

## **ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DE INSULINOMA EM CÃES**

Julia Viana de Oliveira<sup>1</sup>  
Fabiane Aparecida Sabino<sup>2</sup>

### **RESUMO**

Insulinomas são neoplasias raras das células beta do pâncreas em cães. Secretam insulina de forma exagerada, desencadeando hipoglicemia e conseqüentemente sinais clínicos como fraqueza, colapso e convulsões. Devido aos sinais inespecíficos, o diagnóstico é complicado e muitas vezes demorado, aumentando a possibilidade de presença de metástase no momento do diagnóstico. Por meio da dosagem de glicemia e insulinemia e de exames de imagem é possível estabelecer a suspeita diagnóstica de insulinoma, entretanto, na maioria dos casos o diagnóstico só é confirmado após o procedimento cirúrgico e com o exame histopatológico. Alterações na dieta são essenciais para diminuir os riscos de crises hipoglicêmicas, assim como evitar exercícios em excesso. O tratamento médico consiste na utilização de glicocorticoides, diazóxido, octreotida e quimioterapia. O tratamento cirúrgico é considerado o de eleição, a técnica utilizada é a pancreatectomia parcial, entretanto, em muitos casos é feita somente a terapia sintomática. O tratamento medicamentoso pode ser associado ao cirúrgico, dessa forma o prognóstico tende a ser melhor.

79

**Palavras-chave:** Pâncreas. Endócrino. Hipoglicemia. Neoplasia.

### **ABSTRACT**

Insulinomas are rare neoplasms of beta cells of the pancreas in dogs. They secrete insulin exaggeratedly, triggering hypoglycaemia and consequently clinical signs such as weakness, collapse and seizures. Due to non-specific signs, diagnosis is complicated and can take time to be confirmed, increasing the possibility of metastasis at the time of diagnosis. Diagnostic suspicion of insulinoma can be established through the measurement of blood glucose and insulinemia and imaging tests, but in most cases the diagnosis is confirmed only after the surgical procedure and histopathological examination. Changes in diet are essential to reduce the risk of hypoglycemic attacks, as well as avoiding excessive exercise. Medical treatment consists of the use of glucocorticoids, diazoxide, octreotide and chemotherapy. The surgical treatment is considered the one of choice, the technique used is partial pancreatectomy, however, in many cases only the symptomatic therapy is done. The medical treatment may be associated with surgery, so the prognosis tends to be better.

**Keywords:** Pancreas. Endocrine. Hypoglycemia. Neoplasm.

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Filadélfia – UniFil.  
E-mail: juu.viana@hotmail.com

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Filadélfia – UniFil.

## **1 INTRODUÇÃO**

Os insulinomas, também chamados de tumores pancreáticos de células beta ou tumores pancreáticos endócrinos secretores de insulina, são neoplasias raras das células beta das ilhotas de Langerhans (FOSSUM, 2014). Tais tumores são autônomos e secretam insulina em excesso independente da concentração de glicose no sangue, conseqüentemente a hiperinsulinemia leva à hipoglicemia (MELEO; PETERSON, 2014).

Os sinais clínicos decorrentes da hipoglicemia são inespecíficos, como fraqueza muscular, ataxia, tremores musculares, desorientação, fadiga após exercício, mudanças de temperamento, colapso e/ou convulsões e geralmente ocorrem de forma intermitente. Nos estágios iniciais da doença, os episódios de hipoglicemia ocorrem depois que o animal realiza exercício físico ou jejum (aumentam a utilização de glicose), e após a ingestão de alimentos, estimulando a secreção de insulina (ROSOL; MEUTEN, 2017).

Nos cães, os insulinomas que predominam são os malignos e geralmente podem ser encontradas metástases no momento do diagnóstico (MORAILLON et al., 2013). São comumente observados em raças de grande porte como Golden Retriever, Labrador Retriever, Pastor Alemão, Boxer, Setter Irlandês e Pointer Alemão, mas também acometem raças de pequeno porte como West Highland White Terrier, dentre outras. Não tem predileção sexual e aparentam acometer mais animais de meia-idade a idosos, variando de 3 a 15 anos (LUNN; PAGE, 2013).

Os tumores pancreáticos de células beta mais frequentes são os adenomas e principalmente os carcinomas. Os adenomas possuem crescimento lento, tem forma bem delimitada e encapsulada, podem comprimir o parênquima pancreático adjacente e normalmente são nódulos únicos de aproximadamente 1 a 3 cm, facilitando a excisão cirúrgica. Já os carcinomas são caracterizados pela formação de maiores e múltiplos nódulos que invadem o tecido adjacente e formação rápida de metástases, principalmente em fígado, linfonodos regionais e omento. A hiperinsulinemia é mais frequente em carcinomas (PASCON; MISTIERI, 2016).

A presente revisão de literatura objetivou-se em descrever os sinais clínicos decorrentes da hipoglicemia em cães com insulinoma, as abordagens diagnósticas e terapêuticas que podem ser utilizadas para possivelmente melhorar a expectativa de vida do animal, tratando-se de uma doença pouco diagnosticada em cães.

## **2 INSULINOMA**

O insulinoma, como é popularmente conhecido, é uma neoplasia que afeta as células beta das ilhotas de Langerhans que secretam a insulina, um hormônio hipoglicemiante (KINTZER, 2015). De acordo com Goutal et al. (2012), em um animal saudável, a concentração de glicose plasmática é de 70 mg/dL a 110 mg/dL. Quando a concentração de glicose aumenta, as células beta do pâncreas aumentam a secreção de insulina para controlar a glicemia. Em casos de diminuição da concentração de glicose plasmática para 60 mg/dL ou menos, a produção e secreção de insulina cessa, conseqüentemente a glicemia aumenta novamente. Tais mecanismos não ocorrem normalmente em um cão com insulinoma, pois a produção e secreção de insulina continuam tanto em casos de hiperglicemia quanto de hipoglicemia.

As células beta tumorais secretam insulina de forma exagerada, independente da baixa concentração de glicose plasmática, porém, ainda respondem a eventos que estimulam a secreção de insulina em animais saudáveis, como a secreção de insulina após a ingestão de alimentos. Além disso, a utilização de glicose pelos tecidos continua agravando a hipoglicemia e, conseqüentemente, os sinais clínicos aparecem (PÖPPL, 2015; NELSON, 2015).

O início dos sinais clínicos está relacionado ao grau de hipoglicemia e o tempo em que ocorre. Uma glicemia que gradualmente diminui para 35 mg/dL durante um período de tempo mais longo é menos provável de resultar em sinais de hipoglicemia quando comparada a uma glicemia que diminui para 35 mg/dL em questão de horas (NELSON, 2015). Os sinais clínicos relacionados à hipoglicemia podem surgir após jejum prolongado, estresse, exercícios ou ingestão de alimentos (PÖPPL, 2015).

Em resposta à hipoglicemia, o organismo possui mecanismos compensatórios a partir da liberação de glicocorticoides, hormônio do crescimento, catecolaminas e glucagon, sendo os dois últimos os mais importantes para aumentar a concentração sérica de glicose (HESS, 2013). O glucagon é secretado pelas células alfa do pâncreas, atua no fígado ativando a glicogenólise e gliconeogênese, conseqüentemente aumenta a produção de glicose (NELSON, 2015). Entretanto, esses mecanismos não são suficientes para manter os níveis séricos normais de glicose, pois as células beta neoplásicas continuam a produzir e secretar insulina de

forma exagerada, dessa forma os sinais clínicos tornam-se intermitentes (PASCON; MISTIERI, 2016). Além dos sinais decorrentes da hipoglicemia, as catecolaminas que foram liberadas na tentativa de aumentar a concentração sérica de glicose podem causar tremores musculares, fasciculações, ansiedade e fome (LUNN e PAGE, 2013).

A glicose é essencial para o sistema nervoso central (SNC) funcionar de forma adequada, pois o SNC utiliza a glicose como fonte de energia primária e não possui reservas adequadas de carboidratos, ou seja, é necessário um suprimento de glicose contínuo (PÖPPL, 2015). Caso ocorra a escassez de glicose no sistema nervoso central, conhecida como neuroglicopenia, sinais clínicos como ataxia, desorientação, mudanças de comportamento, fraqueza, colapso e convulsões podem ser observados (LUNN; PAGE, 2013). Geralmente, esse paciente é levado para atendimento quando apresenta os sinais clínicos decorrentes da ativação das catecolaminas e de neuroglicopenia, como tremores e convulsões (PÖPPL, 2015).

Além desses sinais clínicos, a neuropatia paraneoplásica tem sido associada ao insulínoma em cães (NELSON; COUTO, 2015). As características da neuropatia periférica são variáveis, mas foram relatados reflexos espinhais ausentes ou severamente deprimidos (principalmente nos membros torácicos), paraparesia ou tetraparesia e paralisia do nervo facial. Em associação a esses sinais, a atrofia muscular também pode ser encontrada. Entretanto, o mecanismo dessa neuropatia periférica ainda é desconhecido (GOUTAL et al., 2012).

82

## **2.1 Abordagem Diagnóstica**

### **2.1.1 Sinais Clínicos e Exames séricos**

Whipple e Frantz (1935) incluíram uma discussão sobre três critérios que podem ser utilizados na confirmação do diagnóstico de insulínoma. Esses critérios, conhecidos como Tríade de Whipple, são: (1) os sintomas ocorrem após o jejum ou exercício; (2) os sinais são desencadeados devido a concentração sérica de glicose < 50 mg/dL; e (3) os sintomas são aliviados por administração de glicose. Entretanto, essa tríade pode resultar de múltiplas causas de hipoglicemia, tornando-a inespecífica.

De acordo com Pöpl (2015), a avaliação completa do paciente é importante

para descartar outras possíveis causas de hipoglicemia, tais como: doenças hepáticas, doenças cardíacas, inanição, superdosagem de insulina, sepse, ingestão de propranolol e neoplasia extra pancreática.

Apesar dos diagnósticos diferenciais, a suspeita diagnóstica de insulinoma pode ser feita a partir da anamnese, exame físico e ausência de alterações no exame de sangue além da hipoglicemia (NELSON, 2015). É comum encontrar cães com insulinoma obesos ou apresentando sobrepeso, isto ocorre, pois a insulina é um potente hormônio anabólico e lipogênico (PÖPPL, 2015).

Segundo Lunn e Page (2013), o diagnóstico de insulinoma pode ser confirmado comprovando hipoglicemia < 60 mg/dL associada a uma concentração sérica de insulina normal ou elevada. Entretanto, Hess (2013), afirma que a comprovação de hipoglicemia associada a hiperinsulinemia apenas estabelecem a suspeita, sendo o diagnóstico de insulinoma confirmado com exame histopatológico e coloração imunohistoquímica do tumor pancreático.

Se a hipoglicemia já foi mensurada no paciente, não há necessidade de jejum. Se a suspeita diagnóstica foi estabelecida a partir dos sinais clínicos, mas a glicemia não está diminuída, deve ser mensurada novamente duas ou mais vezes, em jejum (REUSCH et al., 2010).

Em alguns casos de suspeita de insulinoma, o animal pode estar com os níveis séricos de glicose normais, portanto, o jejum prolongado pode ser feito, desde que seja monitorado para evitar crises hipoglicêmicas ou convulsões, geralmente 24 horas são suficientes para induzir a hipoglicemia, com dosagem de glicemia a cada 30 a 60 minutos durante o jejum prolongado (GOUTAL et al., 2012; LUNN; PAGE, 2013). Mesmo após os jejuns seriados, o paciente pode continuar com níveis normais de glicemia, nesses casos a frutossamina sérica pode ser dosada, e a baixa concentração desta pode ser indicativa de hipoglicemia em cães com insulinoma (REUSCH et al., 2010; PASCON; MISTIERI, 2016).

Quando a glicemia atingir níveis abaixo de 60 mg/dL, o sangue pode ser coletado para dosagem dos níveis séricos de insulina (HESS, 2013). A resposta fisiológica normal seria hipoinsulinemia mediante a hipoglicemia, em jejum. Os níveis de insulinemia normais variam entre 5 e 26 UI/ml, enquanto em um cão com insulinoma pode exceder 70 UI/ml (FOSSUM, 2014). Se os valores de insulinemia forem maiores que 20 UI/ml, em associação a glicemia inferior a 60 mg/dL, o diagnóstico de insulinoma pode ser considerado (PASCON; MISTIERI, 2016). Deve-

se levar em consideração no momento da colheita que, amostras hemolisadas podem provocar um resultado falso negativo, pois a lise dos eritrócitos libera insulinase, que degrada a insulina sérica (PÖPPL, 2015).

Os exames devem ser repetidos no mínimo uma vez, pois, de acordo com Hess (2013), um estudo de cães com insulinoma demonstrou que 76% dos animais tiveram aumento absoluto dos valores de insulinemia em jejum quando dosado uma vez, porém dosando duas vezes 91% dos cães tiveram aumento absoluto dos valores.

Os resultados da dosagem de insulinemia, levando em consideração a hipoglicemia, podem ser interpretados da seguinte forma: (1) a concentração sérica de insulina excede o limite do intervalo de referência, somada aos sinais clínicos encontrados e à hipoglicemia, é um forte indicativo de diagnóstico de neoplasia secretora de insulina; (2) os valores de insulinemia encontram-se dentro do intervalo de referência, associados à hipoglicemia, também pode ser indicativo de diagnóstico de insulinoma, deve-se repetir o exame; (3) os valores de insulinemia perto do limite inferior do intervalo de referência podem ser encontrados em animais com outras causas de hipoglicemia, bem como em animais com tumores secretores de insulina (insulinoma), porém é menos provável (HESS, 2013; NELSON, 2015).

84

### 2.1.2 Exames de Imagem

Exames de imagem são comumente utilizados para auxiliar no diagnóstico de cães com insulinoma, para identificar o tumor pancreático, a localização e possíveis metástases (NELSON, 2015). Radiografias abdominais e torácicas geralmente não apresentam alterações devido às pequenas dimensões do tumor, mas podem ser realizadas para descartar outras possíveis causas de hipoglicemia (LUNN; PAGE, 2013). As metástases pulmonares não são tão comuns em casos de insulinomas, portanto dificilmente são observadas em radiografias torácicas no momento do diagnóstico (GOUTAL et al., 2012).

A ultrassonografia abdominal é mais utilizada nesses pacientes, entretanto, a avaliação pancreática ainda é complicada devido ao tamanho do órgão e da neoplasia. São utilizados transdutores de alta frequência (8 a 15 MHz) e os achados ultrassonográficos podem incluir observação do tumor ou múltiplos nódulos intra ou peripancreáticos, com dimensões e ecogenicidade variadas, assim como aumento

da área do pâncreas, obstrução hepatobiliar e efusão abdominal (PASCON; MISTIERI, 2016).

Como os tumores de células beta geralmente possuem dimensões menores, muitas vezes não são identificados na ultrassonografia abdominal, que é interpretada como normal. Entretanto, esse resultado não descarta a possibilidade de diagnóstico de insulinoma. Ocasionalmente é possível observar locais de metástase pela ultrassonografia (NELSON, 2015). Para detecção de nódulos pancreáticos e metástases abdominais a ultrassonografia apresenta sensibilidade de 28 a 75%, sendo um método que é mais acessível na rotina das clínicas e possibilita coleta de material para citologia ou histopatológico (PASCON; MISTIERI, 2016).

Estudos demonstram que a tomografia computadorizada (TC) possui melhor sensibilidade e acurácia para a identificação de tumores de células beta quando comparada a ultrassonografia, pois permite visibilizar o órgão inteiro (PASCON e MISTIERI, 2016). A excisão cirúrgica do tumor geralmente é o tratamento de eleição, tornando a TC superior à ultrassonografia para localização e estadiamento da neoplasia devido à sensibilidade, além disso, auxilia o cirurgião a considerar a excisão do tumor e a planejar o procedimento cirúrgico por proporcionar melhor visibilidade da neoplasia (FUKUSHIMA et al., 2015).

85

### 2.1.3 Exame Histopatológico

Outra forma de diagnosticar o insulinoma é através da celiotomia exploratória. Tal técnica é recomendada para todos os pacientes cujo tutor deseja seguir com o tratamento. A celiotomia auxilia no diagnóstico, principalmente nos casos em que não foram obtidas alterações na ultrassonografia e permite a obtenção de material o exame histopatológico (MELEO; PETERSON, 2014). O exame histopatológico é fundamental para confirmar o diagnóstico de insulinoma. O estudo imunohistoquímico é necessário em casos de insulinoma devido a característica multissecretiva das células beta, sendo a insulina o hormônio encontrado com mais frequência nos carcinomas de células beta (PASCON; MISTIERI, 2016). A intensidade da coloração vai depender da taxa de síntese e armazenamento de grânulos de secreção (LUNN; PAGE, 2013).

O estadiamento clínico dos tumores pancreáticos canino é feito segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), utilizando o sistema de

estadiamento TNM (Tabela 01) (LUNN; PAGE, 2013). É importante o clínico concluir o diagnóstico das possíveis metástases para evitar estadiamento equivocado (PASCON; MISTIERI, 2016).

**Tabela 01** – Estadiamento clínico dos tumores pancreáticos em cães de acordo com o sistema TNM (tumor, linfonodo e metástase).

<b>Estadiamento Clínico</b>			
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1/T2	N1	M0
Estádio IV	T1/T2	N0/N1	M1

**Legenda:** T = tumor primário; N = linfonodos regionais; M = metástases à distância; T1 = tumor em pâncreas (< 2 cm); T2 = tumor em pâncreas (> 2 cm); N0 = sem envolvimento; N1 = envolvimento; M0 = ausente; M1 = presente.

**Fonte:** Adaptado de Pascon e Mistieri (2016).

## 2.2 Abordagem Terapêutica

O tratamento para hipoglicemia decorrente do insulinoma consiste em mudanças no estilo de vida, tratamento médico e/ou cirurgia (REUSCH et al., 2010). O tratamento cirúrgico é considerado de eleição e deve ser feito sempre que possível, porém em alguns casos o paciente não pode passar pelo procedimento devido a complicações que podem ocorrer tornando o tratamento médico a melhor opção (PÖPPL, 2015). É importante informar ao tutor que é comum os cães apresentarem micrometástases e após a excisão cirúrgica do tumor primário, os sinais de hipoglicemia podem retornar devido ao crescimento metastático (REUSCH et al., 2010).

### 2.2.1 Terapia Alimentar

A alimentação do paciente deve ser feita em pequenas porções a cada 4-6 horas ricas em proteínas, gorduras e carboidratos complexos, deve-se evitar alimentos com açúcares simples (HESS, 2013; MELEO; PETERSON, 2014), pois são absorvidos mais rápido, estimulando a secreção de insulina pelas células beta neoplásicas. Gordura, carboidratos complexos e fibras retardam o esvaziamento gástrico, que por sua vez retarda a absorção de glicose intestinal, evitando um

rápido aumento na concentração de glicose no sangue, portanto, este tipo de dieta é indicada para pacientes com insulinoma (NELSON, 2015).

Entretanto, Reusch et al (2010) afirma que mudanças na composição da dieta não são recomendadas, pois podem ocasionar em distúrbios gastrointestinais, aumentando o risco de crise hipoglicêmica, deve-se apenas aumentar a frequência da alimentação; tais mudanças podem estabilizar o animal por meses sem a necessidade de tratamento médico a princípio.

### 2.2.2 Tratamento Cirúrgico

Em casos de cães com hipoglicemia e hiperinsulinemia, é indicada a celiotomia exploratória independente dos resultados da ultrassonografia (LUNN; PAGE, 2013). Nelson e Couto (2015) não indicam o tratamento cirúrgico para cães idosos (12 anos ou mais) e/ou com metástase confirmada pela ultrassonografia ou cães com doenças concomitantes.

O paciente deve ser protegido de episódios de hipoglicemia antes da realização do procedimento cirúrgico. A fluidoterapia intravenosa com glicose de 2,5 a 5% deve ser administrada antes, durante e imediatamente após a cirurgia, podendo ser iniciada de 12 a 24 horas antes do procedimento, no momento em que se inicia o jejum pré-operatório. O objetivo da fluidoterapia é manter a glicemia acima de 40 mg/dL, promovendo substrato para o funcionamento adequado do sistema nervoso central, dessa forma os sinais decorrentes da neuroglicopenia são amenizados, pois os sinais decorrentes da hipoglicemia como tremores, taquicardia e convulsões, podem ser mascarados durante a anestesia geral. A glicemia deve ser mensurada a cada 15-30 minutos durante o procedimento (GOUTAL et al., 2012; NELSON, 2015).

Geralmente a taxa de 5% para infusão de glicose é suficiente para manter os níveis de glicemia acima de 40 mg/dL, altas taxas são contraindicadas pois podem ocasionar em rebote hipoglicêmico, estimulando as células beta neoplásicas a secretarem insulina (PÖPPL, 2015). Caso a infusão de glicose não seja eficiente em evitar hipoglicemia, pode ser utilizada infusão contínua de glucagon, capaz de estimular a gliconeogênese hepática e manter a normoglicemia em cães com insulinoma (NELSON; COUTO, 2015).

Os protocolos anestésicos devem levar em consideração as necessidades da

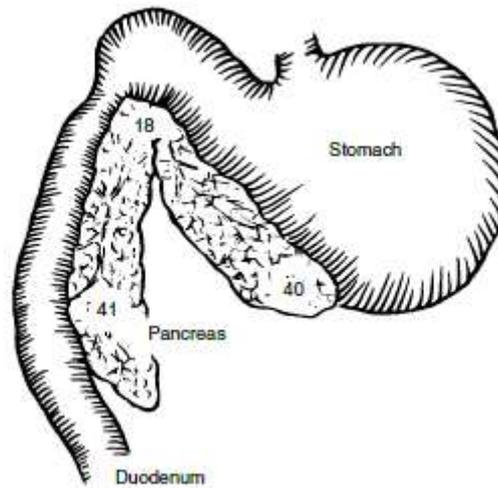
cirurgia e do paciente. Os opioides podem ser associados à acepromazina ou benzodiazepínicos e administrados no pré-operatório. A indução deve ser feita preferencialmente com propofol ou tiopental, pois esses fármacos protegem o cérebro durante episódios de hipoglicemia (GOUTAL et al., 2012). A manutenção anestésica pode ser realizada com isoflurano ou sevoflurano, capazes de reduzir a taxa metabólica cerebral (FOSSUM, 2014).

O procedimento cirúrgico é realizado para remover o máximo de tecido anormal possível, assim como para inspecionar a cavidade abdominal em busca de metástase que não pode ser identificada na ultrassonografia (REUSCH et al., 2010). Apesar de ser invasiva, a celiotomia proporciona visualização e palpação do pâncreas, auxiliando no diagnóstico e estadiamento do insulínoma (GOUTAL et al., 2012).

A excisão cirúrgica da neoplasia é realizada através da técnica de pancreatectomia parcial (PASCON; MISTIERI, 2016). É comum encontrar apenas um nódulo visível no pâncreas, entretanto, o órgão deve ser gentilmente palpado para identificar possíveis nódulos de tamanhos menores (PÖPPL, 2015). Os adenomas de células beta são bem delimitados, encapsulados e não invadem o parênquima pancreático, facilitando a excisão cirúrgica. Porém, a maioria dos tumores de células beta são carcinomas, além de possuírem dimensões maiores, invadem o parênquima pancreático (ROSOL; MEUTEN, 2017).

Os nódulos encontrados nos lobos direito ou esquerdo são removidos com mais facilidade quando comparados aos nódulos encontrados no corpo do pâncreas. As metástases são encontradas com mais frequência no fígado e linfonodos regionais, porém também podem ser localizadas no duodeno, omento e mesentério (FOSSUM, 2014). A localização do tumor no pâncreas não tem predisposição, porém, Nelson (2015) relata que de 99 animais com um tumor identificado no pâncreas, 41% tinham o tumor localizado no lobo direito, 40% no lobo esquerdo e 19% no corpo (Figura 01).

**Figura 01** – Diagrama da localização de tumores no pâncreas em 99 cães com insulínoma.



Fonte: Adaptado de Nelson (2015).

Quando a retirada das metástases não é possível, deve-se coletar material para estudo histopatológico. Caso o cirurgião suspeite da ausência de metástases, amostras do fígado e linfonodos regionais podem ser coletadas para microscopia (PASCON; MISTIERI, 2016). Se a visualização e a palpação da massa não são bem-sucedidas, o azul de metileno a 1% na dose de 3 mg/kg diluído em solução salina isotônica, pode ser administrado via intravenosa lentamente durante 30-45 minutos (TILLEY; SMITH JR, 2015). O azul de metileno cora as células neoplásicas das ilhotas, tornando fácil a identificação, porém não é tão utilizado devido a complicações secundárias como anemia hemolítica, insuficiência renal aguda e pancreatite (FOSSUM, 2014).

As principais complicações do tratamento cirúrgico são pancreatite, hipoglicemia e diabetes *mellitus*. Tais complicações estão relacionadas com a habilidade do cirurgião no momento da manipulação do pâncreas, com a localização da neoplasia, com a ausência ou presença de metástases e com uma fluidoterapia adequada antes e durante o procedimento cirúrgico (NELSON, 2015). A pancreatite geralmente ocorre devido à manipulação excessiva, quando o cirurgião tenta remover tumores localizados no corpo do pâncreas, afetando os ductos pancreáticos e o fornecimento de sangue (NELSON; COUTO, 2015). Os sinais podem aparecer no dia seguinte ao procedimento, sendo a fluidoterapia pré e pós-operatória importante para manter a circulação do pâncreas e diminuir as chances de desenvolvimento da pancreatite (PASCON; MISTIERI, 2016).

A hipoglicemia persistente no pós-operatório ou recidiva de hipoglicemia pode indicar presença de metástase que não foi identificada durante o procedimento cirúrgico, nesses casos, deve-se iniciar o tratamento médico ou quimioterapia (KINTZER, 2015). Ocasionalmente o paciente pode desenvolver diabetes *mellitus* transitória devido à atrofia das células beta normais, que não secretam insulina de forma adequada. O animal pode necessitar de insulina exógena até as células beta recuperarem a capacidade de secreção, porém o tratamento com insulina só é iniciado se a hiperglicemia persistir por 1 ou 2 dias (NELSON, 2015).

O animal é mantido no jejum após a cirurgia, durante 24 a 48 horas. Depois desse período, água pode ser oferecida e refeições leves. O paciente volta para a dieta normal em poucos dias, caso não haja complicações (KINTZER, 2015).

### 2.2.3 Tratamento Médico

Segundo Lunn e Page (2013), o tratamento médico é indicado antes do procedimento cirúrgico para estabilizar o paciente ou realizado em casos que o tratamento cirúrgico é contraindicado. Os glicocorticoides, como a prednisona, são os mais utilizados e acessíveis, e são recomendados quando os sinais de hipoglicemia não são controlados com as refeições ou associados com o manejo alimentar. Tais drogas estimulam a gliconeogênese hepática e glicogenólise e interferem com a afinidade de receptores celulares de insulina para glicose, esses efeitos resultam no aumento da glicemia (ETTINGER; FELDMAN, 2005; GOUTAL et al., 2012).

A dose inicial de prednisona é de 0.25 mg/kg via oral a cada 24 horas, podendo ser alterada conforme a resposta clínica do paciente. Poliúria e polidipsia são os principais efeitos adversos da prednisona, e em casos de piora do quadro ou dos efeitos adversos, a dose deve ser reduzida e uma nova terapia deve ser considerada (NELSON, 2015).

O diazóxido é um diurético benzotiazídico que pode ser utilizado quando a prednisona não for o fármaco de escolha ou tenha que ser cessada. O diazóxido aumenta a glicemia através da inibição da secreção de insulina, da estimulação de gliconeogênese e glicogenólise hepática e inibição da glicose pelos tecidos. A dose inicial é de 5 mg/kg a cada 12 horas, não ultrapassando a dose máxima de 30mg/Kg. Podem ocorrer reações adversas como anorexia e êmese, sendo indicada

que a administração do fármaco seja com a refeição para controlar tais efeitos (NELSON; COUTO, 2015).

Outra opção para o tratamento de insulinoma são os análogos de somatostatina, como a octreotida. A somatostatina é um hormônio polipeptídico que atua inibindo a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas. A dose indicada é de 1 a 2 µg/kg a cada 8-12 horas subcutâneo (MELEO; PETERSON, 2014). A eficácia da octreotida depende da presença de receptores de somatostatina nas membranas das células neoplásicas, portanto, a resposta a este tratamento pode variar (KINTZER, 2015).

#### 2.2.4 Tratamento Quimioterápico

Casos nos quais a cirurgia ou ressecção total do tumor são contraindicadas, a quimioterapia é muito utilizada como tratamento (PASCON; MISTIERI, 2016). A estreptozocina é um quimioterápico alquilante citotóxico para células beta do pâncreas, tem sido utilizada em humanos para tratar insulinoma (MOORE et al., 2002). Entretanto, é extremamente nefrotóxica, podendo causar necrose tubular renal. Levando em consideração a toxicidade, um protocolo de diurese salina tem sido utilizado com sucesso associado à quimioterapia com estreptozocina (PÖPPL, 2015).

Moore et al. (2002), descreveram um protocolo de diurese salina no qual antes da administração da estreptozocina, administra-se 18,3 ml/kg/h de solução salina a 0,9% IV durante 3 horas; em seguida a infusão de estreptozocina é administrada ao longo de 2 horas, na dose de 500 mg/m<sup>2</sup>, diluída em um volume apropriado de solução salina, na mesma taxa de 18,3 ml/kg/h de solução salina a 0,9% IV por 2 horas; e após a infusão de estreptozocina, a solução salina a 0,9% IV é administrada novamente durante 2 horas. Butorfanol, na dose de 0,4 mg/kg via intramuscular, é administrado logo após a infusão de estreptozocina como um antiemético. Ondansetrona ou maropitant podem ser utilizados como alternativa ao butorfanol. De acordo com Pöpl (2015), tal protocolo reduz o tempo de contato da estreptozocina com os túbulos renais, portanto a toxicidade é reduzida. Entretanto, Nelson e Couto (2015) afirmam que a eficácia da estreptozocina é variável e as reações adversas como êmese, insuficiência renal e pancreatite, podem ser graves.

Além da estreptozocina, a doxorubicina também pode ser utilizada no

tratamento de insulinoma. Pode ser administrada de forma isolada ou associada a outros quimioterápicos. Em cães a dose é de 30 mg/m<sup>2</sup>, podendo ser administrada a cada 3 semanas. Em gatos a dose é de 1 mg/kg, sendo recomendada a administração a cada 3 semanas. O paciente pode apresentar efeitos colaterais como vômito, anorexia, diarreia, dentre outros (PASCON; MISTIERI, 2016).

Pascon e Mistieri (2016) afirmam que após a quimioterapia, alterações como aumento da atividade da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT), de creatinina e diabetes *mellitus* podem ser observadas. Devido ao tratamento com estreptozocina, alguns cães podem desenvolver hipoglicemia transitória aguda, resultante das células neoplásicas danificadas liberando estoques de insulina (GOUTAL et al., 2012).

### 2.3 Prognóstico

O prognóstico de cães com insulinoma é considerado reservado ou desfavorável em longo prazo. O tempo de vida é influenciado pela presença de metástase, tamanho do tumor e comprometimento do proprietário em realizar o tratamento sintomático caso os sinais de hipoglicemia retornem (KINTZER, 2015). Um cão com um único tumor no pâncreas que foi submetido à cirurgia tende a permanecer sem sinais clínicos relacionados à hipoglicemia por mais tempo quando comparado a um cão com presença de metástases (HAHN, 2002).

Cães tratados apenas de forma medicamentosa apresentam longevidade menor quando comparados aos cães que foram submetidos à cirurgia (PASCON e MISTIERI, 2016). Animais mais jovens tem prognóstico ruim quando comparados aos animais mais velhos (MORRIS; DOBSON, 2001; HESS, 2013). A maioria dos cães, independente do tratamento, vai a óbito devido às metástases (HESS, 2013).

## 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os insulinomas são tumores originários das células beta pancreáticas, são raros em cães e não possuem predisposição racial. Os sinais clínicos são inespecíficos, tornando o diagnóstico difícil. A alteração mais evidente que pode ser encontrada em um cão com insulinoma é a hipoglicemia, que desencadeia sintomas como fraqueza, colapso e convulsões. O diagnóstico pode ser realizado através da

dosagem de glicemia e insulinemia, exames de imagem (ultrassonografia e tomografia computadorizada) e principalmente celiotomia exploratória confirmando com o exame histopatológico. O tratamento de eleição é a excisão cirúrgica do tumor, mas em muitos casos apenas a terapia conservativa é realizada. O tratamento medicamentoso pode ser associado ao cirúrgico e em alguns casos a quimioterapia. O prognóstico de pacientes com insulinoma tende a ser reservado ou desfavorável.

## REFERÊNCIAS

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2005.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2014.

FUKUSHIMA, K.; FUJIWARA, R.; YAMAMOTO, K.; KANEMOTO, H.; OHNO, K.; TSUBOI, M.; UCHIDA, K.; MATSUKI, N.; NISHIMURA, R.; TSUJIMOTO, H. Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. **Journal of veterinary medical science**, Tóquio, v. 77, n. 12, p.1549-1553, 2015.

93

GOUTAL, C.M.; BRUGMANN, B.L.; RYAN, K.A. Insulinoma in dogs: a review. **American Animal Hospital Association**, [s.l.], v. 48, p. 151-163, 2012.

HAHN, K. A. **Veterinary oncology**. Massachusetts: Butterworth–Heinemann, 2002.

HESS, R. S. Insulinoma in dogs. In: RAND, J. **Clinical endocrinology of companion animals**. Iowa: John Wiley & Sons, 2013.

KINTZER, P. P. Insulinoma e outros tumores do trato gastrointestinal. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual de endocrinologia em cães e gatos**. 4 ed. São Paulo: Roca, 2015

LUNN, K. F.; PAGE, R. L. Tumors of the endocrine system. In: WHITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Whithrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 5 ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2014. p. 519-521

MELEO, K. A.; PETERSON, M. E. Treatment of Insulinoma in the Dog, Cat, and Ferret. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Current Veterinary Therapy XV**, Saunders Elsevier, 2014. p.130-134. Disponível em: [www.currentveterinarytherapy.com](http://www.currentveterinarytherapy.com). Acesso: 17 nov. 2018.

MOORE, A. S.; NELSON, R. W.; HENRY, C. J.; RASSNICK, K. M.; KRISTAL, O.; OGILVIE, G. K.; KINTZER, P. Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999) , **Journal of the American Veterinary**

**Medical Association**, [s.l.], v. 221, n. 6, p. 811-818, 2002.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Small animal oncology**. Oxford: Blackwell Science, 2001.

NELSON, R.W. Beta cell neoplasia: insulinoma. In: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCHA, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C; BEHREND, E. **Canine and feline endocrinology**. 4.ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2015. p.348-375.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

PASCON, J. P. E.; MISTIERI, M. L. Neoplasias do pâncreas endócrino. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

PÖPPL, A. G. Insulinoma. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

REUSCH, C. E.; ROBBEN, J. H.; KOOISTRA, H. S. Endocrine pancreas. In: RIJINBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Clinical endocrinology of dogs and cats**. 2. ed. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, 2010. p. 174-178.

ROSOL, T. J.; MEUTEN, D. J. Tumors of the endocrine glands. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 5. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2017. p. 822-826.

TILLEY, L. P.; SMITH JR, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos**: espécies canina e felina. 5. ed. Barueri: Manole, 2015. p. 788-789.

WHIPPLE, A. O.; FRANTZ, V. K. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. **Annals of surgery**, Nova Iorque, v. 101, n. 6, p.111-222, 1935.