em 19 destes (56%) , apresentando-se nos restantes dentro dos valores normais.

Tabela 4. Resultados das análises bioquímicas da amostra em estudo

| <b>BIOQUÍMICAS</b>  |              |                 |    |              |    |                 |    |
|---------------------|--------------|-----------------|----|--------------|----|-----------------|----|
|                     | TOTAL<br>(N) | AUMENTADO<br>Nº | %  | NORMAL<br>Nº | %  | DIMINUIDO<br>Nº | %  |
| <b>ALT</b>          | 41           | 15              | 37 | 24           | 59 | 2               | 5  |
| <b>FA</b>           | 41           | 33              | 80 | 8            | 20 | 0               | 0  |
| <b>AST</b>          | 33           | 13              | 39 | 18           | 55 | 2               | 6  |
| <b>Albumina</b>     | 34           | 0               | 0  | 15           | 44 | 19              | 56 |
| <b>A/G ratio</b>    | 32           | 0               | 0  | 18           | 56 | 14              | 44 |
| <b>Anion Gap</b>    | 34           | 8               | 24 | 22           | 65 | 4               | 12 |
| <b>Bicarbonato</b>  | 34           | 10              | 29 | 21           | 62 | 3               | 9  |
| <b>Cálcio</b>       | 32           | 3               | 9  | 17           | 53 | 12              | 38 |
| <b>Cloro</b>        | 35           | 4               | 11 | 15           | 43 | 16              | 46 |
| <b>Sódio</b>        | 36           | 5               | 14 | 19           | 53 | 12              | 33 |
| <b>Fósforo</b>      | 32           | 5               | 16 | 25           | 78 | 2               | 6  |
| <b>Potássio</b>     | 36           | 0               | 0  | 28           | 78 | 6               | 17 |
| <b>Bil. T.</b>      | 33           | 11              | 33 | 22           | 67 | 0               | 0  |
| <b>Creatinina</b>   | 41           | 10              | 24 | 29           | 71 | 2               | 5  |
| <b>BUN</b>          | 41           | 9               | 22 | 24           | 59 | 8               | 20 |
| <b>Globulina</b>    | 32           | 16              | 50 | 16           | 50 | 0               | 0  |
| <b>Prot. Totais</b> | 41           | 11              | 27 | 23           | 56 | 6               | 15 |
| <b>Glucose</b>      | 41           | 15              | 37 | 21           | 51 | 5               | 12 |
| <b>Colesterol</b>   | 35           | 7               | 20 | 23           | 66 | 5               | 14 |
| <b>CK</b>           | 32           | 7               | 22 | 25           | 78 | 0               | 0  |

## **Ecografia**

A ecografia foi um dos exames pré-requisito para a inclusão dos casos neste estudo, tendo sido por isso realizada em todos os animais. As alterações apresentadas estão representadas na Tabela 5.

Em termos ecográficos, as alterações estruturais do pâncreas mais frequentes incluíram alterações da ecogenicidade e aumento das dimensões do órgão. No que diz respeito aos sinais de inflamação local analisados, os mais frequentes foram a hiperecogenicidade do mesentério e a presença de líquido livre, sendo que em 15 animais que apresentaram líquido livre, 4 foram confirmados com peritonite.

Tabela 5. Alterações ecográficas na população em estudo.

| <b>Alterações ecográficas do pâncreas</b> | <b>Nº de animais</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------------|----------------------|----------|
| Hipoecoico                                | 21                   | 51       |
| Aumento do pâncreas                       | 25                   | 61       |
| Sinais de pancreatite crónica             | 4                    | 10       |
| Sem alterações ecográficas do pâncreas    | 8                    | 20       |
| <b>Sinais de inflamação local</b>         | <b>Nº de animais</b> | <b>%</b> |
| Líquido Livre                             | 15                   | 37       |
| Inflamação intestinal                     | 11                   | 27       |
| Mesentério hiperecoico                    | 29                   | 71       |
| Hepatomegalia                             | 11                   | 27       |
| Linfadenomegália                          | 3                    | 7        |

### **cPLI**

Os resultados de cPLI foram agrupados segundo o intervalo de cPL em suspeito, com concentrações de cPL entre 200ug/L e 399ug/L, ou diagnóstico com concentrações de cPL acima de 400ug/L ou quando o teste rápido SNAP cPLI era lido como positivo.

Em 12 animais foi realizado o teste SNAP cPLI e em 27 foi efectuado medição laboratorial de cPLI, sendo que apenas em dois casos não se realizou nenhum destes testes mas foi confirmado o diagnóstico com PAAF ecoguiada.

Tabela 6. Distribuição da medição de cPLI nos casos estudados

| <b>Valores de PLI</b> | <b>Resultado</b>                                       | <b>Nº</b> | <b>%</b> |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|-----------|----------|
| Suspeitos             | Ligeiro aumento que poderá ser associado a pancreatite | 2         | 5        |
| Diagnóstico           | Aumento severo associado a pancreatite                 | 37        | 95       |

### **Histopatologia**

A histopatologia foi efectuada em 8 dos 41 animais incluídos neste estudo, sendo que 7 foram obtidos por PAAF ecoguiada e análise citológica e a restante amostra foi obtida intra-cirurgicamente possibilitando a análise histológica da mesma. Sete dos animais foram diagnosticados com PA e um com PC, evidenciando-se a presença de fibrose. A amostra obtida intra-cirurgicamente conduziu ao diagnóstico de pancreatite aguda necrosante.

## Tratamento

Tabela 7. Tratamento instituído nos casos estudados.

Dos 41 casos analisados, 38 dos animais foram hospitalizados, sendo a média do período de hospitalização de 4,32 dias (intervalo: 2 a 10  $\pm$ 1,75).

Os restantes 3 animais foram seguidos num regime ambulatorio, sendo a terapia instituída semelhante à dos animais internados, consistindo a principal diferença na duração da fluidoterapia. A terapêutica praticada nos casos de pancreatite está representada na tabela 7.

Em 9 animais (22%) procedeu-se a colocação de um tubo nasogástrico e 4 animais (10%) foram alimentados por via endovenosa, com colocação de um cateter jugular.

De todos os animais apenas 4 (22%) foram submetidos a cirurgia, duas colecistectomias, uma pancreaectomia parcial e uma lavagem peritoneal. Em todas as cirurgias foi sempre realizada lavagem peritoneal, conjuntamente com os procedimentos acima enunciados.

| <b>Antiemético</b>        | <b>Nº</b> | <b>%</b> |
|---------------------------|-----------|----------|
| Maropitan                 | 19        | 46       |
| Dolasetron                | 16        | 39       |
| Metoclopramida            | 16        | 39       |
| Mirtazaprine              | 9         | 22       |
| <b>Antibiótico</b>        |           |          |
| Clavamox                  | 10        | 24       |
| Enrofloxacin              | 10        | 24       |
| Ampicilina                | 11        | 27       |
| Metronidazole             | 15        | 37       |
| <b>Analgésico</b>         |           |          |
| Hidromorfona              | 3         | 7        |
| Adesivo Fentanil          | 3         | 7        |
| CRI Fent.+ Lidoc.         | 11        | 27       |
| Tramadol                  | 14        | 34       |
| Buprenorfina              | 28        | 68       |
| <b>Fluidoterapia</b>      |           |          |
| LR                        | 3         | 7        |
| NaCl 0,9%                 | 38        | 93       |
| <b>Suplementação de K</b> | 21        | 51       |
| <b>Famotidina</b>         | 34        | 83       |
| <b>Sucralfato</b>         | 13        | 32       |
| <b>Omeprazol</b>          | 12        | 29       |
| <b>PFC</b>                | 9         | 22       |

## Prognóstico e evolução clínica

Relativamente ao tipo de evolução, esta foi favorável em 37 dos 41 animais com pancreatite, tendo havido recidivas em 11 animais, correspondendo a 30% da amostra.

Em 4 dos animais (10%) a evolução foi desfavorável: dois morreram no pós-cirúrgico de colecistectomia, um foi eutanasiado por não apresentar melhoras e outro entrou em paragem cardio-respiratória, sem sucesso de reanimação.

Três dos animais com evolução desfavorável da doença tinham doenças previamente diagnosticadas como: mucocelo biliar, hepatopatia e DM. O outro canídeo que morreu, não tinha diagnóstico de doença prévia mas apresentava obesidade.

A taxa de sobrevivência nos animais com tratamento médico foi de 95% e de 50 % nos animais com tratamento médico e cirúrgico.

### **Associação entre os parâmetros**

A análise estatística de associação de parâmetros pelo teste exacto de Fisher (Apêndice V) foi realizada agrupando determinadas características sendo que os parâmetros analisados, bem como as associações estatisticamente significativas obtidas estão descritas na tabela 8. Para além do mencionado na tabela 8, foi também avaliada a existência de associação estatística entre o valor de cPLI e sinais clínicos; valor de cPLI e sinais ecográficos; analítica sanguínea e sinais clínicos, sendo que não foram obtidas associações estatisticamente significativas.

Tabela 8. Associações estatisticamente significativas pelo teste exato de Fisher

| <b>Parâmetros relacionados</b>           | <b>Associações estatisticamente significativas</b>                         |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Todos os parâmetros e evolução           | Obesidade e evolução da doença (p=0,018)                                   |
| Todos os parâmetros e recidivas          | Sinais ecográficos de pancreatite crónica e presença de recidiva (p=0,003) |
| Sinais ecográficos e analítica sanguínea | Sinais ecográficos de pancreatite crónica e neutrófilos em banda (p=0,016) |
|                                          | Hipoecogenicidade do pâncreas e neutrofilia (p=0,037);                     |
|                                          | Aumento ecográfico do tamanho do pâncreas e hipoalbuminemia (p=0,020)      |
|                                          | Aumento ecográfico do tamanho do pâncreas e aumento de AST (p=0,037)       |
|                                          | Aumento ecográfico do tamanho do pâncreas e hiperglicemia (p=0,015)        |
|                                          | Mesentério hiperecótico e hipocloremia (p=0,04)                            |
|                                          | Mesentério hiperecótico e hiperglicemia (p=0,015).                         |



## 4. DISCUSSÃO

### História e Sinais clínicos

Na população em estudo a faixa etária encontra-se entre os 4 e 16 anos, sendo que a maioria dos animais são geriátricos, indo ao encontro da idade apontada de > 5 anos descrita por Hess *et al* (1999). Dos três animais com idade inferior a 5 anos (4 anos de idade), dois desenvolveram pancreatite por indiscrição alimentar e um por toma de Azatioprina.

A distribuição sexual e a fertilidade dos animais não foram tidas em conta neste estudo, uma vez que como 32 casos são da UTCVM e a prática de esterilização juvenil é comum nos Estados Unidos da América, todos os canídeos se encontravam esterilizados no momento do desenvolvimento de pancreatite, sendo que este fato poderia influenciar os resultados.

A raça Yorkshire Terrier representou uma elevada percentagem nos casos estudados. No estudo de Steiner *et al.* (2010) esta raça apresentou também prevalências relevantes, bem como Schnauzer miniatura e Caniche miniatura, também presentes na amostra do presente estudo, um canídeo de cada.

Os sinais clínicos relatados em estudo anteriores são consistentes com os observados na amostra, sendo que o vômito e a prostração foram os mais prevalentes, apresentados em 95% e 93% dos animais, respetivamente (Hess *et al.*, 1998; Watson 2004; Steiner, 2010).

De acordo com Steiner (2003), vômito e dor abdominal são os sinais clínicos chave em cães com pancreatite, sendo que todos os animais que manifestem estes dois sinais associados devem ser cuidadosamente avaliados para investigar a possível presença de PA. No estudo de Hess *et al.* (1998), em 70 canídeos, a dor abdominal apenas estava presente em 58%, neste estudo 88% dos 41 canídeos apresentaram sinais de dor abdominal.

Steiner (2010) acredita que na realidade a prevalência de dor abdominal é superior à relatada, devendo-se a baixa prevalência à incapacidade do reconhecimento da mesma. O presente estudo aponta esta hipótese como válida, uma vez que a percentagem de animais com sinais de dor abdominal detectados pelos médicos veterinários foi bastante superior à relatada.

Na população em estudo, de 41 canídeos 16 eram obesos (39%). Dos 4

animais com evolução da doença desfavorável, todos eram obesos e a análise estatística demonstrou uma associação entre a obesidade e a evolução da doença ( $p=0,018$ ), sugerindo, que tal como descrito na literatura, a obesidade representa um fator de risco para esta doença. As concentrações elevadas de triglicéridos nos capilares pancreáticos, causam lesão diretamente no pâncreas, estando comprovado que a ingestão de dietas com alto teor em gordura aumentam a susceptibilidade dos cães para danos pancreáticos (Williams 2001, Sherding *et al.*, 2003).

A obesidade predispõe também a outras doenças como HAC ou DM que constituem por si só fatores de risco de pancreatite (Hess *et al.* 1999; Sherding *et al.*, 2003).

### **Etiologia**

Em termos nutricionais, a indiscrição alimentar demonstrou ser, nesta amostra, a maior causa de pancreatite (27%). Dos animais que tiveram um episódio de indiscrição alimentar, 2 eram obesos. Segundo o estudo de Lem *et al.* (2008) a indiscrição alimentar representa maior risco no desenvolvimento de pancreatite do que a ingestão de gorduras/proteínas por si só na dieta, sendo que nesta amostra 16 animais eram obesos e que apenas 2 destes cometeram também uma indiscrição na sua dieta, na população em estudo a ingestão prolongada de gorduras/proteínas demonstrou ter maior associação com o desenvolvimento de pancreatite do que a indiscrição alimentar por si só. Esta discordância pode ser devida ao fato desta ser uma amostra muito inferior à do estudo mencionado e ao fato de nesse estudo o foco principal ser apenas a alimentação, havendo uma descrição detalhada da ingestão de alimentos e *snacks* que permite a obtenção de resultados e conclusões mais fidedignas.

Segundo Hess *et al.* (1999), a doença aguda ou crônica do trato gastrointestinal constitui um fator de risco para o desenvolvimento de PA, assim sendo, os casos de vômito crônico e gastroenterite da amostra inserem-se nos fatores descritos como possível etiologia.

As doenças endócrinas apresentadas por 7 dos animais da população (17%) em estudo vão de encontro às apontadas como fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite na literatura, DM, HAC e hipotireoidismo (Cook *et al.*, 1993; Hess *et al.*, 1998; Steiner, 2008)

Dos animais que estavam a ser medicados durante o episódio de pancreatite,

os anticonvulsivos (5%) e a azatioprina (2%) encontram-se nas drogas suspeitas de causarem pancreatite (Williams, 2005; Steiner, 2010; Mansfield, 2012a). Quanto aos AINES administrados a dois dos animais em estudo (5%), não foi encontrado no registo médico indicação de qual seria o fármaco utilizado, inviabilizando a hipótese de retirar conclusões sobre estes, uma vez que podem ou não pertencer á lista de fármacos apontados como etiologia.

Com doenças hepáticas/biliares, apresentaram-se 4 canídeos (10%), sendo que a doença hepática tem sido descrita como associada com o desenvolvimento de pancreatite (Steiner, 2010).

Segundo Steiner (2010) a isquémia pancreática como desidratação grave ou choque poderá ser a razão pela qual se observa a pancreatite associada a insuficiência renal, sendo que a IRA é frequentemente apontada como complicação local de pancreatite (Holm *et al.*, 2003; Williams, 2005; Steiner *et al.*, 2010). Presume-se que nos dois casos da amostra (5%) onde se diagnosticou pancreatite posteriormente ao diagnóstico de IRA, possivelmente a pancreatite foi a etiologia da IRA e não o contrário.

Um dos animais (2%) apresentava história de babesiose que, apesar de estar descrito na literatura, ainda não está totalmente esclarecido se é a doença ou o tratamento que influenciam o aparecimento de pancreatite (Carrasco, *et al.*, 1997; Mohr *et al.*, 2000; Aste *et al.*, 2005).

### **Patologia clínica**

Relativamente às análises hematológicas o hematócrito encontrou-se diminuído em 46% dos animais, sendo que na literatura se encontra descrita a elevação do hematócrito secundária a desidratação (Watson & Bunch, 2009). Esta diminuição visualizada na nossa amostra poderá ser devida ao facto de existência de fluidoterapia prévia à realização do hemograma, uma vez que a maioria dos animais foi referenciada por clínicas de primeira opinião. Assim sendo poderão ter recebido tratamento fluidoterápico previamente à consulta no hospital de referência, conduzindo a alteração do hematócrito. Os restantes resultados estão de acordo com a literatura, sendo que a maioria dos animais apresentou plaquetas dentro dos valores normais e neutrofilia, com 18 animais a apresentar desvio à esquerda (44%), estando (Hess *et al.*, 1998; Watson & Bunch, 2009).

A variação das análises bioquímicas também está de acordo com os estudos feitos anteriormente (Hess et al., 1998, Watson et al., 2010).

A hipocalcémia tem sido apontada como indicador de mau prognóstico em pancreatite (Holowaychuk et al, 2009), contudo nesta amostra em 12 animais (29%) verificou-se hipocalcémia e nenhum deles teve uma evolução desfavorável.

Foram submetidos a análise estatística os dados das análises sanguíneas e evolução e não foram encontradas associações estatisticamente significativas.

## **Ecografia**

As alterações encontradas ecograficamente estão de acordo com aquelas referidas em estudos anteriores sobre o mesmo tema (Hess et al., 1998), em que as observações mais frequentes são mesentério reactivo (71%), aumento da dimensão do pâncreas (61%) e hipoecogenicidade do parênquima pancreático (51%).

Estudos relatam que a sensibilidade da ecografia para o diagnóstico de pancreatite varia entre 67 e 68% na PA (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a) e 56% na PC (Watson et al., 2010a). Neste estudo apenas em 8 dos 41 relatórios estudados, não foram encontrados sinais ecográficos de pancreatite, correspondente a sensibilidade de 81%. Esta percentagem, superior à relatada em estudos anteriores, pode ser devida à severidade dos casos selecionados ou ao fato de com o avançar da tecnologia a sensibilidade da ecográfica do pâncreas seja superior à dos ecógrafos mais antigos usados nos estudos anteriores.

Após análise estatística dos dados, foram encontradas associações estatisticamente significativas entre aumento do pâncreas e hipoalbuminémia ( $p=0.020$ ), bem como hiperglicemia ( $p=0.015$ ) e aumento de AST ( $p=0.037$ ). Estas alterações de parâmetros bioquímicos estão de acordo com o descrito na literatura sobre pancreatite aguda (Steiner, 2003), bem como se encontra descrita a edemaciação do pâncreas durante a doença, fator que quando visível na ecografia é sugestivo de pancreatite (Hess et al., 1998; Hecht & Henry, 2007; Watson & Bunch, 2009). Assim sendo, a associação destes parâmetros é legítima uma vez que todos fazem parte do quadro de pancreatite.

A hipocloremia e a hiperglicemia foram positivamente associadas com hiperecogenicidade do mesentério, com  $p=0.040$  e  $p=0.015$ , respectivamente. Este achado parece dever-se ao fato da maioria dos animais da amostra apresentar alterações nestes parâmetros, 14 casos de hipocloremia (34%) e 17 casos de

hiperglicemia (41%), o que coincide com o descrito na literatura sobre as alterações nestes dois parâmetros, sendo a hipocloremia provavelmente devida a perda de cloro pelo vômito e a hiperglicemia provavelmente como resultado do aumento do glucagon no sangue e de aumentos das concentrações de catecolaminas e de cortisol relacionados com o *stress* (Sherding et al., 2003; Steiner, 2003; Watson & Bunch, 2009). A reatividade do mesentério, devida à presença de esteatonecrose, é uma das alterações comumente descritas como alteração ecográfica sugestiva de pancreatite sendo que se considera suspeita forte de pancreatite sempre que o pâncreas se encontra hipoecogénico e o mesentério hiperecogénico. (Hess *et al.*, 1998; Steiner *et al.*, 2008a).

A observação de hipoecogenicidade do pâncreas foi associada com neutrofilia ( $p=0,037$ ), o que se justifica pelo fato de quanto maior a inflamação do órgão maior a quantidade de neutrófilos em circulação e mais evidente a nível ecográfico as alterações no pâncreas, nomeadamente a diminuição da ecogenicidade.

O aparecimento de sinais de pancreatite crónica na ecografia foi associado com a presença de neutrófilos em banda ( $p=0.016$ ) e com a existência de recidivas ( $p=0.003$ ). Quando um caso de pancreatite aguda se repete, especialmente se repetido várias vezes, pode demonstrar sinais de cronicidade e alterações da estrutura pancreática, fazendo com que na ecografia se observem sinais de presença de fibrose como aumento da ecogenicidade do órgão, indicando alterações irreversíveis da estrutura do mesmo, passando a denominar-se PC (Williams, 2005; Steiner, 2010).

A associação estatística da presença de neutrófilos em banda com sinais ecográficos de pancreatite crónica pode ser fruto de uma combinação de fatores intrínsecos ao estudo, como o baixo número de casos, uma vez que seria espectável uma associação com pancreatite aguda, uma vez que a presença de neutrófilos imaturos está normalmente associada a doenças agudas. Contudo, uma vez que a pancreatite crónica apresenta diversas vezes episódios de agudização poderá justificar esta associação.

## **Histopatologia**

A análise histopatológica foi efectuada em 8 dos animais incluídos neste estudo. Embora seja considerado o *gold standard* no diagnóstico de doença pancreática, este meio de diagnóstico raramente é utilizado como prática corrente na clínica de animais de companhia.

No presente estudo, a necessidade de submeter um paciente a lavagem peritoneal permitiu a recolha de biópsia pancreática intra-cirúrgica, permitindo também a observação macroscópica do órgão (Figura 7), que se apresentava edemaciado, com presença de pus e necrose da gordura peripancreática, bem como aderências ao duodeno, coincidindo com o descrito por Steiner *et al.* (2008a)

Este método de diagnóstico, apesar de permitir obter uma conclusão definitiva é associado a desvantagens como o risco anestésico associado a pacientes críticos, condicionantes económicas e o fato de ser um meio invasivo, que conduzem à sua limitada utilização.

Na amostra, nos animais sujeitos a análise histopatológica do pâncreas não se verificou nenhuma complicação associada ao procedimento, apoiando os resultados do estudo de Webb e Trott (2008).

## **Tratamento**

O tratamento de pancreatite ainda é baseado, sobretudo, em controlar a sintomatologia. Todos os animais desta amostra, quer fossem sujeitos a hospitalização ou ficassem em ambulatório receberam fluidoterapia intravenosa (IV) e analgesia oral ou IV e restrição alimentar de 12 horas assentando nos pressupostos de tratamento citados por diversos autores: restaurar e manter o volume vascular e a perfusão pancreática, reduzir a secreção pancreática e aliviar a dor (Steiner, 2008). Contrariando as antigas indicações de restrição de água e comida, o suporte nutricional foi também assegurado, sendo que em todos os casos, após 12 horas de jejum hídrico e alimentar, se introduzia lentamente a água e posteriormente o alimento, preferencialmente *low fat*. Nos casos em que os animais já vinham de casa em jejum e que continuavam mais de 48 horas sem comer no hospital foi-lhes administrada alimentação IV ou colocado um tubo nasogástrico (Steiner, 2008; Mansfield, 2012a).

Os animais sujeitos a hospitalização puderam ser alvo de uma monitorização constante, e adição de medicação que pudesse enquadrar-se a cada paciente. O tipo de fármacos mais utilizado, a par da fluidoterapia e dos analgésicos, os antieméticos foram os mais utilizados, seguidos dos antagonistas de receptores de H<sub>2</sub> e dos bloqueadores das bombas de prótons, coincidindo com o descrito na literatura (Williams, 2005; Mansfield, 2012a).

O uso de antibióticos nesta doença é ainda alvo controvérsia, não havendo

consenso acerca da utilização preventiva de antibióticos em animais com pancreatite e sem sinais evidentes de infecção, nesta amostra verificou-se o seu uso em 30 animais (73%), sendo que 5 destes (12%) tomaram antibiótico por infecção do trato urinário concomitante à pancreatite e 2 (5%) para peritonite e não apenas preventivamente.

Apesar de ainda não haver estudos que comprovem ou desmintam que a transfusão de PFC possa melhorar o prognóstico e a evolução da doença (Mansfield, 2012a), neste estudo a transfusão de PFC foi efectuada em 9 animais (22%), sendo que todos tinham mais de 5 dias de internamento e prognóstico reservado. Dois dos animais com evolução desfavorável da doença encontram-se dentro destes 9 canídeos submetidos a transfusão de PFC. Segundo Steiner (2008) a transfusão de PFC tem vantagens principalmente na pancreatite grave, podendo esta ter desempenhado um papel importante na contribuição da sobrevivência dos outros 7 animais, sobretudo prevenindo complicações.

Relativamente ao tratamento cirúrgico, 4 animais (10%) foram submetidos a cirurgia, sendo que em dois destes a evolução foi desfavorável, resultando numa taxa de sobrevivência pós cirúrgica de 50%, valor semelhante aos 64% obtidos no estudo de Thompson et al. (2009). Não foram possíveis retirar conclusões significativas sobre o prognóstico após cirurgia em casos de pancreatite aguda com este estudo, devido à escassez de casos cirúrgicos, contudo é de evidenciar que ambos os canídeos que morreram após cirurgia tinham sido submetidos a colecistectomia.

Foi realizada análise estatística entre o tipo de tratamento e a evolução da doença, sem que nenhum parâmetro apresentasse uma associação significativa em termos estatísticos.

### **Prognóstico e evolução clínica**

O desfecho foi favorável em 37 dos 41 animais com pancreatite, obtendo-se uma taxa de mortalidade de 10% no presente estudo, muito inferior ao valor mais baixo relatado em estudos anteriores, 27 a 58% (Cook et al, 1990; Ruax & Atwell, 1998; Charles, 2007) De fato, este baixo número relativo à mortalidade prende-se essencialmente pelo desenho do estudo e os critérios de inclusão, que poderão ter potenciado a admissão de casos com menos consequências fatais, uma vez que casos sem medição de cPLI ou sem avaliação ecográfica do pâncreas não foram inseridos no estudo, excluindo assim os casos urgentes em que os exames diagnóstico são adiados em prole do tratamento.

Após análise estatística dos dados, não foi possível encontrar nenhuma associação entre a evolução da doença e parâmetros hematológicos, ecográficos ou de marcadores específicos de doença pancreática (cPL), com a exceção da associação entre obesidade e a evolução maligna da doença ( $p=0,018$ ), já discutida.

### **Limitações do estudo**

Sendo este um estudo retrospectivo, a limitação mais importante é a recolha de dados e a qualidade dos mesmos, que está dependente do tipo de registos médicos existentes.

Muitas vezes, as informações recebidas pelos Médicos Veterinários em ambiente clínico não são incluídas no registo médico dos animais, fazendo com que dados possivelmente relevantes para estudo não estejam presentes.

Outra limitação é a ausência de histopatologia em todos os pacientes, como meio de diagnóstico definitivo dos casos suspeitos de pancreatite.

Tendo em conta que um dos critérios de inclusão de casos era a existência de ecografia abdominal e que este teste foi realizado por diferentes operadores e com diferentes ecógrafos, no UTCVM e no HVR, a interpretação dos resultados obtidos deve ser cuidadosa, devido à subjectividade associada a esses fatores.

Outro dos fatores a ter em conta é o fato de tanto o UTCVM no Tennessee, como o HVR em Portugal, serem hospitais de referência. Assim sendo, os casos recebidos são normalmente referenciados por um clínico de primeira opinião após tentativa de tratamento, podendo fazer com que os casos recebidos sejam de maior gravidade, consequentemente influenciando as taxas de morbilidade e mortalidade.

Devido ao fato acima referido, em muitos casos há inconsistência no seguimento clínico, uma vez que os animais após recuperarem da pancreatite, são seguidos no veterinário regular, não havendo por isso informação de seguimento nos registos dos hospitais de referência.

Outra limitação encontrada na realização deste estudo foi o reduzido número de casos de canídeos com pancreatite submetidos a tratamento cirúrgico, impedindo a obtenção de conclusões significativas sobre as taxas de sobrevivência de tratamento médico *versus* tratamento cirúrgico.



## 5. CONCLUSÃO

As conclusões retiradas com a elaboração desta dissertação, tendo em conta as limitações enunciadas anteriormente, são essencialmente de ordem prática, sendo necessário um maior número de casos e a existência de um teste *gold standard* para a pancreatite para retirar outras conclusões.

Sendo o objectivo geral deste estudo a caracterização do canídeo com pancreatite, conclui-se que os sinais apresentados pelo animal, especialmente o vômito e dor abdominal, devem alertar o Médico Veterinário para pancreatite, sendo fundamental que o mínimo sinal de desconforto abdominal seja detectado, conduzindo a melhores resultados no diagnóstico precoce de doenças abdominais.

O diagnóstico desta doença continua a ser difícil, devido à falta de sinais clínicos patognomónicos e a inacessibilidade a exames complementares com especificidade e sensibilidade adequadas.

A obesidade e as indiscrições alimentares constituem um fator de risco para esta doença, bem como para muitas outras doenças e os Médicos Veterinários devem cada vez mais alertar os seus clientes para uma alimentação equilibrada e vida saudável dos seus animais, associada à prática de exercício regular.

Devido ao diagnóstico desafiante e ao dispendioso tratamento, aliado a prognóstico variável desta doença, apostar na prevenção e no alerta dos donos, parece ser a chave para o sucesso.

Como método de diagnóstico a ecografia é um instrumento eficaz e não invasivo, sendo que a sensibilidade desta na detecção de achados compatíveis com pancreatite parece ser neste momento superior à relatada em estudos anteriores. Este fato deve-se principalmente aos avanços da tecnologia e ao constante avanço da medicina, bem como à maior especialização dos médicos veterinários.

Com índice de suspeição de pancreatite mais elevado, no futuro a medição de cPLI poderá, à semelhança do que acontece com a avaliação dos parâmetros renais ou hepáticos fazer parte da avaliação geral de um paciente. Desta forma passará a constituir uma ferramenta frequente na clínica de pequenos animais, conduzindo a diagnóstico de formas precoces desta doença, aumentando a taxa de sucesso do tratamento e consequentemente o prognóstico da doença.

O tratamento de pancreatite é fundamentalmente de suporte e sintomático e é ainda alvo de controvérsias tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária, devido às divergências quanto ao suporte nutricional a ser dado ao paciente e ao fato de ser uma doença imprevisível, muito difícil de abordar clinicamente. As transfusões de PFC deverão também ser avaliadas em estudos futuros com o intuito de determinar a utilidade da administração de plasma numa fase inicial da doença, de modo a melhorar a capacidade de resposta por parte do paciente.

A medicina desenvolve-se rapidamente e a cada dia novos métodos de diagnóstico e tratamento estão disponíveis. Cabe ao médico veterinário manter-se constantemente atualizado em relação aos avanços científicos e oferecer aos seus clientes as melhores opções para o tratamento de seus animais.

## 6. Referências bibliográficas

Al Mofleh, I. (2008). Severe acute pancreatitis: pathogenic aspects and prognostic factors. *W Journal of GE* , 14, 675-684.

Argenzio, R. A. (1996). Funções secretórias do trato gastrointestinal. In M. J. Swenson, & R. W.O, *Dukes fisiologia dos animais domésticos* (11ª edição ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Aste, G., Di Tommaso, M., Steiner, J., Williams, D., & Boari, A. (2005). Pancreatitis associated with N-methyl-glucamine therapy in a dog with leishmaniasis. *Vet Res Commun* , 29 (2), 269-272.

Barone, R. (1984). *Anatomie comparée des mammifères domestiques, Splanchnologie* (2ième edition ed.). Paris: Vigot.

Barthel, J. (2005). Looking Forward in Flexible Endoscopy . In T. McCarthy, & G. Constantinescu, *Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner* (pp. 567-573). Elsevier Saunders.

Bassi, D., Kollias, N., Castillo, F.-d., & al., e. (1994). Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J of Animal Coll Surg* , 179, 257-263.

Bishop, M., Steiner, J., Moore, L., & Williams, D. (2004). Evaluation of the cationic trypsinogen gene for potential mutations in Miniature Schnauzers with pancreatitis. *Can J Vet Res* , 68, 315-318.

Bishop, M., Xenoulis, P., Levinski, M., Suchodolski, J., & Steiner, J. (2008). Relationship between mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene and pancreatitis in Miniature Schnauzers and dogs of other breeds. *J Vet Intern Med* , 22.

Bishop, M., Xenoulis, P., Levinski, M., Suchodolski, J., & Steiner, J. (2010). Identification of variants of the SPINK1 gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *Am J Vet Res* , 71, 527-533.

Bjorneby, J. M., & Kari, S. (2002). Cytology of the pancreas. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* , 32 (6), 1293-1312.

Blackstone, M. (1998). Premature trypsin activation in hereditary pancreatitis. *Gastroenterology* , 115, 796-799.

Blum, T., Maisonneuve, P., & Lankisch, P. G. (2001). Fatal Outcome in Acute Pancreatitis: Its Occurrence and early prediction. *Pancreatology* , 1, 237-241.

Bradley, E. L. (1993). A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. *Arch Surg* , 128, 586-590.

Brobst, R. G. (1997). Pancreatic function. In J. J. Kaneko, J. W. Harvey, & M. L. Bruss, *Clinical biochemistry of domestic animals* (5th edition ed., pp. 355-366). San Diego: Academic Press.

Bush, B. M. (2004). *Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais*. Roca.

Carrasco, L., de Lara, F., Martin, E., Hervas, J., Molleda, J., Gomez-Villamandos, J., et al. (1997). Acute haemorrhagic pancreatitis associated with canine visceral leishmaniasis. *Vet Rec* 141, 141, 519-521.

Charles, J. (2007). Pancreas. In M. G. Maxie, *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals* (pp. 389-423). Edinburgh: Saunders Elsevier.

Collas, G., & Dupre, G. (1993). Chirurgie du pancréas. In C. Collas, & G. Dupre, *Encyclopédie Vétérinaire: Chirurgie tissues mous*. Paris: Elsevier.

Cook, A. K., Breitschwerdt, E., & Levine, J. F. (1993). Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 203, 673-679.

Cordner, A., Armstrong, P., Newman, S., Novo, R., Sharkey, L., & Jessen Emeritus, C. (2010). Effect of pancreatic tissue sampling on serum pancreatic enzyme levels in clinically healthy dogs. *J Vet Diagn Invest*, 22 (5), 702-707.

Corgier, C. (2002). *Les tumeurs du pancréas endocrine chez les carnivores domestiques: Étude bibliographique*. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, École Nationale Vétérinaire de Lyon.

Cullen, J. M., & MacLachlan, N. J. (2001). Liver, biliary system and exocrine pancreas. In W. W. Carlton, & M. D. McGavin, *Thomson's special veterinary pathology* (3rd edition ed., pp. 81-124). Mosby.

Cunningham, J. G. (2004). *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ª edição ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Dossin, O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Top Companion Anim Med*, 26 (2), 86-97.

Edney, A. T., & Smith, P. M. (1986). Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. *The Vet Rec*, 118, 391-396.

Ellenport, C. R. (1986). Sistema Digestivo do Carnívoro. In S. S., G. J. D., & G. R., *Anatomia dos animais domésticos* (5 edição ed., Vol. 2, pp. 1445-1464). Guanabara koogan.

Elliott, D. (2006). Nutritional management of canine pancreatitis. *World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA* (pp. 390-391). Prague: IVIS.

- Evans, H. E., & Christensen, G. C. (1979). The digestive apparatus and abdomen. In H. E. Evan, & G. C. Christensen, *Millers Anatomy of the Dog* (pp. 411-506). Philadelphia: WB Saunders.
- Fittschon, C., & Bellamy, J. C. (1984). Prednisone treatment alters the serum amylase and lipase activities in normal dogs and cats without causing pancreatitis. *Can J Comp Med* , 48, 136-140.
- Ford, R. B. (1993). Idiopathic hyperchylomicronaemia in miniature schnauzers. *J of Small Anim Practice* , 34 (10), 488-492.
- Fossum, T. W. (2005). Cirurgia do pâncreas. In T. W. Fossum, C. S. Hedlund, & H. Seim III, *Cirurgia de pequenos animais* (2 edição ed., pp. 502-510). Roca.
- Frank, P. (2012). The Peritoneal Space. In D. Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (6a edição ed.). Saunders.
- Frederico, A., D'Aiuto, E., Borriello, F., Gravina, A., Romano, M., & De Palma, R. (2010). Fat: A matter of disturbance for the immune system. *World J Gastroenterol* , 16, 4762-4772.
- Gaskil, C. L., & Cribb, A. E. (2000). Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. . *Canadian Vet J*, 41 (7), 555- 558.
- Gosset, J., Deviere, J., & Matos, C. (2004). Magnetic Resonance Imaging of Acute Pancreatitis: The Pancreatogram. *J Pancreas* , 5, 48-50.
- Hecht, S., & Henry, G. (2007). Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin Tech Small Anim Pract* , 22 (3), 115-121.
- Heilmann, R., & Steiner, J. (2012). Pancreas. In R. Washabau, & M. Day, *Canine & Feline Gastroenterology* (1st edition ed., pp. 188-195). Elsevier.
- Herd, H. (2007). Gastrointestinal Physiology and Metabolism . In C. J. G., & B. G. Klein, *Textbook of Veterinary Physiology* (4th edition ed.). Saunders.
- Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., Shofer, F. S., & Washabau, R. J. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 213, 665-668.
- Hess, R. S., Kass, P. H., Shofer, F. S., Van Winkle, T. J., & Washabau, R. J. (1999). Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 214, 46-51.
- Hess, R., Saunders, H., Van Winkle, T. J., & Ward, C. (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993- 1998). *J Am Vet Med Assoc*, 217 (8), 166- 1173.

- Holm, J. L., Chan, D. L., & Rozanski, E. A. (2003). Acute pancreatitis in dogs. *J Vet Emerg and Crit Care* , 13, 201-213.
- Holowaychuk, M., Hansen, B., DeFrancesco, T., & Marks, S. (2009). Ionized hypocalcemia in critically ill dogs. *J Vet Int Med* , 23, 509-513.
- Hume, D. Z., Drobatz, K. J., & Hess, R. S. (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Int Med* , 20 (3), 547-555.
- Jacobs, R., Murtaugh, R., & DeHoff, W. (1985). Review of the clinicopathological findings of acute pancreatitis in the dog: use of an experimental model. *J Am Anim Hosp Assoc* , 21, 795-800.
- Jaeger, J., Mattoon, J., Bateman, S., & Morandi, F. (2003). Combined use of ultrasonography and contrast enhanced computed tomography to evaluate acute necrotizing pancreatitis in two dogs. *Vet Radiol Ultrasound* , 44, 72-79.
- Johnson, M. D., & Mann, F. A. (2006). Treatment for pancreatic abscesses via omentalization with abdominal closure versus peritoneal drainage in dogs: 15 cases (1994-2004). *J Am Vet Med Assoc* , 228 (3), 397-402.
- Kealy, J. K., McAllister, H., & Graham, J. P. (2011). *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat* (5th edition ed.). Saunders.
- Knol, J. A., Strodel, W. E., & Eckhauser, F. E. (1987). Blood flow and distribution in the canine pancreas. *J of Surgical Res* , 43, 278-285.
- Lem, K., Fosgate, G., Norby, B., & Steiner, J. (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Am Vet Med Assoc* , 233, 1425-1431.
- Lewis, L. D., Morris Jr, M. L., & Hand, M. S. (1994). *Small animal clinical nutrition III* (3rd edition ed.). Topeka.
- Lucena, R., Ginel, P., Novales, M., & Molleda, J. (1999). Effects of dexamethasone administration on serum trypsin-like immunoreactivity in healthy dogs . *Am J Vet Res* , 60, 1357-1359.
- Mai, W. (2000). Echographie du pancreas. *Point Vét* , 31, 619-625.
- Mallory, A., & Kern Jr., F. (1980). Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* , 78 (4), 812-820.
- Mansfield, C. S., & Jones, B. R. (2000). Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust Vet J* , 78 (6), 416-422.
- Mansfield, C., Jones, B., & Spillman, T. (2003). Assessing the severity of canine pancreatitis. *Res Vet Sci* , 74, 137- 144.

- Mansfield, C. (2008). Acute pancreatitis in the dog - Current approach to management. *WSAVA/FECAVA World small animal congress* (p. 37). Dublin: IVIS.
- Mansfield, C., James, F., & Robertson, I. (2008). Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *J Am Vet Med Assoc*, 233(6), 936-944.
- Mansfield, C. (2011a). Diagnosis and management of canine acute pancreatitis. *WSAVA FASAVA World Congress* (pp. 496-498). Korea: IVIS.
- Mansfield, C., Watson, P., & Jones, B. (2011b). Specificity and sensitivity of serum canine pancreatic elastase-1 concentration in the diagnosis of pancreatitis. *J Vet Diagn Invest*, 23(4), 691-697.
- Mansfield, C. (2012a). Acute pancreatitis in Dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment. *Companion Animal Medicine*, 27, 122-132.
- Mansfield, C. (2012b). Pathophysiology of Acute pancreatitis: Potencial Application from Experimental Models and Human Medicine to Dogs. *J Vet Intern Med*, 875-887.
- Mansfield, C. S., Anderson, G. A., & O'Hara, A. J. (2012). Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: assessing specificity. *J Vet Diagn Invest*, 24, 312-318.
- Mayer, J. e. (1998). Secretory phospholipase A2 in patients with infected pancreatic necroses in acute pancreatitis. *Pancreas*, 17(3), 273-277.
- McCord, K., Morley, P., Armstrong, J., Simpson, K., Rishniw, M., Forman, M., et al. (2012). A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of Spec cPL and SNAP cPL in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *J Vet Intern Med*, 26, 888-896.
- Meyer, D., Coles, E. H., & Rich, L. J. (1995). *Medicina de laboratório veterinário: interpretação e diagnóstico*. São Paulo: Roca.
- Mikszewski, J. S., Saunders, H. M., & Hess, R. S. (2003). Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *J Small Anim Pract*, 44(4), 177-180.
- Mix, K., & Jones, C. (2006). Diagnosing acute pancreatitis in dogs. *Comp Cont Ed Pract Vet*, 28, 226-234.
- Mohr, A. J., Lobetti, R. G., & Van Der Lugt, J. J. (2000). Acute pancreatitis: a newly recognized potential complication of canine babesiosis. *J South African Vet Assoc*, 71(4), 232-239.
- Murdoch, D. B. (1989). Trato digestivo e glândulas anexas. In E. A. Chandler, D. J. Thompson, & J. B. Sutton, *Medicina e terapêutica de caninos* (pp. 411-452). São Paulo: Manole.
- Newman, S., Steiner, J., K., W., Barton, L., & Williams, D. (2004). Localization of pancreatic exocrine nodular hyperplasia in the dog. *J Vet Intern Med*, 18, 488-493.

- Newman, S. J., Steiner, J. M., Woosley, K., Barton, L., & Williams, D. (2005). Correlation of age and incidence of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *Vet Pathol* , 42, 510-513.
- Newman, S. J., Steiner, J. M., Woosley, K., Williams, D. A., & Barton, L. (2006). Histologic assessment and grading of exocrine pancreas in the dog. *J Vet Diagn Invest* , 18, 115-118.
- Nyland, T., Mattoon, J., Herrgesell, E., & Wisner, E. (2002). Pancreas. In T. Nyland, J. Mattoon, & Saunders (Ed.), *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (2nd edition ed.).
- Pápa, K., Máthé, A., Abonyi-Tóth, Z., Sterczer, A., Psáder, R., Hetey, C., et al. (2010). Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Veterinaria Hungarica* .
- Parent, J. (1982). Effects of dexamethasone on pancreatic tissue and on serum amylase and lipase activities in dogs. *J Am Vet Med Assoc* , 180, 743-746.
- Plunkett, S. J. (2000). *Emergency procedures for the small animal veterinarian* (2nd edition ed.). Philadelphia: Saunders.
- Poirier, J., & Ribadeau Dumas, J. (1995). *Abrégés d'histologie*. Paris: Masson.
- Radin, M. J., Sharkey, L. C., & Holycross, B. J. (2009). Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats and horses. *Vet Clin Pathol* , 38, 136-156.
- Ruax, C., & Atwell, R. B. (1998). General practice attitudes to the treatment of spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust Vet Pract* , 28, 67-74.
- Ruax, C. G., & Atwell, R. B. (1999). Levels of total alphamacroglobulin and trypsin-like immunoreactivity are poor indicators of clinical severity in spontaneous canine acute pancreatitis. *Res Vet Sci* , 67, 83-87.
- Ruax, C. G. (2003). Diagnostic approaches to acute pancreatitis. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* , 18, 245-249.
- Schaer, M. (1979). A clinicopathologic survey of acute pancreatitis in 30 dogs and 5 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* , 15, 681-687.
- Shaw, D., & Ihle, S. (2006). *Small Animal Internal Medicine*. Iowa: Blackwell.
- Shen, J., Huang, M., Wu, F., W., T., Cao, H., Zhang, H., et al. (1992). Hemodynamic effects and the effective treatment of naloxone on experimental acute pancreatitis in dogs. *Chin med J* , 105 (11), 957-963.
- Sherding, R. G., Birchard, S. J., & Johnson, S. E. (2003). Diseases and surgery of the exocrine pancreas. In S. J. Birchard, & R. G. Sherding, *Manual of small animal practice* (pp. 768-776). Philadelphia: W.B Saunders.



Simpson, K. W. (2003). Diseases of the pancreas. In T. R. Tams, *Handbook of small animal gastroenterology* (pp. 353-369). Saint Louis: Elsevier.

Simpson, K. (2006). Update on pancreatitis in dogs. *World Congresso WSAVA/FECAVA/CSAVA*.

Sisson, S., Grossman, J. D., & Getty, R. (2000). *Anatomia dos Animais Domésticos* (5a edição ed.). Guanabara Koogan.

Slatter, D. (2007). *Manual de cirurgia de pequenos animais* (3ª edição ed., Vol. 1). Manole.

Spillman, T., Korrell, J., Wittker, A., Borngen, S., & Kruger, M. (2002). Serum canine pancreatic elastase and canine C-reactive protein for the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis in dogs (abstract). *J Vet Int Med* , 16, 635.

Spinella, G., Valentini, S., Spadari, A., & Fedrigo, M. (2006). Laparoscopic ultrasonography in six dogs (abstract). *Vet Radiol Ultrasound* , 47 (3), 283-286.

Steer, M. L., & Meldolesi, J. (1988). Pathogenesis of acute pancreatitis. *Annu Rev Med* , 39, 95-105.

Steiner, J., Broussard, J., Mansfield, C., Gumminger, S., & Williams, D. (2001). Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with spontaneous pancreatitis. *J Vet Intern Med (abstract)* , 15, 274.

Steiner, J. M. (2003). Diagnosis of pancreatitis. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* , 33, 1181-1195.

Steiner, J. M. (2006). Serum lipase activities and pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Vet Res* , 67 (1), 84-87.

Steiner, J. M. (2008). Exocrin Pancreas. In S. J.M, *Small Animal Gastroenterology*. Hannover.

Steiner, J., Newman, S., Xenoulis, P., Woosley, K., Suchodolski, J., Williams, D., et al. (2008a). Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet Therap* , 9 (4), 263-273.

Steiner, J., Xenoulis, P. G., Anderson, J. A., Barr, A. C., & Williams, D. A. (2008b). Serum Pancreatic Lipase Immunoreactivity Concentrations in Dogs Treated with Potassium Bromide and/or Phenobarbital. *Vet Therap* , 9 (1), 37-43.

Steiner, J., Teague, S., Lees, G., Willard, M., Williams, D., & Ruaux, C. (2009 ). Stability of canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in serum samples and effects of long-term administration of prednisone to dogs on serum canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations. *Am J Vet Res* , 70 (8), 1001-1005

Steiner, J. M. (2010). Canine Pancreatic Disease. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat* (pp. 1695-1707). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Steiner, J. M., Finco, D., & Williams, D. A. (2010). Serum Lipase Activity and canine pancreatic Lipase Immunoreactivity (cPLI) concentration in dogs with experimentally induced chronic renal failure. *VetRes* , 3, 58-63.

Steiner, J. M. (2012). Exocrine Pancreas. In *The Merck Veterinary Manual* (pp. 339-341). Barcelona: Merial.

Stevens, A., & Lowe, J. (1993). *Histologie*. Paris: Editions Pradel.

Thompson, L. J., Seshadri, R., & Raffae, M. R. (2009). Characteristics and outcomes in surgical management of severe acute pancreatitis: 37 dogs (2001-2007). *J Vet Emerg and Crit Care*, 19 (2), 165-173.

Tilley, L. P., & Smith Jr, F. W. (2008). *Consulta veterinária em 5 minutos: espécies canina e felina* (3 rd edition ed.).

Trivedi, S., Marks, S., Kass, P., Luff, J., Keller, S., Johnson, E., et al. (2011). Sensitivity and Specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other marker for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *J Vet Intern Med* , 25, 1241-1247.

VanEnkevort, B., O'Brien, R., & Young, K. (1999). Pancreatic pseudocysts in 4 dogs and 2 cats: Ultrasonographic and clinicopathologic findings. *J Vet Intern Med* , 13, 309-313.

Watson, P. J. (2003). Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *J Small Anim pract* , 44, 306-312.

Watson, P. (2004). Companion Animal Practice: Pancreatitis in the dog: dealing with a spectrum disease. *Practice* , 26, 64-77.

Watson, P. J., Roulous, A. J., Scase, T., Johnston, P. E., Thompson, H., & Herrtage, M. E. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J Small Anim Prac* , 48, 609-618.

Watson, P., & Bunch, S. E. (2009). The exocrine pancreas. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (4th Edition ed., pp. 579-596). Elsevier Mosby.

Watson, P., Archer, J., Roulois, A., Scase, T., & Herrtage, M. (2010). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Vet Rec* , 167 (25), 968-976.

Watson, P. (2012). Chronic Pancreatitis in dogs. *Companion Animal Medicine* , 27, 133-139.

- Webb, C., & Trott, C. (2008). Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *J Vet Intern Med* , 22 (6), 1263-1266.
- Whitney, M. S. (1993). The laboratory assessment of canine and feline pancreatitis. *Veterinary Medicine* , 88 (11), 1045-1052.
- Williams, D. A. (2001). Doenças do pâncreas exócrino. In J. K. Dunn, *Tratado de Medicina Interna de Pequenos Animais* (pp. 494-521). Roca.
- Williams, D. A. (2005). Diseases of the exocrine pancreas. In E. Hall, J. W. Simpson, & D. A. Williams, *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (2nd edition ed.). London: BSAVA.
- Windsor, J. A., & Hammodat, H. (2000). Metabolic Management of Severe acute pancreatitis. *Wj of surgery* , 24, 644-672.
- Wright, Z., Steiner, J., Suchodolski, J., Rogers, K., Barton, C., & Brown, M. (2009). A pilot study evaluating changes in pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in canines treated with L-asparaginase (ASNase), vincristine, or both for lymphoma. *Can J Vet Res* , 73, 103-110.
- Xenoulis, P., Suchodolski, J., Levinski, M., & Steiner, J. (2007). Investigation of hypertriglyceridemia in healthy Miniature Schnauzers. *J Vet Intern Med* , 21 (6), 1224- 1230.
- Xenoulis, P., & Steiner, J. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet Journal* , 183, 12-21.
- Xenoulis, P., Suchodolski, J., Ruaux, C., & Steiner, J. (2010). Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. *J Am Anim Hosp Assoc* , 46 (4), 229-234.
- Xenoulis, P., Levinski, M., Suchodolski, J., & Steiner, J. (2011). Association of hypertriglyceridemia with insulin resistance in healthy Miniature Schnauzers. *J Am Vet Med Assoc* , 238 (8), 1011-1016.
- Zhang, H., Patel, S., Kandil, E., Mueller, C., Lin, Y., & Zenilman, M. (2003). Pancreatic elastase is proven to be a mannose-binding protein- implications for the systemic response to pancreatitis. *Surgery* , 133 (6), 678-688.

## APÊNDICE I – Sinais Clínicos em Pancreatite Aguda e Crônica

**Tabela 1:** Sinais clínicos e achados físicos comuns em canídeos com pancreatite aguda (adaptado de Bunch, 2006)

|                                | Leve                                                                 | Moderado a Severo                                                                                                                                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sinais clínicos comuns         | Depressão<br>Anorexia<br>Náusea<br>Vômito<br>Dor abdominal           | Depressão<br>Anorexia<br>Vômito (possível hematemese)<br>Dor abdominal                                                                           |
| Outros sinais clínicos         | Diarreia                                                             | Hematoquézia/melena<br>Icterícia<br>Stresse respiratório<br>Choque                                                                               |
| Achados comuns no exame físico | Dor no quadrante cranial direito do abdômen<br>Febre<br>Desidratação | Dor no quadrante cranial direito do abdômen<br>Febre ou hipotremia<br>Desidratação<br>Membranas mucosas hiperêmicas<br>Taquicardia<br>Taquipneia |
| Outros achados no exame físico | Fraqueza                                                             | Icterícia<br>Efusão abdominal<br>Efeito de massa no pâncreas<br>Petéquias ou equimoses<br>Arritmias cardíacas<br>Glossite                        |

**Tabela 2:** Sinais típicos clínicos em cães com pancreatite crônica (em ordem aproximada de frequência) que aumentam o índice de suspeita de pancreatite e incentivam novas investigações (adaptado de Watson, 2012)

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Sinais gastrointestinais leves (anorexia intermitente, com ou sem vômitos ou diarreia). O padrão típico é anorexia, seguido de vômitos e diarreia 24 horas depois (muitas vezes semelhante a curso de colite devido à proximidade do lobo esquerdo do pâncreas e o cólon transverso). |
| 2 | Anorexia ocasional, evidência frequente de dor pós-prandial e aversões alimentares, sem outros sinais gastrointestinais (muitas vezes apenas reconhecidos pelo proprietário em retrospectiva, quando o cão recebe analgesia e cessam os sinais).                                      |
| 3 | Apresentação aguda com sinais típicos de pancreatite aguda como um único episódio ou recorrentes surtos agudos, muitas vezes depois de um longo período de doença subclínica ou de sinais clínicos leves (pontos 1 e 2).                                                              |
| 4 | Diabetes mellitus num cão mais velho de uma raça predisposta, especialmente se combinado com uma história de sinais gastrointestinais recorrentes.                                                                                                                                    |
| 5 | Insuficiência pancreática exócrina num cão mais velho de uma raça diferente do Pastor Alemão.                                                                                                                                                                                         |
| 6 | Diabetes mellitus e insuficiência pancreática exócrina concomitante em qualquer cão.                                                                                                                                                                                                  |
| 7 | Início súbito de obstrução biliar extra-hepática.                                                                                                                                                                                                                                     |
| 8 | Dor nas costas (quando todas as outras causas, como doença do disco intervertebral foram descartadas) e polidipsia / poliúria foram também relatados.                                                                                                                                 |
| 9 | Queratoconjuntivite seca ou nefropatia com perda de proteínas num Cocker Spaniel Inglês aumenta o índice de suspeita de uma doença generalizada envolvendo também o pâncreas                                                                                                          |

## APÊNDICE II - Valores de referência do perfil hematológico e bioquímico da espécie canina

**Tabela 1:** Valores de Hemograma para a espécie canina

| HEMOGRAMA                   |                       |          |
|-----------------------------|-----------------------|----------|
| Parâmetros                  | Valores de referência | Unidades |
| Eritrócitos                 | 5.6-8.7               | x10E6/uL |
| Hemoglobina                 | 14.7-21.6             | g/dL     |
| Hematócrito                 | 41-60                 | %        |
| VCM/MCV                     | 62-74                 | fL       |
| HCM/MCH                     | 22-26.2               | pg       |
| CHCM/MCHC                   | 34.5-36.3             | g/dL     |
| Plaquetas                   | 143-423               | x10E3/uL |
| LEUCOGRAMA                  |                       |          |
| Leucócitos                  | 5.1-14                | x10E3/uL |
| Neutrófilos segmentados     | 2.65-9.8              | x10E3/uL |
| Neutrófilos não segmentados | 0-0.3                 | x10E3/uL |
| Linfócitos                  | 1.1-4.6               | x10E3/uL |
| Monócitos                   | 0.165-0.85            | x10E3/uL |
| Basófilos                   | 41                    | x10E3/uL |
| Eosinófilos                 | 0-0.85                | x10E3/uL |

**Tabela 2:** Valores de Painel Bioquímico para a espécie canina

| PAINEL BIOQUÍMICO |                       |          |                   |                       |          |
|-------------------|-----------------------|----------|-------------------|-----------------------|----------|
| Parâmetros        | Valores de referência | Unidades | Parâmetro         | Valores de referência | Unidades |
| ALT               | 21-97                 | u/L      | Potássio          | 3.1-4.8               | mEq/L    |
| ALP               | 15-164                | u/L      | Bilirrubina T.    | 0.2-0.5               | mg/dL    |
| AST               | 15-51                 | u/L      | Creatinina        | 0.4-1.2               | mg/dL    |
| Albumina          | 3.2-4.1               | g/dL     | BUN               | 8.0- 32               | mg/dL    |
| Anion Gap         | 13-22                 | mEq/L    | Globulina         | 2.0-3.2               | g/dL     |
| Bicarbonato       | 14-22                 | mmol/L   | Glucose           | 84-120                | mg/dL    |
| Cálcio            | 10-11.9               | mg/dL    | Colesterol        | 148-337               | mg/dL    |
| Cloro             | 109 - 117             | mEq/L    | Creatinina kinase | 49-324                | u/L      |
| Sódio             | 142 - 149             | mEq/L    | Proteínas totais  | 5.4-6.8               | g/dL     |
| Fósforo           | 2.6-5.8               | mg/dL    |                   |                       |          |

Adaptado dos valores utilizados nos painéis de hemograma e bioquímicas utilizados pela Hospital de Medicina Veterinária da Universidade do Tennessee.

## APÊNDICE III – Índice de Gravidade

**Tabela 1:** Critérios usados inicialmente como parte do índice de gravidade (Adaptado de Mansfield *et al.*, 2008)

| Sistema ou órgão              | Critério                                                                                                                                                  | Pontos |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Endócrino                     | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | DM pré-existente                                                                                                                                          | 1      |
|                               | Cetoacidose diabética                                                                                                                                     | 2      |
| Hepático                      | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | Aumento $\geq 2,5$ vezes o valor superior do limite de referência de pelo menos 2 dos seguintes: FAS, ALT e AST                                           | 1      |
|                               | Aumento $\geq 5$ vezes o valor superior do limite de referência de pelo menos 2 dos seguintes: FAS, ALT e AST                                             | 2      |
|                               | Obstrução extra-hepática do ducto biliar                                                                                                                  | 3      |
| Renal                         | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | Azotemia ( $\leq 1,5$ vezes o valor superior do limite de referencia na ureia e creatinina plasmáticas)                                                   | 1      |
|                               | Anúria ou azotemia ( $\geq 1,5$ vezes o valor superior do limite de referencia na ureia e creatinina plasmáticas)                                         | 2      |
| Hematopoiético                | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | Leucócitos $\geq 20,0 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,0 \times 10^9$ células/L, com $\leq 10\%$ neutrófilos                                             | 1      |
|                               | Leucócitos $\geq 20,0 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,0 \times 10^9$ células/L, neutrófilos $\leq 1,0 \times 10^9$ células/L ou $\geq 10\%$ neutrófilos | 2      |
|                               | Evidência clínico-patológica de hipercoaguabilidade ou alterações na coagulação                                                                           | 3      |
|                               | Evidência clínica de CID ou diatese hemorrágica                                                                                                           | 4      |
| Complicações locais           | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | Peritonite para além da área peripancreática                                                                                                              | 1      |
|                               | Pseudo-quistos ou acumulação aguda de fluido                                                                                                              | 2      |
|                               | Abcesso pancreático                                                                                                                                       | 3      |
| <u>Cardíaco</u>               | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | $< 60$ CVP/24 horas ou FC $> 180$ bpm                                                                                                                     | 1      |
|                               | Taquicardia ventricular paroxística ou sustentada                                                                                                         | 2      |
| <u>Respiratório</u>           | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | Evidência clínica de dispneia ou taquipneia ( $> 40$ rpm)                                                                                                 | 1      |
|                               | Evidência clínica de pneumonia ou ARDS                                                                                                                    | 2      |
| <u>Integridade intestinal</u> | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | Borboríngos intestinais não detectados durante $> 3$ auscultações em 24h                                                                                  | 1      |
|                               | Hematoquécia, melena ou regurgitação                                                                                                                      | 2      |
|                               | Anorexia durante $> 3$ dias                                                                                                                               | 3      |
|                               | Anorexia durante $> 3$ dias e pelo menos 2 dos seguintes: hematoquécia, melena, e regurgitação                                                            | 4      |
| <u>Hemodinâmica</u>           | Sem alterações                                                                                                                                            | 0      |
|                               | PAS $< 60$ ou $> 180$ mm Hg ou albumina sérica $< 18$ g/L                                                                                                 | 1      |
|                               | PAS $< 60$ ou $> 180$ mm Hg e albumina sérica $< 18$ g/L                                                                                                  | 2      |

## APÊNDICE IV – Distribuição etária e racial da população em estudo (N=41)

**Tabela 1:** Distribuição etária da população em estudo (N=41)

| ANOS          | Número de animais | Porcentagem |
|---------------|-------------------|-------------|
| 4             | 3                 | 7           |
| 5             | 3                 | 7           |
| 6             | 3                 | 7           |
| 7             | 3                 | 7           |
| 8             | 2                 | 5           |
| 9             | 2                 | 5           |
| 10            | 3                 | 7           |
| 11            | 6                 | 15          |
| 12            | 6                 | 15          |
| 13            | 5                 | 12          |
| 14            | 6                 | 15          |
| 15            | 1                 | 2           |
| 16            | 1                 | 2           |
| Média         | 10,07             |             |
| Moda          | 14                |             |
| Mediana       | 11                |             |
| Idade máxima  | 16                |             |
| Idade mínima  | 4                 |             |
| Desvio Padrão | 3,4               |             |

**Tabela 2:** Distribuição racial da população em estudo

| Raças                 | Número de animais | Porcentagem | Raças              | Número de animais | Porcentagem |
|-----------------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------------|-------------|
| Beagle                | 1                 | 2           | Lulu da Pomerânia  | 1                 | 2           |
| Bichon Maltês         | 1                 | 2           | Pug                | 1                 | 2           |
| Border Terrier        | 1                 | 2           | Shi Tzu            | 1                 | 2           |
| Boxer                 | 1                 | 2           | Cocker Spaniel     | 2                 | 5           |
| Cairn Terrier         | 1                 | 2           | Fox Terrier        | 2                 | 5           |
| Cão de água português | 1                 | 2           | Labrador Retriever | 2                 | 5           |
| Pastor Alemão         | 1                 | 2           | Bichon Frise       | 3                 | 7           |
| Jack Russel           | 1                 | 2           | Teckel             | 3                 | 7           |
| Shnauzer miniatura    | 1                 | 2           | Yorkshire Terrier  | 6                 | 15          |
| Caniche miniatura     | 1                 | 2           | Sem raça definida  | 9                 | 22          |
| Perdigueiro português | 1                 | 2           |                    |                   |             |

**APÊNDICE V - Valores de  $p$  de acordo com a análise estatística de associação de diferentes parâmetros pelo teste exacto de Fisher (N=41)**

**Tabela 1:** Valores de  $p$  de acordo com a análise estatística de associação dos parâmetros analíticos e evolução da doença pelo teste exacto de Fisher (N=41)

| Análises sanguíneas e evolução |           |          |              |          |          |
|--------------------------------|-----------|----------|--------------|----------|----------|
| Analítica Sanguínea            | Evolução  |          |              |          | <i>p</i> |
|                                | Favorável |          | Desfavorável |          |          |
|                                | Normal    | Alterado | Normal       | Alterado |          |
| Eritrócitos                    | 17        | 20       | 2            | 2        | 1,000    |
| Hematócrito                    | 17        | 20       | 2            | 2        | 1,000    |
| Hemoglobina                    | 17        | 20       | 2            | 2        | 1,000    |
| Leucócitos                     | 16        | 21       | 2            | 2        | 1,000    |
| Neutrófilos                    | 12        | 25       | 2            | 2        | 0,596    |
| Bandas                         | 2         | 16       | 0            | 2        | 1,000    |
| Monocitos                      | 19        | 18       | 2            | 2        | 1,000    |
| Linfócitos                     | 18        | 19       | 3            | 1        | 0,606    |
| Basófilos                      | 37        | 0        | 4            | 0        | a)       |
| Eosinófilos                    | 34        | 3        | 4            | 0        | 1,000    |
| VCM                            | 25        | 12       | 4            | 0        | 0,302    |
| MCH                            | 27        | 10       | 4            | 0        | 0,556    |
| MCHC                           | 15        | 22       | 3            | 1        | 0,303    |
| Plaquetas                      | 24        | 13       | 3            | 1        | 1,000    |
| A/G ratio                      | 18        | 11       | 0            | 3        | 0,073    |
| ALT                            | 21        | 16       | 3            | 1        | 0,629    |
| ALB                            | 15        | 16       | 0            | 3        | 0,238    |
| ALP                            | 7         | 30       | 1            | 3        | 1,000    |
| Anion Gap                      | 21        | 9        | 1            | 3        | 0,115    |
| AST                            | 16        | 14       | 2            | 1        | 1,000    |
| Bicarbonato                    | 19        | 11       | 2            | 2        | 0,627    |
| Calcio                         | 16        | 13       | 1            | 2        | 0,589    |
| Cloro                          | 13        | 18       | 2            | 2        | 1,000    |
| Colesterol                     | 20        | 12       | 3            | 0        | 0,536    |
| Creatinina Kinase              | 23        | 6        | 2            | 1        | 0,536    |
| Creatinina                     | 26        | 11       | 3            | 1        | 1,000    |
| Globulina                      | 15        | 14       | 1            | 2        | 1,000    |
| Glucose                        | 20        | 17       | 1            | 3        | 0,343    |
| Fosforo                        | 23        | 6        | 2            | 1        | 0,536    |
| Potassio                       | 24        | 6        | 4            | 0        | 1,000    |
| Bilirrubina total              | 20        | 10       | 2            | 1        | 1,000    |
| BUN                            | 22        | 15       | 2            | 2        | 1,000    |
| Proteínas totais               | 20        | 16       | 3            | 1        | 0,624    |

a) nenhuma estatística é obtida porque o parâmetro é uma constante.



**Tabela 2:** Valores de  $p$  de acordo com a análise estatística de associação dos parâmetros ecográficos e evolução da doença pelo teste exacto de Fisher (N=41)

| Ecografia e evolução          |           |          |              |          |          |
|-------------------------------|-----------|----------|--------------|----------|----------|
| Ecografia                     | Evolução  |          |              |          | <i>p</i> |
|                               | Favorável |          | Desfavorável |          |          |
|                               | Ausente   | Presente | Ausente      | Presente |          |
| Sem evidências Ecográficas    | 19        | 18       | 4            | 0        | 0,569    |
| Pancreas hipoeicoico          | 19        | 18       | 1            | 3        | 0,606    |
| Aumento do Pancreas           | 16        | 21       | 0            | 4        | 0,143    |
| Sinais de Pancreatite crónica | 33        | 4        | 4            | 0        | 1,000    |
| Linfadenomegália              | 34        | 3        | 4            | 0        | 1,000    |
| Liquido livre                 | 25        | 12       | 1            | 3        | 0,130    |
| Inflamação intestinal         | 27        | 10       | 3            | 1        | 1,000    |
| Mesenterio Hipereicoico       | 12        | 25       | 0            | 4        | 0,302    |
| Hepatomegalia                 | 27        | 10       | 3            | 1        | 1,000    |

**Tabela 3:** Valores de  $p$  de acordo com a análise estatística de associação dos parâmetros sinais clínicos e evolução da doença pelo teste exacto de Fisher (N=41)

| Sinais Clínicos e evolução |           |          |              |          |              |
|----------------------------|-----------|----------|--------------|----------|--------------|
| Sinais Clínicos            | Evolução  |          |              |          | <i>p</i>     |
|                            | Favorável |          | Desfavorável |          |              |
|                            | Ausente   | Presente | Ausente      | Presente |              |
| Vômitos                    | 2         | 35       | 0            | 4        | 1,000        |
| Diarreia                   | 18        | 19       | 2            | 2        | 1,000        |
| Prostração                 | 3         | 34       | 0            | 4        | 1,000        |
| Perda de Peso              | 13        | 24       | 2            | 2        | 0,615        |
| Obesidade                  | 25        | 12       | 0            | 4        | <b>0,018</b> |
| Febre                      | 33        | 4        | 3            | 1        | 0,418        |
| Dor abdominal              | 5         | 32       | 0            | 4        | 1,000        |
| Desidratação               | 15        | 22       | 1            | 3        | 1,000        |

A negrito estão assinaladas as associações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 4:** Valores de  $p$  de acordo com a análise estatística de associação dos parâmetros de tratamento e evolução da doença pelo teste exacto de Fisher (N=41)

| Tratamento e evolução          |                  |          |              |          |          |
|--------------------------------|------------------|----------|--------------|----------|----------|
| Tratamento                     | Tipo de evolução |          |              |          | <i>p</i> |
|                                | Favorável        |          | Desfavorável |          |          |
|                                | Ausente          | Presente | Ausente      | Presente |          |
| Anti-emético                   | 2                | 35       | 0            | 4        | 1,000    |
| Dieta                          | 4                | 33       | 0            | 4        | 1,000    |
| Antibiótico                    | 8                | 29       | 0            | 4        | 0,569    |
| Probiotico                     | 31               | 6        | 4            | 0        | 1,000    |
| Analgésico                     | 0                | 37       | 0            | 37       | a)       |
| Protector Hepático             | 29               | 8        | 4            | 0        | 0,569    |
| Fluidoterapia                  | 0                | 37       | 0            | 4        | a)       |
| Bloqueador Receptor H2         | 6                | 31       | 1            | 3        | 0,542    |
| Inibidor das bombas de protões | 26               | 11       | 3            | 1        | 1,000    |
| Transusão de plasma            | 30               | 7        | 2            | 2        | 0,204    |
| Tubo nasogástrico              | 30               | 7        | 2            | 2        | 0,204    |
| Nutrição IV                    | 34               | 3        | 3            | 1        | 0,348    |

a) nenhuma estatística é obtida porque o parâmetro é uma constante.

**Tabela 5:** Valores de  $p$  de acordo com a análise estatística de associação dos parâmetros existência de recidiva vs sinais ecográficos e dos parâmetros de análises bioquímicas vs sinais ecográficos pelo teste exacto de Fisher (N=41)

| Parâmetros  | Sinais de<br>Pancreatite<br>crónica | Aumento<br>do<br>pâncreas | Pâncreas<br>hipoecoico | Mesentério<br>hiperecoico |
|-------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| Recidiva    | <b>0,003</b>                        | b)                        | b)                     | b)                        |
| Neutrófilos | b)                                  | b)                        | <b>0,037</b>           | b)                        |
| Bandas      | <b>0,016</b>                        | b)                        | b)                     | b)                        |
| Albumina    | b)                                  | <b>0,020</b>              | b)                     | b)                        |
| AST         | b)                                  | <b>0,037</b>              | b)                     | b)                        |
| Cloro       | b)                                  | b)                        | b)                     | <b>0,040</b>              |
| Glucose     | b)                                  | <b>0,015</b>              | b)                     | <b>0,015</b>              |

b) Os valores não foram apresentados por se encontrarem dentro dos valores normais.

A negrito estão assinaladas as associações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ )