



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

Camila Campos Pessoa

REVISÃO LITERÁRIA SOBRE PANCREATITE AGUDA CANINA

UBERLÂNDIA

2021

CAMILA CAMPOS PESSÔA

REVISÃO LITERÁRIA SOBRE PANCREATITE AGUDA CANINA

Trabalho de Conclusão de curso II
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária, da Universidade Federal de
Uberlândia, como requisito parcial à
aprovação na disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso II.

Orientadora: Prof^{fa}. Dr^a. Carolina Franchi
João

UBERLÂNDIA

2021

REVISÃO LITERÁRIA SOBRE PANCREATITE AGUDA CANINA

Trabalho de Conclusão de curso
II apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária, da
Universidade Federal de
Uberlândia, como requisito
parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina
Veterinária.

Uberlândia, 17 de junho de 2021.

Prof^a.Dr^a. Carolina Franchi João, UFU/MG

Prof^o. Dr^o. Fernando Antônio Ferreira, UFU/MG

Prof^o. Dr^o. Matheus Mاتيoli Mantovani, UFU/MG

AGRADECIMENTOS

Agradeço aquele que me ilumina, me guia e me protege sempre, a sua presença na minha vida me permite correr atrás dos meus sonhos. Obrigada meu Deus.

Aos meus pais, Marisa e Jorge, meu irmão e cunhada, Thiago e Jéssica, que estão me apoiando na busca dos meus sonhos e propósitos. Obrigada por estarem sempre comigo.

Um agradecimento especial a todos aqueles que me inspiraram direta ou indiretamente a auxiliar os animais, e me encorajaram a ingressar na medicina veterinária, minha grande felicidade.

Agradeço, também, a todos os professores que me auxiliaram durante minha vida acadêmica, me apoiando nos momentos difíceis, não me deixando desistir, foram de fundamental importância para que eu completasse este ciclo.

A minha orientadora Prof. Dra. Carolina Franchi João pelo apoio, auxílio, ensinamentos e por me fazer acreditar no meu potencial, minha eterna gratidão.

A todos vocês, meu eterno agradecimento.

RESUMO

Pancreatite aguda canina é caracterizada por uma inflamação que é completamente reversível após a remoção da causa desencadeadora. É uma doença bastante comum entre os cães, e pode ser considerada de gravidade que varia de discreta a grave. Ela pode ter etiologia idiopática, por obstrução ductal, hipersecreção ou reflexo biliar ao ducto pancreático, entre outros. Traumatismos, isquemia, hipercalcemia, fármacos, infecções e hipertrigliceridemia podem ser fatores predisponentes. Os sinais clínicos mais comuns incluem letargia, anorexia, postura encurvada, êmese, hematêmese, diarreia, hematoquezia, taquipnéia, abdômen dilatado, poliúria e polidipsia. Os achados do exame físico são depressão, desidratação, dor abdominal, taquicardia, tempo de preenchimento capilar prolongado, membranas das mucosas pegajosas, hipotermia, petéquias, icterícia e ascite. Nos casos mais graves de pancreatite aguda, a consequência pode ser uma resposta inflamatória sistêmica, coagulação intravascular disseminada e/ou falência múltipla de órgãos. Para diagnóstico, a ultrassonografia abdominal e a imunorreatividade semelhante a lipase são os principais exames. O tratamento da pancreatite aguda é baseado na fluidoterapia intravenosa, analgesia e suporte nutricional, adaptado individualmente para cada necessidade. Assim sendo, é importante um diagnóstico precoce preciso, o que garante melhor prognóstico e diminui as taxas de mortalidade.

Palavra-chave: pâncreas; doenças pancreáticas; cães.

ABSTRACT

Acute canine pancreatitis is characterized by inflammation that is completely reversible after removal of the triggering cause. It is a very common disease among dogs, and can be considered to have a severity that varies from mild to severe. It can have an idiopathic etiology, due to ductal obstruction, hypersecretion or biliary reflex to the pancreatic duct, among others. Trauma, ischemia, hypercalcemia, drugs, infections and hypertriglyceridemia can be predisposing factors. The most common clinical signs include lethargy, anorexia, stooped posture, emesis, hematemesis, diarrhea, hematochezia, tachypnea, dilated abdomen, polyuria, and polydipsia. Physical examination findings are depression, dehydration, abdominal pain, tachycardia, prolonged capillary refill time, sticky mucous membranes, hypothermia, petechiae, jaundice, and ascites. In more severe cases of acute pancreatitis, the consequence can be a systemic inflammatory response, disseminated intravascular coagulation, and/or multiple organ failure. For diagnosis, abdominal ultrasound and lipase-like immunoreactivity are the main tests. The treatment of acute pancreatitis is based on intravenous fluid therapy, analgesia and nutritional support, individually adapted to each need. Therefore, an accurate early diagnosis is important, which guarantees a better prognosis and reduces mortality rates.

Keywords: pancreas; pancreatic diseases; dogs.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	10
3 SINAIS CLÍNICOS.....	13
4 DIAGNÓSTICO	14
5 PROGNÓSTICO	17
6 TRATAMENTO.....	19
7 CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1 INTRODUÇÃO

O pâncreas é um órgão constituído por dois longos lobos estreitos que se reúnem em um ângulo agudo, caudalmente ao piloro. O lobo direito estende-se caudal e dorsalmente à parte cranial do duodeno, caudalmente ao lobo caudado do fígado e do rim direito; e é circundado pelo mesoduodeno. O lobo esquerdo passa para a esquerda e caudalmente entre a face visceral do estômago e o cólon transversal, e termina no pólo cranial do rim esquerdo (ELLENPORT, 1986).

Este órgão é glandular e formado por ácinos exócrinos, que constituem cerca de 90% do tecido pancreático, e as ilhotas endócrinas, entre os ácinos, que perfazem os 10% remanescentes (WATSON, 2015a). Ele exerce duas distintas funções, endócrina e exócrina. Sua porção endócrina é responsável pela produção dos hormônios insulina e glucagon, e a porção exócrina pela produção do suco pancreático (HERDT E SAYEGH, 2014).

Como relatado por Watson (2015a, p. 598), o suco pancreático é composto por enzimas digestivas, bicarbonato e fator intrínseco, que são secretados no duodeno proximal através do ducto pancreático. E estas enzimas, como as proteases, fosfolipases, ribonucleases, desoxirribonucleases, α -amilase e lipase, são secretadas como precursores inativos (zimogênios) que são ativadas no lúmen intestinal.

Dentre as enzimas presentes no suco pancreático, a tripsina exerce papel importante no pâncreas, provém de precursores inativos (tripsinogênio e quimiotripsinogênio), que precisam ser modificados no lúmen intestinal para desempenharem sua função. Isso é possível pela ação de enteroquinases e pela própria tripsina. A inatividade dessas enzimas deve ser garantida como forma de impedir a digestão do próprio órgão, objetivo alcançado pela presença dos grânulos de zimogênio e devido à produção do inibidor de tripsina (GUYTON e HALL, 2011).

Falhas nesses mecanismos causam doenças no pâncreas exócrino e são relativamente comuns, embora pouco diagnosticadas em cães por causa de sinais clínicos inespecíficos e da dificuldade de acesso do órgão no diagnóstico por imagem e para biopsias. A doença pancreática mais comum em cães é a pancreatite, além disso, quaisquer estruturas circunvizinhas podem ser afetadas na hipótese de uma inflamação pancreática. E, também, são reconhecidas como doenças do pâncreas exócrino a insuficiência pancreática exócrina, e as menos comuns incluem abscesso pancreático, pseudocisto e neoplasia (WATSON, 2015a).

A pancreatite pode ser classificada em aguda ou crônica, a aguda é caracterizada por uma inflamação que é completamente reversível após a remoção da causa desencadeadora, enquanto que a crônica resulta em alterações histopatológicas irreversíveis (DE COCK et al., 2007). A doença crônica pode se apresentar inicialmente como um episódio crônico agudizado, e a diferenciação entre a doença aguda e um episódio agudo de uma doença crônica não é importante no tratamento inicial, que é igual em todos os casos, mas é importante para permitir o reconhecimento das possíveis sequelas a longo prazo da doença crônica como insuficiência pancreática exócrina e diabetes mellitus (WATSON, 2015a).

Ainda de acordo com Watson (2015a, p. 599), a compreensão da fisiopatologia da pancreatite aguda em humanos aumentou nos últimos anos com a descoberta das mutações hereditárias que alteram a tripsina, as quais predispõem à pancreatite, e acredita-se que a fisiopatologia dessa doença seja similar em cães e gatos.

Neste sentido, a pancreatite aguda canina, sendo uma doença bastante comum entre os cães, em que o número de diagnósticos vem aumentando nas últimas décadas, e que pode ser considerada uma doença de gravidade e score que varia de discreto a grave, com este último indicando alto risco de mortalidade, deve receber uma importância maior em se tratando dos avanços recentes na interpretação dos aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento da enfermidade (XENOULIS, 2015).

O objetivo deste trabalho de conclusão de curso foi demonstrar o histórico e os avanços na compreensão da pancreatite canina e mostrar as diferentes abordagens da etiologia, patogenia, aspectos clínicos, diagnósticos e tratamentos da doença.

2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

De modo geral, 90% dos casos de pancreatite aguda em cães e gatos são idiopáticos. Os outros 10% dos casos podem ocorrer por obstrução ductal, hipersecreção ou reflexo biliar ao ducto pancreático (experimental, neoplasia, cirurgia). Traumatismos (acidente automobilístico, quedas); isquemia ou perfusão (cirurgia, dilatação vólculo gástrica, choque); hipercalcemia; infecções e

hipertrigliceridemia (doença endócrina) podem ser fatores predisponentes (VILLERS e BLACKWOOD, 2005).

Outros fatores de risco que podem ser citados como causadores de pancreatite em cães são drogas, como azatioprina (MORIELLO et al., 1987), brometo de potássio com fenobabital (GASKILL e CRIBB, 2000), organofosfatos (FRICK et al., 1987), asparaginase (SCHLEIS et al., 2011), sulfonamidas (TREPANIER, 2013), zinco (BLUNDELL e ADAM 2012) e clomipramina (KOOK et al., 2009).

Apesar de não haver relatos mais atuais, foi exposto que raças como Terriers e Retrievers, animais diagnosticados com diabetes mellitus, hiperadrenocorticism, hipotireoidismo, e com histórico de doença do trato gastrointestinal, de meia idade a mais idosos com excesso de peso e fêmeas castradas podem ser predispostos a pancreatite aguda canina (HESS et al., 1999).

Segundo Watson (2015b), existe uma variedade de trabalhos sobre pancreatite humana de ocorrência espontânea e vários modelos experimentais em roedores e cães, mas o número de trabalhos sobre pancreatite aguda canina de origem natural é reduzido, fazendo com que discussões e estudos sobre a fisiopatologia desta doença sejam baseadas em estudos humanos e ensaios animais, já que a fisiopatologia é semelhante.

No pâncreas, a tripsina é sintetizada como tripsinogênio, um precursor inativo, porém é cossegregado com uma molécula protetora de um inibidor de tripsina secretora pancreática (PSTI, também conhecidos como inibidores de serina protease Kazal do tipo 1 ou SPINK1) que inibe sua ativação prematura. Este tripsinogênio e outras enzimas digestivas se condensam em partículas centrais e são empacotadas em grânulos de zimogênio. As enzimas condensadas são estáveis e a ativação mínima ocorre dentro dos grânulos de zimogênio. Depois que os ácinos recebem estímulos secretores, esses grânulos de zimogênio são liberados no lúmen do ducto pancreático, que carrega as enzimas digestivas para o duodeno. Uma vez no duodeno, a enteroquinase ativa o tripsinogênio removendo o peptídeo de ativação da tripsina do tripsinogênio (TAP), que por sua vez induz a mudança conformacional resultando em tripsina ativa (ABITA, 1969).

De acordo com Saluja et al. (1987), a ativação prematura da tripsina, que causa pancreatite, pode ser explicada pela “hipótese de colocalização”, que afirma que durante a pancreatite aguda espontânea as enzimas lisossomais e zimogênios se

fundem para formar organelas de colocalização, principalmente, na presença da protease lisossomal catepsina B. Estes compartimentos, semelhantes a vesículas autofágicas, formam vacúolos colocalizados nos quais a catepsina B ativará o tripsinogênio em tripsina, e essa tripsina ativa ativará, ainda mais, outras enzimas digestivas nas células acinares, como faria normalmente no duodeno.

Outra hipótese levantada como causa da pancreatite aguda é o cálcio desempenhar um papel importante no início deste processo, em que o aumento exacerbado da concentração no interior das células acinares levam à ativação precoce do tripsinogênio em tripsina (WARD et al., 1996; RARATY et al., 1999).

La Rush et al. (2011), evidenciam que a concentração de cálcio é mais baixa nas células acinares e mais alta dentro dos ductos pancreáticos e no lúmen intestinal, essa diferença de concentração favorece a ativação da tripsina no intestino delgado, e a inversão destes valores ocasiona a ativação precoce da enzima. Elucidam, também, que as mutações genéticas sobre a pancreatite precisam de mais estudos, principalmente em relação ao gene codificador do SPINK1, quando a tripsina se autoativa no pâncreas e os mecanismos de proteção são suprimidos ocorrendo uma reação em cadeia, havendo autodigestão do órgão, inflamação, necrose da gordura peripancreática, que leva a peritonite focal ou generalizada.

Porém, um estudo concluído em 2012, questiona a importância da mutação no gene codificador do SPINK1, que altera a autoativação da tripsina no pâncreas que foram encontradas em cães da raça Schnauzer miniatura (FURROW et al., 2012).

Análises sobre a ação do estresse oxidativo em células acinares pancreáticas, resultaram em elevações sustentadas da concentração de cálcio e inibição da produção de energia mitocondrial prolongada, ocorreram ativação prematura de enzimas digestivas pancreáticas e subsequente desenvolvimento da pancreatite aguda, corroborando a hipótese levantada pelos autores da década de 90 (GERASIMENKO e GERASIMENKO, 2012; MAL'ETH et al., 2012).

No entanto, estudos mostram que uma inflamação local e sistêmica acontece na pancreatite aguda, independente da ativação da tripsina, mas dependente da estimulação contínua da via do fator nuclear kappa B (NFkB), em que o aumento da atividade deste fator nas células acinares, se correlacionou com maior expressão de citocinas e maior gravidade da pancreatite aguda (HUANG et al., 2013; NEUHÖFER et al., 2013; SAH e SALUJA, 2013).

Contudo, a via final comum nos casos de pancreatite é a ativação precoce inadequada do tripsinogênio no pâncreas como resultado do aumento da autoativação do tripsinogênio e/ou da redução da autólise da tripsina ativada prematuramente (SCHNEIDER e WHITCOMB, 2002; LA RUSH et al., 2011; WATSON, 2015a).

E, à medida que as enzimas digestivas circulantes aumentam, e as antiproteases dentro da circulação sistêmicas são completamente consumidas, as proteases circulantes levam a um estado pró-inflamatório em que há ativação de neutrófilos, macrófagos e liberação de citocinas, fator de necrose tumoral, interleucinas (IL) -1 e IL-6 que causam inflamação generalizada. Inicialmente, há uma resposta inflamatória compensatória para que as células diminuam a capacidade de produzir mediadores pró-inflamatórios IL-1, IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13, mas a falta de capacidade de controlar o estado pró-inflamatório, resulta em aumento da permeabilidade microvascular, atividade de plaquetas e isquemia, ativação do sistema de coagulação, vasodilatação difusa e choque (BONE et al., 1997). Ou seja, como descrito por Mansfield et al. (2008), nos casos mais graves de pancreatite aguda, a consequência pode ser uma resposta inflamatória sistêmica, coagulação intravascular disseminada (CID) e/ou falência múltipla de órgãos.

3 SINAIS CLÍNICOS

Holm (2003) argumenta que a incidência da pancreatite aguda canina é subestimada, pois alguns cães podem ter a doença subclínica ou com sinais leves ou não serem diagnosticados corretamente, mas uma vez diagnosticada, a taxa de mortalidade pode variar de 27% a 42%, embora a maioria consiga se recuperar sem maiores complicações.

Os sinais clínicos mais comuns da pancreatite aguda canina incluem letargia, anorexia, postura encurvada, êmese, hematêmese, diarreia, hematoquezia, taquipnéia, abdômen dilatado, poliúria e polidipsia. Os achados do exame físico são depressão, desidratação, dor abdominal, taquicardia, tempo de preenchimento capilar prolongado, membranas das mucosas pegajosas, hipotermia, petéquias, icterícia e ascite (SIMPSON, 2006; KOOK et al., 2014). Os sinais clínicos variam de acordo com a gravidade e o estágio da doença (MANSFIELD, 2012).

Em pesquisa realizada para avaliar 70 cães com clínica de pancreatite aguda, os sinais clínicos encontrados incluíam anorexia, vômito, fraqueza, diarreia, poliúria, polidipsia, anormalidades neurológicas, melena, perda de peso, hematêmese e hematoquezia. Sendo que no exame físico inicial, 97% dos animais estavam desidratados, 26% ictericos, 32% febris, 58% com sinais de dor abdominal e sendo que 43% eram obesos (HESS et al., 1998).

Em uma investigação feita na Universidade Estadual de Iowa, com cães diagnosticados com pancreatite aguda entre os anos de 1995 e 2005, os sinais clínicos encontrados foram vômito, coceira, diarreia, anorexia e abdômen dolorido, e no exame físico, foram achados desidratação, febre, letargia e dores abdominais (WEATHERTON e STREETER, 2009).

Em decorrência da pancreatite aguda, pode ocorrer uma peritonite e obstrução do ducto biliar extra-hepático devido à disseminação da inflamação e proximidade física das estruturas. Em seguida, ocorre uma icterícia que se manifesta de 3 a 7 dias após o início da doença, e que na maioria das vezes se resolve com o tempo (HERMAN et al., 2005).

Caso ocorra hipovolemia e isquemia, a insuficiência renal aguda é uma possível consequência, devido à agregação de neutrófilos ativos nos glomérulos, bem como o desenvolvimento de uma potencial coagulopatia intravascular disseminada causada pelo estado pró-inflamatório desordenado (ZHANG et al., 2007).

4 DIAGNÓSTICO

Para Xenoulis (2015), o diagnóstico da pancreatite aguda canina antemortem é algo desafiador, já que o quadro clínico varia muito e é caracterizada por achados não específicos. O hemograma, perfil bioquímico e urinálise, devem ser realizados na suspeita da doença, mas também não são específicos. A atividade de amilase e lipase sérica, e imunorreatividade semelhante a tripsina tem pouco valor clínico, pois não têm especificidade. A radiografia abdominal serve apenas para exclusão de outras doenças. Sendo útil para o diagnóstico apenas a ultrassonografia abdominal e a imunorreatividade semelhante a lipase (XENOULIS, 2015).

Em uma pesquisa feita com 22 cães em um Centro de Patologia Médica Animal, a sensibilidade do teste de imunorreatividade semelhante à tripsina (TLI) para

diagnóstico de pancreatite aguda foi baixa de 36,4% (STEINER et al., 2008). Como sendo um indicador mais preciso de função pancreática, e já foi comprovado que as concentrações plasmáticas de TLI aumentam nas primeiras 24 horas e tendem a diminuir rapidamente, este teste de diagnóstico para pancreatite aguda canina se torna limitado (SIMPSON, 1989; MANSFIELD, 2012).

Embora as atividades da amilase e da lipase séricas no soro aumentem durante a pancreatite aguda, não devem ser usadas como diagnóstico devido ao seu baixo grau de sensibilidade e especificidade, pois muitos tecidos sintetizam amilase e lipase (SIMPSON, 1989; STEINER et al., 2008; MANSFIELD, 2012). E na mesma pesquisa citada acima, com os 22 cães, a sensibilidade à atividade da lipase foi de 32% e da amilase de 41%, exemplificando o baixo grau de sensibilidade do teste (STEINER et al., 2008).

Trivedi et al. (2011) demonstraram que, nos 70 cães analisados e necropsiados, a sensibilidade para o teste de imunorreatividade da lipase pancreática específica canina (Spec cPLI) foi de 21% a 71% em cães com pancreatite aguda leve, e de 43% a 71% em cães com pancreatite aguda moderada a grave. Já em estudo realizado com 84 cães, McCord et al. (2012) conseguiram demonstrar que (Spec cPLI) tem de 72% a 78% de sensibilidade e de 81% a 88% de especificidade; e no teste rápido, semiquantitativo, SNAP cPLI a sensibilidade é entre 91% e 94%, e a especificidade entre 71% e 78%.

Graça et al. (2005), em um estudo com soro sanguíneo de 30 cães, comprovaram ser confiável o teste de atividade de lipase sérica utilizando o substrato ácido 1,2-o-dilaúril-rac-glicero-3-glutárico-(6'-metilresorufina)-éster (DGGR) para o diagnóstico de pancreatite aguda canina. Neste teste, o DGGR é clivado pela lipase resultando em um composto instável, que espontaneamente forma um ácido glutárico e uma metilresorufina, que tem cor roxa azulada, que pode ser medida na cromatografia com um pico de absorção de 580 nm. Assim, a taxa de formação de metilresorufina é proporcional a atividade da lipase na amostra, evidenciando a especificidade em intervalos de referência por um analisador automático. Kook et al. (2014) validaram o estudo de Graça et al. (2005), além de encontrarem concordância entre o teste de lipase DGGR e o teste Spec cPLI, mostrando especificidade e sensibilidade satisfatórios.

A radiografia abdominal, mostra apenas achados inespecíficos, e quando a pancreatite aguda está na lista de diagnósticos diferenciais, esta opção de exame serve apenas para descartar outras doenças que causam sintomas clínicos semelhantes (FERRARI et al., 2003). Além disso, Hess et al. (1998) demonstram que a sensibilidade da radiografia para pancreatite é de apenas 24% nos 70 cães com pancreatite estudados.

No diagnóstico por ultrassonografia abdominal é de extrema importância ressaltar o fato de que este exame é altamente dependente da experiência do ultrassonografista e da qualidade do equipamento utilizado (XENOULIS, 2015). Dos 70 cães com pancreatite estudados por Hess et al. (1998), a sensibilidade foi de 68% com o exame de US abdominal, mostrando áreas hipoecóicas no interior do pâncreas e áreas hiperecóicas no mesentério circundante, aumento e/ou irregularidade do órgão do ducto pancreático e derrame abdominal.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERP), é um exame de imagem que combina a endoscopia com a fluoroscopia, usada para diagnosticar doenças do trato biliar e pâncreas exócrino, foi usada em um estudo com sete cães saudáveis da raça Beagles, para testar sua eficiência e avaliar a segurança do procedimento para diagnóstico de pancreatite aguda. O procedimento não causou complicações clínicas importantes, apenas um aumento transitório nos valores séricos da amilase, lipase e na imureatividade semelhante a tripsina canina, nas primeiras horas após o exame, retornando aos valores normais no dia seguinte ao exame. A alteração é interpretada como uma irritação reversível do pâncreas exócrino, consequência da reperfusão do contraste (iodo) (SPILLMANN et al., 2004).

Dezenove cães com pancreatite foram avaliados no Hospital de Técnico Veterinário da Universidade de Illinois, entre 2010 e 2012, e dentre os exames de diagnóstico por imagem, a tomografia computadorizada (principalmente, a contrastada) foi indicada com segurança e efetividade, com resultado rápido, e o mínimo de desconforto possível para o paciente, havendo uma melhora significativa na sensibilidade de avaliação do pâncreas em relação aos outros tipos de exames de imagem. Radiografia e ultrassonografia são exames de imagem atualmente utilizados no Brasil como padrão para avaliação veterinária de pacientes com sinais clínicos abdominais, já a tomografia computadorizada não é um exame de rotina devido aos altos custos e a necessidade de anestesia geral (SHANAMAN et al., 2013).

Em pesquisa realizada nos EUA, com 26 cães, foi confirmado que a angiografia por tomografia computadorizada (ATC) é precisa em diagnosticar a pancreatite aguda determinando a evolução da doença e as sequelas como a trombose em veia porta, fatores que podem predizer a hospitalização mais longa e maior risco de recidiva (FRENCH et al., 2018).

Técnicas de imagem para diagnóstico de pancreatite como a ressonância magnética, a colangiopancreatografia por ressonância magnética, angiografia por tomografia computadorizada e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, apesar de apresentarem resultados promissores, a dispendiosidade, a exigência de equipamento especializado e a necessidade de anestesia, são fatores que pesam negativamente na escolha do método diagnóstico (XENOULIS e STEINER, 2010).

Quando realizada biópsia para exame histopatológico, por meio de laparotomia para obtenção de um diagnóstico definitivo de pancreatite aguda canina, as lesões macroscópicas que podem ser encontradas no pâncreas ou estruturas circunvizinhas, além de necrose de gordura peripancreática, hemorragia e congestão pancreática, edema pancreático e/ou superfície capsular granular do baço, que são achados sensíveis e específicos da doença (HILL e VAN WINKLE, 1993; STEINER et al., 2008). As lesões microscópicas que indicam inflamação aparecem como infiltrados de neutrófilos com ocasionais eosinófilos. Já nos casos mais graves de pancreatite aguda, além dos neutrófilos, aparecem infiltrados de linfócitos e macrófagos nos focos difusos de necrose do pâncreas e tecido adiposo adjacente (HESS et al., 1999). Na histopatologia pancreática, a inflamação de intestino e/ou fígado também podem ocorrer e devem ser coletadas para biópsia. E embora o procedimento seja considerado padrão ouro para diagnóstico de pancreatite, há evidências importantes de que nos casos de laparotomia seguida de biópsia, podem ocorrer complicações no pós-operatório devido à manipulação do órgão, prejudicando a circulação e agravando o quadro clínico (XENOULIS, 2015).

5 PROGNÓSTICO

A avaliação da gravidade da pancreatite aguda canina, constitui um componente importante no diagnóstico da enfermidade, pois permite prever complicações, morbidade e ajuda a traçar o melhor plano terapêutico antes que o

paciente entre em estado crítico. Usualmente, é extrapolada dos indicadores de prognóstico padronizados em humanos, mas existem trabalhos em que a gravidade da doença é feita baseada em evidências de complicações sistêmicas, como por exemplo, estados de oligúria, azotemia renal, icterícia, atividades de enzimas hepáticas gravemente aumentadas, hipocalcemia, hipoglicemia ou hiperglicemia grave, leucocitose, choque ou CID, que sugerem um mau prognóstico (MANSFIELD et al., 2008). Um estudo com 80 cães com sintomas clínicos compatíveis de pancreatite aguda, corrobora Mansfield et al. (2008), e acrescenta a hipotermia e a acidose metabólica como indicadores de mau prognóstico (PÁPA et al., 2011).

Um modo rápido e prático utilizado por muitos médicos veterinários para dimensionar o tratamento e o prognóstico em cães é utilizar o sistema de escore orgânico modificado daquele empregado na medicina humana por Ruaux e Atwell (1998) e Ruaux (2000). A gravidade da doença é categorizada de acordo com o número de sistemas orgânicos acometidos além do pâncreas exócrino. Os sistemas orgânicos avaliados são hepático (fosfatase alcalina, aspartato amino transferase, alanina aminotransferase $3x >$ intervalo de referência), renal (uréia e creatinina $>$ intervalo de referência), leucócitos ($>10\%$ da contagem de neutrófilos bastonetes ou contagem total das células brancas) e pâncreas endócrino (glicose $>234\text{mg/dL}$, butirato $>1\text{mmol/L}$, tamponamento acidobásico – bicarbonato <13). A cada sistema orgânico alterado estipulando-se um escore, podendo ser escore 0 de gravidade discreta, escore 1 e 2 de gravidade moderada ou escore 3 e 4 de gravidade grave. A partir dos respectivos escores, são estabelecidos os respectivos prognósticos excelente, bom a regular, regular a ruim, ruim e grave; e as taxas de mortalidades esperadas.

Também, foi desenvolvido um sistema de pontuação chamado escore Canine Acute Pancreatitis Severity (CAPS), que prevê a mortalidade baseada em quatro fatores, a presença da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), os distúrbios de coagulação, o aumento da creatinina e a hipocalcemia ionizada. Para o cálculo do risco de morte a curto prazo, escores são inseridos no programa CAPS e rapidamente o resultado é apresentado na forma de gráfico, sendo que estes resultados possuem alta sensibilidade e especificidade. Para obtenção desses escores é usada a fórmula $8x$ (1 se SIRS, 0 se não) + $3x$ (1 se houver distúrbios de coagulação, 0 se não) + $4x$ (1 se houver aumento de creatinina, 0 se não) + $3x$ (1 se

houver hipocalcemia ionizada, 0 se não) e quanto maior o escore maior o risco de mortalidade a curto prazo (FABRÈS et al., 2019).

6 TRATAMENTO

A “tríade” de tratamento da pancreatite aguda canina são fluidoterapia intravenosa, analgesia e suporte nutricional. A fluidoterapia deve ser adaptada individualmente para o cão, com correção das perdas eletrolíticas, restauração do volume sanguíneo e equilíbrio ácido-base, sendo de extrema importância. A analgesia é essencial e deve ser realizada da dosagem máxima e diminuída gradualmente, usando taxa de infusão constante, como agonistas opioides parciais (buprenorfina) ou totais (metadona), evitando drogas que afetem a motilidade do trato gastrointestinal, como o fentanil. A gabapentina e tramadol oral, também pode ser administrado nos tratamentos realizados em casa, apesar que tramadol pode causar inapetência (MANSFIELD, 2020).

O suporte nutricional é essencial, a nutrição enteral deve ser iniciada, não sendo recomendado o requisito de repouso de energia (RER). O antiemético de primeira linha a ser utilizado é o maropitant. Se houver melena ou hematótese, um inibidor de bomba de prótons pode ser considerado. Antibióticos não são essenciais, a menos que haja translocação bacteriana (MANSFIELD, 2012).

Tradicionalmente, recomenda-se o jejum absoluto no tratamento inicial de pancreatite através da nutrição parenteral total (NPT), até que os sintomas tenham desaparecido ou que tenham se passado cinco dias de anorexia, esse procedimento é justificado pelo conceito de deixar o pâncreas em repouso (RANGINS et al., 1973). Teoria esta, que é refutada por Spainer et al. (2010) que dizem ainda que a secreção de enzimas proteolíticas está suprimida por volume de fluidos e bicarbonato, e que a nutrição enteral pode aumentar a atividade de antioxidantes e reduzir a resposta inflamatória durante a fase aguda.

A antibioticoterapia é escolhida nos casos de suspeita de infecção e de necrose pancreática, feita de acordo com a capacidade de a droga penetrar no pâncreas e de acordo com os patógenos causadores, que costumam ser entéricos gram-negativos e secundários à translocação bacteriana. O tratamento dos pacientes,

na maioria das vezes profilático, deve durar 2 semanas, com clindamicina, metronidazol, cloranfenicol e ciprofloxacina (GLOOR et al., 2002).

A insuficiência pancreática exócrina é uma possível consequência de crises graves de pancreatite aguda e sugere a necessidade de suplementação de enzimas pancreáticas de rotina e uma dieta com baixo teor de gordura no período de recuperação (BOREHAM e AMMORI, 2003).

No estudo de Eatock et al. (2005) em humanos com pancreatite, a nutrição do paciente intensivista, em que é necessário a nutrição enteral, que inclusive ajuda a manter a função gastrointestinal, já que a nutrição parenteral total é dispendiosa, a opção de uso da sonda nasogástrica se mostrou mais vantajosa do que a nasojejunal, sendo bem tolerada e segura, sem exacerbação da dor.

A pesquisa de Mansfield et al. (2011) avaliou dois métodos de nutrição intervencionista em que os cães receberam cuidados de alto nível para pacientes graves com pancreatite aguda e procuraram estabelecer qual a melhor opção nutricional e o momento ideal para se tratar com nutrição parenteral (NP) ou enteral (NE). E devido aos altos números de complicações técnicas e efeitos adversos do cateter na NP (não houve distúrbios de glicemia e trigliceridemia), esta deve ser reservada para cães que não podem ser submetidos a NE após um período de 4-5 dias de anorexia, considerando que a esofagostomia é bem tolerada em animais submetidos à NE.

O uso de plasma em cães com pancreatite aguda seria benéfico já que poderia corrigir a hipoalbuminemia, aumentar os níveis de α -macroglobulinas, os fatores de coagulação e melhorar a resposta inflamatória sistêmica. Em um estudo veterinário retrospectivo com 77 cães com pancreatite, houve uma significativa diferença na mortalidade entre os cães que receberam transfusão de plasma fresco em comparação àqueles que não receberam. No entanto, por causa da natureza retrospectiva e a falta de estratificação da gravidade da doença ou padronização dos tratamentos, houve um viés de conclusão, e os cães que receberam plasma por inferência seriam mais gravemente afetados e mais propensos a morrer por causa da doença. No entanto, a falta de benefício visto neste estudo reflete muito da literatura humana sobre o mesmo assunto, e o plasma não é recomendado como tratamento em pessoas com pancreatite aguda, porque não previne a mortalidade (WEATHERTON e STREETER, 2009).

7 CONCLUSÃO

A pancreatite aguda é uma doença grave que apresenta sintomas inespecíficos, o que pode gerar diagnóstico tardio. O reconhecimento dessa doença pelos clínicos de pequenos animais, assim como todas as suas características, como etiologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento, com certeza resultará em melhores prognósticos e diminuição das taxas de mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABITA, J.P.; DELAAGE, M.; LAZDUNSKI, M. **O mecanismo de ativação do tripsinogênio. O papel dos quatro resíduos aspártico N-terminal.** Eur. J. Biochem. 8 (3): 314-324, 1969.
- BOREHAM, B. e AMMORI, B. J. **A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency.** Pancreatology. 3(4), 303–308, 2003.
- BLUNDELL, R. e ADAM, F. **Haemolytic anaemia and acute pancreatitis associated with zinc toxicosis in a dog.** Veterinary Record. 172: 17-17, 2012.
- BONE, R. C.; GRODZIN, C. J.; BALK, R. A. **Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process.** Chest. 112(1), 235–243, 1997.
- DE COCK, H.E.V.; FORMAN, M.A.; FARVER, T.B. **Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats.** Vet Pathol. 44:39-49, 2007.
- EATOCK, F. C.; CHONG, P.; MENEZES, N.; MURRAY, L.; MCKAY, C. J.; CARTER, C. R.; IMRIE, C. W. **A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis.** American Journal of Gastroenterology. 100(2):432–439, 2005.
- ELLENPORT, C. R. Sistema Digestivo do Carnívoro. *In*: GETTY, R. **Sisson/Grossman: anatomia dos animais domésticos.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.vol:2, 1986. p.1445-1464.
- FABRÈS, V. et al. **Development and validation of a novel clinical scoring system for short-term prediction of death in dogs with acute pancreatitis.** Journal of Veterinary Internal Medicine.1–9, 2019.

FERRERI, J. A et al. **Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996-2001)**. Journal of the American Veterinary Medical Association. 223: 469-474, 2003.

FRENCH, J. M. et al. **Computed tomographic angiography and ultrasonography in the diagnosis and evaluation of acute pancreatitis in dogs**. Journal of Veterinary Internal Medicine. 33:79–88, 2018.

FRICK, T. W. et al. **Effects of insecticide, diazinon, on pancreas of dog, cat and guinea pig**. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. 7: 1-11, 1987.

FURROW, E.; ARMSTRONG, P. J.; PATTERSON, E. E. **High prevalence of the SPINK1 variant in miniature and standard Schnauzers**. Journal of Veterinary Internal Medicine. 26: 1295-1299, 2012.

GASKILL, C. L. e CRIBB, A. E. **Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs**. The Canadian Veterinary Journal. 41: 555, 2000.

GERASIMENKO, O. V. e GERASIMENKO, J. V. **Mitochondrial function and malfunction in the pathophysiology of pancreatitis**. Pflügers Archiv – European Journal of Physiology. 464:89-99, 2012.

GLOOR, B. et al. **Pancreatic sepsis: prevention and therapy**. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 16(3): 379–390, 2002.

GRAÇA, R. et al. **Validation and diagnostic efficacy of a lipase assay using the substrate 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'methyl resorufin)-ester for the diagnosis of acute pancreatitis in dogs**. Veterinary Clinical Pathology. 34(1): 39–43, 2005.

GUYTON, A. C., & HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12^a ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HERDT, T. H; SAYEGH, A. I. Secreções do Trato Gastrointestinal. *In*: CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5^a ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 288-296.

HERMAN, B. A. et al. **Therapeutic percutaneous ultrasoundguided cholecystocentesis in three dogs with extrahepatic biliary obstruction and pancreatitis**. J Am Vet Med Assoc. 227:1782–1786, 2005.

HESS, R. S. et al. **Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986–1995)**. Journal of the American Veterinary Medical Association. 213: 665-670, 1998.

HESS, R. S. et al. **Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs**. Journal of the American Veterinary Medical Association. 214: 46-51, 1999.

HILL, R. C. e VAN WINKLE, T. J. **Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. A retrospective study of 40 cases (1976-1989).** Journal of Veterinary Internal Medicine. 7: 25-33, 1993.

HOLM J. **Acute pancreatitis in dogs.** In: Proceedings of the Northeast Veterinary Conference; Providence, RI, USA. pp. 360–365, 2003.

HUANG, H.; et al. **Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice.** Gastroenterology. 144:202-210, 2013.

KOOK, P. H. et al. **Pancreatitis associated with clomipramine administration in a dog.** Journal of Small Animal Practice. 50:95-98, 2009.

KOOK, P. H. et al. **Agreement of Serum Spec cPL with the 1,2-o-Dilauryl-Rac-Glycero Glutaric Acid-(6'-methylresorufin) Ester (DGGR) Lipase Assay and with Pancreatic Ultrasonography in Dogs with Suspected Pancreatitis.** Journal of Veterinary Internal Medicine. 28(3):863–870, 2014.

LARUSCH, J. e WHITCOMB, D. C. **Genetics of pancreatitis.** Current Opinion in Gastroenterology. 27: 467-474, 2011.

MAL'ETH, J. et al. **Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis.** Acta Physiologica. 207: 226-235, 2012.

MANSFIELD, C. S.; JAMES, F. E.; ROBERTSON, I. D. **Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis.** Journal of the American Veterinary Medical Association. 233, 936-944, 2008.

MANSFIELD, C. S. et al. **A pilot study to assess tolerability of early enteral nutrition via esophagostomy tube feeding in dogs with severe acute pancreatitis.** Journal of Veterinary Internal Medicine. 25(3):419–425, 2011.

MANSFIELD, C. S. **Acute Pancreatitis in Dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment.** Topics in Companion Animal Medicine. 27(3): 123–132, 2012.

MANSFIELD, C. S. **Pancreatitis in the Dog.** Clinical Small Animal Internal Medicine. 591–600, 2020.

MORIELLO, K. A.; BOWEN, D.; MEYER, D. J. **Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisolone.** Journal of the American Veterinary Medical Association. 191: 695-696, 1987.

NEUHÖFER, P. et al. **Deletion of I κ B α activates RelA to reduce acute pancreatitis in mice through up-regulation of Spi2A.** Gastroenterology. 144:192-201, 2013.

PÁPA, K. et al. **Ocurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases).** Acta Vet. Hung. 59: 37, 2011.

RAGINS, H. et al. **Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation: studies in dog and man.** The American Journal of Surgery. 126 (5): 606–614, 1973.

RARATY, M.; PETERSEN, O. H.; SUTTON, R.; NEOPTOLEMOS, J. P. **Intracellular free ionized calcium in the pathogenesis of acute pancreatitis.** BaillieÁre's Clin Gastroenterol. 13: 241-252, 1999.

RUAUX, C.G. et al. **A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis.** Aust Vet J, 76:804, 1998.

RUAUX, C. G. **Pathophysiology of organ failure in severe acute pancreatitis in dogs.** Compend Cont Educ Small Animall Vet 22:531, 2000.

SAH, R.P.; DAWRA, R. K.; SALUJA, A. K. **New insights into the pathogenesis of pancreatitis.** Curr Opin Gastroenterol. 29:523-530, 2013.

SALUJA, A.; HASHIMOTO, S.; SALUJA, M.; POWERS, R.E.; MELDOLESI, J.; STEER, M. L. **Redistribuição subcelular de enzimas lisossomais durante a pancreatite induzida por ceruleína.** Am J. Physiol. 253 (4 Pt 1): G508-516, 1987.

SCHNEIDER, A. e WHITCOMB, D. C. **Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas.** Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 16: 347-363, 2002.

SCHLEIS, S. E. et al. **Asparaginase-associated pancreatitis in a dog.** The Canadian Veterinary Journal. 52: 1009-1012, 2011.

SHANAMAN, M. M.; SCHWARZ, T.; GAL, A.; O'BRIEN, R. T. **Comparision between survey radiography, B-mode ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography and contrast-enhanced multi-detector computed tomography finding in dogs with acite abdominal signs.** Veterinary Radiology & Ultrasound. vol. 54, nº 6, 591-606, 2013.

SIMPSON, K. W. et al. **Circulating concentrations of trypsin-like immunoreactivity and activities of lipase and amylase after pancreatic duct ligation in dogs.** Am J Vet Res. 50:629 – 632, 1989.

SIMPSON, K.W. **Update on pancreatitis in dogs.** World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. College of Veterinary Medicine, Cornell University, 2006.

SPANIER, B. W. M.; BRUNO, M. J.; MATHUS-VLIEGEN, E. M. H. **Enteral nutrition and acute pancreatitis: a review.** Gastroenterology Research and Practice, 2011.

SPILLMANN, T. et al. **Evaluation of serum values of pancreatic enzymes after endoscopic retrograde pancreatography in dogs.** American Journal of Veterinary Research. 65: 616-619, 2004.

STEINER, J. M. et al. **Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis.** Veterinary Therapeutics. 9: 263-273, 2008.

TREPANIER, L. A. **Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic. 27:129-138, 2013.

TRIVEDI, S. et al. **Sensitivity and Specificity of Canine Pancreas-Specific Lipase (cPL) and Other Markers for Pancreatitis in 70 Dogs with and without Histopathologic Evidence of Pancreatitis.** Journal of Veterinary Internal Medicine. 25(6): 1241–1247, 2011.

VILLERS, E. & BLACKWOOD, L. **Manual of canine and feline clinical pathology.** BSAVA, ed. 2, Gloucestershire, Britain, 2005.

WARD, J. B.; SUTTON, R.; JENKINS, S. A.; PETERSEN, O.H. **Progressive disruption of acinar cell calcium signalling is an early feature of cerulein-induced pancreatitis in mice.** Gastroenterology. 111: 481-491, 1996.

WATSON, P.J. O pancreas exócrino. *In*: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais.** 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015a. p.598-628.

WATSON, P. **Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology.** Journal of Small Animal Practice. 56: 3-12, 2015b.

WEATHERTON, L. K. e STREETER, E. M. **Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995-2005).** Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 19(6):617–622, 2009.

XENOULIS, P. G. **Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats.** Journal of Small Animal Practice. 56(1): 13–26, 2015.

XENOULIS, P. G., e STEINER, J. M. **Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs.** The Veterinary Journal. 183(1): 12–21, 2010.

ZHANG, X. P.; WANG, L.; ZHOU, Y. F. **The Pathogenic Mechanism of Severe Acute Pancreatitis Complicated with Renal Injury: A Review of Current Knowledge.** Digestive Diseases and Sciences. 53(2): 297–306, 2007.