

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Curso de Medicina Veterinária

Jéssica Guimarães Pinheiro

**INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASO**

São Paulo

2016

Jéssica Guimarães Pinheiro

**INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA: REVISÃO
DE LITERATURA E RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Medicina Veterinária a Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Profa^o Dra. Arine Pellegrino.

São Paulo

2016

Jéssica Guimarães Pinheiro

**INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA: REVISÃO
DE LITERATURA E RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a obtenção dos títulos Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Profa^o Dra Arine Pellegrino _____

São Paulo, ___ de _____ de 2016

Banca examinadora

Prof. Arine Pellegrino

Dedico este trabalho a Deus por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, que sempre ilumina meu caminho. Aos meus pais, Mauricio e Mariângela, pelo amor, dedicação, atenção, incentivo e força, se não fosse por eles eu não estaria realizando meu sonho. Ao meu irmão Lucas que de uma forma carinhosa e especial sempre me apoiou. E aos meus amigos que direta ou indiretamente me apoiaram e me deram força.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado Saúde, força e coragem, por sempre iluminar meu caminho durante todos esses anos.

Aos meus pais Mauricio Ricardo Pinheiro e Mariângela Guimarães Pinheiro e ao meu irmão Lucas Augusto, que sempre me ajudaram, me incentivaram e me apoiaram para que eu não desistisse. Que me fizeram entender que para se ter um futuro brilhante é necessário muita dedicação e foco.

Ao meu grande amigo e parceiro Felipe Ossani que me apoiou desde a minha escolha até essa reta final. Que sempre me incentivou a estudar e lutar pelo meu sonho. Obrigada por todo carinho e toda paciência todos esses anos. Você foi e sempre será um exemplo para mim.

À Universidade de Santo Amaro, pela oportunidade de fazer o curso e realizar meu sonho.

À Professora Arine pela orientação, confiança e apoio.

Ao Hospital veterinário da UNISA que me proporcionou muito conhecimento e que com certeza fará diferença no meu futuro.

Agradeço a todos os professores pelo conhecimento adquirido todos esses anos, e que foram tão importantes na minha vida acadêmica.

Agradeço a Paroquia sagrada Família, pois é lá que a cada dia concretizo minha fé, que sempre abriu meus caminhos e com certeza me ensinou e me ensina a ser uma pessoa melhor a cada dia.

Agradeço aos meus amigos Leticia Viana, Mayra Reimberg, Thais Saraiva, Priscilla Ribeiro, Arianne Gaia, Gabriela Schiavo, Carolina Almeida, Lais Saraiva, Camila Nascimento, Lucas Pinheiro, Maria Gabriela, Marcella

Ossani, Beth Ossani pelas palavras de incentivo nos momentos em que mais precisei.

Agradeço também aos meus anjinho Nick e Fred, pois eles me fazem sentir a cada dia o verdadeiro amor pelos animais.

E a todos que diretamente ou indiretamente fizeram parte da minha formação, meu muito obrigado.

“Nós, seres humanos, estamos na natureza para auxiliar o progresso dos animais, na mesma proporção que os anjos estão para nos auxiliar. Portanto quem chuta ou maltrata um animal é alguém que não aprendeu a amar.”

Chico Xavier

Resumo

PINHEIRO, J.G. Insuficiência pancreática exócrina: revisão de literatura e relato de caso. [Exocrine pancreatic insufficiency: literature review and case report]. 2016. 45f. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Santo Amaro-Unisa. São Paulo, 2016.

A Insuficiência pancreática exócrina (IPE) é uma enfermidade pouco frequente na Medicina Veterinária. É caracterizada por uma produção inadequada de enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas, mais comumente associada à atrofia acinar pancreática, considerada uma enfermidade autoimune, e menos frequentemente associada à pancreatite crônica. A IPE acomete animais jovens, entre um e três anos de idade; e os cães apresentam como manifestações clínicas polifagia, coprofagia, emagrecimento progressivo, fezes volumosas e de coloração amarelada. O diagnóstico é obtido por meio de sinais e sintomas que são característicos e pela dosagem da imunorreatividade do tripsinogênio (TLI), que estará diminuída nessa enfermidade. O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de insuficiência pancreática exócrina em um cão, sem raça definida, de dois anos de idade, atendido no Hospital veterinário da UNISA, com quadro de emagrecimento progressivo, polifagia e fezes volumosas com coloração amarelada. Foi realizada a ultrassonografia abdominal com intenção de descartar alterações concomitantes. Nos exames laboratoriais (hemograma e bioquímica sérica) não foram encontradas alterações significativas. Foi realizada a dosagem de TLI, com resultado baixo e compatível com Insuficiência pancreática exócrina.

Palavras chaves: Afecções do pâncreas exócrino, cão, imunorreatividade do tripsinogênio.

Abstract

PINHEIRO, J.G. **Exocrine pancreatic insufficiency: literature review and case report.** [Insuficiência pancreática exócrina: revisão de literatura e relato de caso]. 2016. 45f. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Santo Amaro- Unisa. São Paulo, 2016.

The exocrine pancreatic insufficiency is a rare disease in veterinary medicine, is characterized by inadequate production of digestive enzymes produced by the pancreas, most commonly associated with pancreatic acinar atrophy considered a disease autoimmune and less frequent by chronic pancreatitis. This disease affects young animals between 1 and 3 years. Dogs have as polyphagia clinical signs, coprophagy, progressive weight loss, bulky stools and yellowish. The diagnosis of this disease is obtained by the signs and symptoms that are characteristic and by the dosage of trypsin-like immunoreactivity (TLI), which is diminished in this disease. This study aims to report a case of exocrine pancreatic insufficiency in a SRD mixing with chow-chow. A dog, SRD two years old was treated at the Veterinary Hospital of UNISA, has progressive weight loss, polyphagia and bulky stools yellowish. Abdominal ultrasound was performed in order to rule out concomitant changes as gastritis, foreign body. In the blood count and Biochemical blood tests have not found any change and was conducted dosing TLI where the serum levels of this enzyme has very low and is compatible with exocrine pancreatic insufficiency.

Keywords : exocrine pancreatic disorders, dog, trypsin-like immunoreactivity.

Lista de Figuras

Figura 1- Fezes pastosas e volumosas, com ração parcialmente digerida, de um cão com insuficiência pancreática exócrina.

Figura 2 - Cão com insuficiência pancreática exócrina, caquético e desidratado.

Figura 3 - Cão com insuficiência pancreática exócrina após início do tratamento, apresentando discreta melhora de condição corporal e pelame menos opaco.

Figura 4 - Cão com insuficiência pancreática exócrina após 52 dias de tratamento, apresentando ganho de peso.

Figura 5 – Cão com insuficiência pancreática exócrina após 52 dias de tratamento, apresentando ganho de peso e pelame com brilho.

Figura 6- Fezes do paciente com insuficiência pancreática exócrina após 60 dias de tratamento.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.2 Definição.....	14
2.3 Etiologia.....	15
2.4 Fatores predisponentes.....	16
2.5 Fisiopatologia.....	16
2.5.1 Atrofia acinar pancreática (AAP).....	20
2.5.2 Pancreatite Crônica.....	21
2.6 Diagnóstico.....	22
2.6.1 Histórico clínico.....	22
2.6.2 Exame físico.....	23
2.6.3 Exames complementares.....	23
2.6.3.1 Imunorreatividade tripsinoide sérica (TLI).....	26
2.6.3.2 Atividade proteolítica fecal.....	27
2.7 Tratamento.....	27
2.7.1 Dieta.....	29
2.7.2 Antibioticoterapia.....	31
2.7.3 Terapia com glicocorticoide.....	31
2.8 Prognóstico.....	31
3. RELATO DE CASO: INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM CÃO JOVEM	32
4. DISCUSSÃO	43
5. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	466

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, grandes avanços foram feitos no entendimento e reconhecimento das doenças que afetam o pâncreas exócrino dos cães e gatos. No início de 1980, foram obtidos testes mais confiáveis e práticos para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina (IPE).⁽¹⁾

A insuficiência pancreática exócrina é uma doença caracterizada pela secreção inadequada de enzimas pancreáticas digestivas devido a uma destruição autoimune das células acinares pancreáticas, provocando manifestações clínicas características como polifagia, emagrecimento progressivo e fezes volumosas.⁽²⁾

Geralmente, a IPE está relacionada à atrofia acinar pancreática e, menos comumente, associada à pancreatite crônica, hipoplasia pancreática e obstrução dos ductos pancreáticos.^(3,4) A IPE também pode ser secundária à pancreatite crônica terminal, sendo esta a principal causa em felinos.⁽³⁾

As raças mais acometidas são: Pastor Alemão, Collie, Chow-Chow, Cocker Spaniel e West Highland White Terrier. Essa afecção acomete principalmente animais adultos jovens, entre dois e quatro anos de idade.⁽⁴⁾

O diagnóstico definitivo é feito por meio da dosagem da imunorreatividade sérica da tripsina e do tripsinogênio (TLI) após jejum de 12 horas. Valores da TLI abaixo de 2,5 confirmam o diagnóstico.⁽⁴⁾

O tratamento é baseado na suplementação enzimática com pancreatina (que é derivada do pâncreas do suíno dissecado e triturado). A pancreatina deve ser administrada junto com as refeições, e a dose é ajustada de acordo com o peso e porte do animal.⁽³⁾

O objetivo desse trabalho é relatar um caso de insuficiência pancreática exócrina em um cão sem raça definida (SRD), comparando com dados descritos na literatura, para melhorar o entendimento dessa

enfermidade, apresentando possíveis causas de IPE, diagnóstico, tratamento e prognóstico.⁽⁵⁾

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e fisiologia do pâncreas

O pâncreas é um órgão importante no organismo, pois é responsável pela liberação de enzimas digestivas e alguns hormônios como a insulina e o glucagon. É anatomicamente localizado na região epigástrica direita, possui um lobo esquerdo que se localiza atrás da curvatura maior do estômago, é cranial ao cólon transversal e possui um lobo direito, aderido ao duodeno.⁽⁶⁾

As enzimas digestivas estão no suco pancreático que é produzido nos ácinos pancreáticos e secretado pelos ductos. Esses pequenos ductos formam o ducto pancreático principal que desemboca na papila duodenal junto do ducto biliar, em cães.^(6,7)

As principais enzimas que fazem parte do suco pancreático são: a tripsina e a quimotripsina, que são enzimas proteolíticas; a lipase pancreática, a fosfolipase A e a colesterol esterase, que são enzimas lipolíticas; e a amilase pancreática, que é a principal enzima amidolítica.⁽⁸⁾

O suco pancreático é também composto por bicarbonato e água, o que confere o pH ideal ($\text{pH} > 8$) para que as enzimas realizem sua função adequadamente no intestino delgado.⁽⁸⁾

O sistema nervoso parassimpático, via nervo vago, juntamente com a colecistoquinina e a secretina, controlam a liberação do suco pancreático no duodeno.⁽⁸⁾

2.2 Definição

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) é uma afecção caracterizada pela produção inadequada de enzimas pancreáticas, geralmente associada à perda das células acinares pancreáticas.⁽⁹⁾ O pâncreas é a única fonte de produção de lipase, portanto, mal digestão com fezes gordurosas

(esteatorreia) e perda de peso são manifestações clínicas importantes na IPE.^(10,11)

2.3 Etiologia

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) é uma doença caracterizada por produção inadequada de enzimas digestivas a partir da perda das células acinares pancreáticas. A pancreatite crônica também é uma possível causa de IPE, mas é menos comumente diagnosticada em cães do que em seres humanos.^(10,1) A principal causa de IPE é a atrofia acinar pancreática (AAP), consequência de uma desordem autoimune, cujo diagnóstico definitivo é feito por meio de exame histológico do pâncreas. Quando a IPE é diagnosticada em animais jovens, pode ser secundária à AAP ou de origem congênita; porém, em raças que manifestam sintomas tardiamente, pode ser causada secundariamente por pancreatite crônica.^(12,3,4)

As principais causas de insuficiência pancreática são: atrofia acinar pancreática (principal causa de perda grave do tecido exócrino no cão), seguida por pancreatite crônica e, raramente, por neoplasia pancreática.⁽⁵⁾ Também pode ser causada por anormalidades congênitas do funcionamento exócrino pancreático canino, como a hipoplasia pancreática e deficiências isoladas de enzimas pancreáticas.^(10,6)

O pâncreas exócrino possui uma grande capacidade de reserva funcional, portanto não há sinais de IPE se grande parte da glândula não for destruída. As manifestações clínicas só aparecem nos cães quando houver mais de 85% a 90% de destruição das células acinares diminuindo a capacidade secretora do pâncreas.⁽⁵⁾

As enzimas pancreáticas proteolíticas, lipolíticas e amilolíticas são fundamentais no processo de digestão, porém existem vias alternativas para a digestão de alguns nutrientes. Mesmo com deficiência enzimática, os cães podem absorver 63% da proteína e 84% da gordura ingerida. A atividade enzimática residual é originada das lipases linguais e/ou gástricas, das pepsinas gástricas e das enterases e peptidases da mucosa intestinal.

Mesmo com a atividade dessas enzimas trabalhando secundariamente ao pâncreas, se a função pancreática exócrina estiver gravemente comprometida, essa segunda via de digestão não será o suficiente gerando manifestações clínicas de mal absorção.⁽¹³⁾

2.4 Fatores predisponentes

A atrofia acinar pancreática é comum em cães de todas as raças, porém, é mais comum em jovens adultos entre um e quatro anos e a prevalência é maior na raça Pastor Alemão. A pancreatite crônica é mais comum em animais idosos, porém é desconhecida a prevalência de IPE secundária à pancreatite. As raças mais predispostas são: Pastor Alemão, Cocker Spaniel, Cavalier King Charles Spaniel, Collies, Chow-Chow e West Highland White Terrier.^(12,4)

2.5 Fisiopatologia

A IPE canina não está associada somente a uma mal absorção de nutrientes devido à falha da digestão intraluminal. Estudos também demonstram alterações morfológicas no intestino delgado em pacientes com IPE.^(12,8) Algumas pesquisas sobre IPE de ocorrência natural e experimental em várias espécies mostraram alteração na função das enzimas da mucosa devido a uma falha no transporte de açúcares, aminoácidos e ácidos graxos. A causa desta alteração na mucosa é desconhecida, porém alguns fatores podem contribuir como a ausência da influência trófica das secreções pancreáticas, hipercrecimento bacteriano no intestino delgado e fatores endócrinos e nutricionais.^(10,12)

A IPE está relacionada ao aumento da atividade das enzimas maltase e sucrase encontradas na borda em escova das células jejunais, juntamente com um aumento das proteínas na membrana das microvilosidades da mucosa do intestino delgado. Essas alterações ocorrem devido a uma

redução na degradação das proteínas da borda em escova exposta, pois há uma redução da ação das proteases pancreáticas no lúmen intestinal.⁽¹²⁾

Esta explicação é dada pela reversão das anormalidades nos casos de IPE canina, logo após o tratamento com enzimas pancreáticas. A deposição excessiva destas e de outras proteínas na superfície de membrana da borda em escova dos enterócitos pode interferir com a absorção normal. Em contraste, o aumento das atividades da maltase e sucrase não altera a atividade da peptidase da borda em escova (leucil-2-naftilamidase), já a atividade da fosfatase alcalina fica diminuída. Essas proteínas são bem resistentes à degradação pelas proteases intraluminais.⁽¹²⁾

A síntese de proteína e a atividade da fosfatase alcalina jejunal estão diminuídas nos cães com IPE; porém, após o tratamento, elas normalizam. Isto mostra que a atividade dessa enzima depende da velocidade da síntese de proteína. O defeito na síntese da proteína é desconhecido mas alguns fatores como desnutrição e fatores intraluminais ou humorais podem contribuir. Os produtos da digestão e as secreções pancreáticas intraluminais exercem efeito parecido sobre o intestino delgado, sendo que os dois são deficientes nos cães não tratados. Alguns hormônios e peptídeos reguladores, como a gastrina, enteroglucagon, glucagon, insulina e o fator de crescimento epidérmico, podem mediar esses efeitos tróficos.⁽¹³⁾

Alterações da homeostase da glicose são comuns em cães com IPE; e a insulinopenia pode ser um fator agravante afetando a função da mucosa intestinal. Os receptores de insulina estão presentes na membrana basolateral e na borda em escova dos enterócitos, e a insulina tem efeito estimulante na síntese de DNA do trato gastrintestinal.^(13,14)

O crescimento exacerbado da microbiota no lúmen do intestino delgado é muito comum em cães com IPE. Alteração na microbiota intestinal se dá devido à perda das propriedades antibacterianas do suco pancreático, ou como consequência de uma anormalidade da imunidade ou motilidade intestinal; porém, atualmente, essa causa é ainda indefinida. Outra causa de um crescimento bacteriano exacerbado é a acloridria, mas que não é característico na IPE.^(15,16)

A afecção associada ao crescimento exacerbado das bactérias depende muito do tipo de bactéria envolvido e da cronicidade desse crescimento exacerbado.⁽¹⁷⁾

Nos cães com IPE as atividades das enzimas da borda em escova (exceto a fosfatase alcalina) estão normais ou elevadas. Em contraste, quando o hipercrecimento aumenta o número de bactérias anaeróbicas obrigatórias, frequentemente ocorre decréscimo em muitas atividades enzimáticas, que liberam ou destroem as enzimas da borda em escova expostas. Mesmo quando o hipercrecimento bacteriano não envolve grande quantidade de anaeróbios obrigatórios, a microbiota normal pode ter significado clínico, visto que as bactérias podem prejudicar indiretamente a absorção, mediante a competição por nutrientes e pela mudança dos fatores intraluminais.^(12,18)

A imuno-histoquímica do pâncreas apresenta muitas células imunorreativas à insulina, ao glucagon, à somatostatina e ao polipeptídeo pancreático dispersas no tecido residual das ilhotas, o que é diferente das células do pâncreas canino saudável, onde há um núcleo central de células imunorreativas à insulina e à somatostatina que está envolto por um halo de células imunorreativas ao glucagon (lobo esquerdo) ou ao polipeptídeo pancreático (lobo direito). Fibras nervosas imunorreativas à encefalina e ao polipeptídeo intestinal vasoativo (PIV) são extremamente numerosas no tecido das ilhotas na vigência de AAP, junto a uma grande quantidade de corpos celulares nervosos imunorreativos à encefalina e ao polipeptídeo intestinal vasoativo (PIV). No pâncreas sadio, as fibras imunorreativas à encefalina são raras e a inervação imunorreativa ao PIV é moderada ao tecido acinar, mas dificilmente está presente nas ilhotas.^(12,19,20)

Os cães e gatos com IPE secundária à pancreatite podem ter diabetes mellito resultando na destruição das células das ilhotas de Langerhans. A tolerância à glicose intravenosa e oral está normal nos cães não tratados com AAP, porém não existem relatos de diabetes mellito nesses cães.⁽²¹⁾

O efeito “incretina” (que é uma substância produzida pelo pâncreas e pelo intestino que regula o metabolismo da glicose, relacionado à insulina e ao glucagon, principalmente) é diminuído nos cães com atrofia pancreática

experimental. A incretina está associada a fatores insulíntrópicos liberados pelo intestino que são responsáveis pelo aumento da liberação de insulina em resposta à administração oral de glicose.⁽¹¹⁾

O polipeptídeo inibidor gástrico (PIG) pode ser um fator contribuinte para a atividade da incretina, e a alimentação não estimula a liberação de PIG pelo intestino delgado dos cães com AAP, a não ser que sejam colocadas enzimas pancreáticas ao alimento.^(11,12)

Os cães com IPE sofrem de mal absorção por um longo período até que seja feito o diagnóstico. Portanto, os aspectos clínicos e fisiopatológicos associados à IPE provavelmente são decorrentes de subnutrição. A subnutrição tem efeito direto na mucosa gastrintestinal, podendo provocar alterações sistêmicas, endócrinas e imunológicas levando a uma alteração na função gastrintestinal.⁽²²⁾

A maioria dos cães com IPE apresenta caquexia devido à subnutrição proteico-calórica por longo período. Os indivíduos subnutridos podem apresentar alterações nas concentrações de glicose e outros hormônios circulantes alterando a homeostasia da glicose e a função da mucosa intestinal. A desnutrição afeta também a resposta imune humoral que contribui para alterações na microbiota intestinal. A desnutrição proteico-calórica é muito importante, pois contribui para a IPE, devido ao comprometimento da síntese pancreática de proteína, agravando a função pancreática exócrina já danificada.⁽¹²⁾

É comum animais com IPE apresentarem valores séricos de cobalamina diminuídos. Não se sabe, ao certo, qual o mecanismo de mal absorção de cobalamina na IPE felina e canina, mas as prováveis causas incluem proliferação de bactérias que se ligam à cobalamina na parte proximal do intestino delgado, deficiência no fator intrínseco pancreático e deficiência de proteases pancreáticas que normalmente liberam cobalamina a partir de proteínas R para fator intrínseco no lúmen intestinal. A cobalamina é fundamental para a síntese de DNA. As concentrações séricas diminuídas afetam a proliferação normal das criptas da mucosa intestinal e as atividades específicas das enzimas da mucosa jejunal. Portanto, a deficiência de cobalamina contribui para uma resposta baixa ao tratamento da IPE apenas

com suplementação enzimática. A principal manifestação clínica associada à deficiência de cobalamina é a anorexia, sendo rara em cães com IPE.^(12,21)

As concentrações séricas de folato, na maioria das vezes, estão aumentadas nos cães com IPE tanto antes como após o tratamento, provavelmente devido à proliferação bacteriana no intestino delgado. As bactérias intraluminais sintetizam e liberam folato, levando à proliferação de algumas bactérias na parte proximal do intestino delgado, local para absorção de folato no cão, o que pode elevar as concentrações séricas. O folato sérico aumentado associado à IPE não tem significado funcional. Nos gatos acometidos, o folato raramente está aumentado e, no geral, encontra-se diminuído, o que reflete a mal absorção associada à doença concomitante do intestino delgado.⁽¹²⁾

O tocoferol (vitamina E) geralmente está diminuído na IPE, o que mostra a grave falha de absorção de gordura. A proliferação bacteriana pode contribuir para deficiências de vitaminas lipossolúveis ao agravar a mal absorção de gordura. O tocoferol não aumenta em resposta ao tratamento, provavelmente porque a absorção de gordura não volta ao normal, mesmo quando as manifestações clínicas da IPE melhoram, ou porque a proliferação bacteriana está persistindo.⁽²²⁾

2.5.1 Atrofia acinar pancreática (AAP)

A perda do tecido acinar leva à secreção inadequada de enzimas pancreáticas e sinais de mal digestão que são compatíveis com a IPE. A função endócrina do pâncreas normalmente se mantém intacta neste processo.⁽¹⁾ Estudos experimentais mostram que a atrofia acinar pode ser resultado de vários processos patogênicos que envolvam o pâncreas exócrino, como obstrução do ducto pancreático, isquemia, toxicidade, deficiências nutricionais, ou anormalidade congênita primária no próprio pâncreas.⁽¹⁰⁾

Hipoplasia pancreática congênita exócrina ou associação entre exócrina e endócrina tem sido relatadas em filhotes. Os sinais e sintomas clínicos de IPE causados pela AAP são geralmente vistos em adultos jovens

com média de um a quatro anos de idade, embora, às vezes, a doença clínica possa se desenvolver mais tarde.^(11,12)

A natureza hereditária da AAP tem sido demonstrada em Pastor Alemão, Collie, e, recentemente, em cães da Eurásia. Análises de pedigrees sugerem que a doença nestas três raças é hereditária e autossômica recessiva. Resultado de um acasalamento teste entre dois Pastores Alemães com AAP mostrou que apenas dois dos seis filhos foram afetados, assim, sugerindo que a IPE não é uma doença de um único gene, mas poligênica. Estudos recentes demonstraram que AAP em Pastores Alemães é precedida por pancreatite linfocítica difusa, provavelmente imunomediada. Estas pesquisas avaliaram a suscetibilidade genética a doenças e características morfológicas e imunológicas durante a progressão da afecção.⁽¹³⁾

A capacidade de diagnosticar AAP pelo teste de imunorreatividade sérica de tripsina e tripsinogênio (TLI) antes do desenvolvimento de atrofia acinar total e antes do surgimento de manifestação clínicas de mal digestão, permite avaliar a progressão da atrofia além de sua monitoração. A progressão da AAP foi dividida numa fase oculta, caracterizada por atrofia acinar parcial, e uma fase clínica caracterizada como atrofia acinar de fase terminal grave. Os achados histológicos durante a progressão da atrofia são típicos de uma doença autoimune, mostrando notável inflamação linfocítica no parênquima acinar parcialmente atrofiado. As manifestações clínicas aparecem apenas na fase final da AAP.⁽¹³⁾

2.5.2 Pancreatite Crônica

A pancreatite crônica raramente é a causa subjacente para IPE em cães. Ao contrário da pancreatite atrófica autoimune, geralmente há uma destruição progressiva tanto exócrina quanto endócrina do pâncreas na pancreatite crônica. A história clínica geralmente mostra alterações gastrointestinais mais inespecíficas, ou as manifestações clínicas de IPE também podem se desenvolver depois do diabetes mellito. Os achados patológicos na pancreatite crônica são claramente diferentes daqueles da AAP. Macroscopicamente, o pâncreas encontra-se geralmente firme,

diminuído ou aumentado, nodular, e pode haver aderências abdominais em órgãos adjacentes. Os achados histológicos característicos da pancreatite crônica envolvem um aumento da fibrose interlobular e intralobular e lóbulo acinar desorganizado, com ou sem células inflamatórias no interstício.^(15,5)

2.6 Diagnóstico

O diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina baseia-se em achados típicos do histórico e manifestações clínicas, e é confirmado com testes de função pancreática.⁽⁵⁾

2.6.1 Histórico clínico

Os animais com IPE apresentam uma história clínica de perda de peso mesmo tendo apetite normal ou aumentado. O aumento exagerado do apetite é grave e os proprietários se queixam que, além do alimento oferecido ser ingerido rapidamente, os cães ainda procuram alimentos em lixos e outros lugares, caracterizando a parorexia (ou apetite depravado). Entretanto, isso não é uma regra para todos os cães com IPE, pois alguns podem passar por períodos de inapetência. Os cães com IPE podem apresentar coprofagia associada à polifagia, além de deficiência nutricional, perda de peso, caquexia, aumento de volume fecal, aumento na frequência de defecação, fezes amareladas, perda de peso e flatulência.^(2,16) Em casos mais graves, os animais apresentam diarreia aquosa, que costuma ser temporária, fraqueza e pelame seco e sem brilho.⁽⁵⁾ As manifestações clínicas da IPE são raramente relatadas em cães com menos de seis meses de idade.⁽¹⁾

A ingestão de água também pode estar normal ou aumentada. No caso da pancreatite crônica associada ao diabetes mellito, geralmente há poliúria e polidipsia.⁽¹⁵⁾

Fornecer alimentos com baixo teor de gordura ajuda no controle da diarreia. Podem ocorrer episódios eméticos e, geralmente, ocorrem borborigmos e flatulências significativos. Alguns proprietários relatam que cães com IPE sofrem de desconforto abdominal.⁽¹⁷⁾

2.6.2 Exame físico

Os cães com IPE não costumam apresentar muitas alterações no exame físico. Apresentam um estado geral bom, com o animal geralmente alerta, auscultação cardiorrespiratória adequada, mucosas normocoradas e ausência de sensibilidade abdominal. Apesar da polifagia, o cão acometido geralmente se apresenta caquético, desidratado e com pelame seco e opaco.^(18,9)

2.6.3 Exames complementares

O histórico e as manifestações clínicas dos animais com IPE são bem inespecíficos, variando de acordo com a gravidade e não se diferenciando de outras doenças que causam mal absorção.^(2,5)

O tratamento com reposição de enzimas pancreáticas por via oral (VO) tem dado bons resultados; porém, a resposta a esse tratamento não é um meio diagnóstico efetivo, pois animais com algum tipo de afecção intestinal autolimitante também podem melhorar, promovendo uma falsa resposta à suplementação com a enzima pancreática. Por outro lado, alguns cães com IPE não respondem bem ao tratamento. Assim, o diagnóstico terapêutico não é considerado o ideal.^(6,8)

Nos cães com AAP, é possível observar macroscopicamente a atrofia do pâncreas durante uma laparotomia ou laparoscopia exploratória, enquanto que na pancreatite crônica não é possível afirmar a quantidade de tecido pancreático exócrino residual devido a aderências e fibroses. Por estes métodos serem muito invasivos, envolvendo anestesia e cirurgia, geralmente não são recomendados como método diagnóstico de IPE. Pode-se, também, colher o suco pancreático secretado no lúmen intestinal após a intubação peroral do duodeno, e avaliar a atividade das enzimas *in vitro*. Essa técnica investiga a secreção de amilase pancreática e bicarbonato em cães com IPE em resposta à estimulação com secretina e colecistocinina exógenas. Este

teste diagnóstico ainda não foi avaliado e além disso, é um procedimento difícil e tem uma aplicação clínica muito limitada.⁽⁹⁾

Os resultados do hemograma completo e do perfil bioquímico do soro são frequentemente normais em cães e gatos com IPE. Em animais muito caquéticos, podem ocorrer mudanças sutis e não-específicas, devido à desnutrição, balanço negativo de nitrogênio e degradação do músculo do corpo, como concentrações baixas de albumina e globulina, níveis discretamente aumentados de enzimas hepáticas, concentrações baixas de colesterol, triglicerídeos e linfopenia.^(10,13)

A detecção de hipoproteinemia ou alterações mais graves no hemograma e bioquímica sérica de um animal com IPE devem desencadear uma busca por possíveis doenças concomitantes.⁽¹⁴⁾

Existem muitos testes laboratoriais descritos para diagnosticar IPE, porém a especificidade e sensibilidade são ainda questionáveis.⁽¹⁵⁾ A maneira mais sensível e específica de fazer isso é medir a atividade enzimática circulante reduzida. A diminuição sérica da imunorreatividade do tripsinogênio (TLI) tem uma elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IPE em cães e gatos e é, atualmente, o teste de escolha para o diagnóstico de IPE em pequenos animais. É importante realizar a dosagem em uma amostra em jejum, pois a liberação de enzimas pancreáticas associada à alimentação pode aumentar sua atividade no soro. Ao contrário dos seres humanos, os níveis de amilase e lipase não são consistentemente baixos em cães e gatos com IPE devido aos altos níveis de de enzimas de outros órgãos. A baixa cPLI (lipase específica – lipase imunorreativa) também tem uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IPE em cães. No entanto, este teste não é superior ao TLI. A cPLI também se encontra baixa em gatos com IPE.⁽¹⁶⁾

Os testes fecais na IPE raramente são utilizados devido à sua baixa sensibilidade e especificidade em comparação aos testes séricos. A medição dos níveis de tripsina fecal tem uma sensibilidade e especificidade muito baixas para IPE, assim como a avaliação da atividade proteolítica fecal ou o exame microscópico de fezes para gorduras não digeridas, amido e fibras musculares. Todos estes testes foram superados pela medição de TLI sérico

e cPLI. A medição da elastase fecal pode ter alguma utilidade em cães com IPE como também os resultados podem ser enganosos.^(17,22)

O teste de elastase parece ter maior sensibilidade e especificidade que os outros testes fecais para o diagnóstico de IPE em cães.⁽¹⁸⁾ A elastase é uma enzima pancreática que possui teste de ELISA específico. Tal como acontece com o TLI canino, não existe reação cruzada com a elastase de outras espécies, e os cães podem permanecer na suplementação de enzimas enquanto o teste é realizado. Há variação evidente nos níveis de elastase em fezes caninas normais em comparação com seres humanos. A sensibilidade e especificidade do teste são melhoradas tomando três amostras fecais separadas em três dias ou usando um valor de corte para o diagnóstico de IPE, que está abaixo dessa variação na maioria dos cães.⁽¹⁹⁾

Também é aconselhável mensurar a concentração sérica de cobalamina (vitamina B12) em animais com IPE, que está frequentemente diminuída nos cães com IPE devido a uma deficiência no fator intrínseco pancreático.^(20,22) Se a concentração sérica de vitamina B12 for baixa, a mesma deve ser suplementada parenteralmente (0,02mg / kg IM a cada duas a quatro semanas até que a concentração sérica se normalize).⁽¹³⁾

As concentrações séricas de folato são altas em aproximadamente um terço dos cães com IPE. Isso pode indicar supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO), embora a sensibilidade e especificidade de alta concentração de folato no soro para o diagnóstico de SIBO sejam baixas. A definição e o diagnóstico do SIBO são difíceis. É preferível supor que um cão recém-diagnosticado com IPE tem SIBO e deve ser tratado adequadamente do que confiar nos resultados de testes de diagnóstico.^(20,14)

A importância de SIBO em gatos com IPE é desconhecida. Ocasionalmente, em cães e gatos com IPE, a concentração sérica de folato pode ser baixa. Isso pode sugerir deficiência alimentar ou doença inflamatória ou infiltrativa concomitante no jejuno. Ao contrário da cobalamina, não há evidência clara de que o folato deva ser suplementado em cães quando seu nível é baixo.⁽¹⁵⁾

2.6.3.1 Imunorreatividade tripsinoide sérica (TLI)

O tripsinogênio é exclusivamente sintetizado pelo pâncreas e a mensuração da concentração sérica desse zimogênio por técnica de radioimunoensaio espécie específico fornece um índice indireto da função pancreática no cão. Permite detecção de tripsinogênio e tripsina e, por isso, possui o nome imunorreatividade tripsinoide, pois avalia a concentração sérica das duas espécies imunorreativas.⁽¹⁶⁾

A concentração sérica de TLI é sensível e específica para o diagnóstico de IPE cão. A TLI está extremamente diminuída nos cães com IPE, enquanto que nos cães com doença no intestino delgado não há nenhuma alteração. A diminuição de TLI sérica (menor que 2µg/l) antecede os sinais de perda de peso e diarreia no mesmo momento em que os outros exames (atividade proteolítica fecal, absorção de bentirromida) ainda são normais.⁽¹⁷⁾

Esse teste é bem simples, pois é feito com uma única amostra de sangue após um jejum de 12 horas. A TLI sérica é estável e, portanto, as amostras podem ser encaminhadas para análise em laboratório. A administração dos extratos pancreáticos VO (de origem suína) não afeta a concentração sérica de TLI, pois tripsinas de espécies diferentes não dão reação cruzada imunológica. Portanto, não é necessário suspender a suplementação enzimática dos animais que já estão em tratamento. Ainda não é comprovado, mas é possível prever que as concentrações de TLI estarão normais nos raros casos de cães com IPE relacionada a tumores que estejam obstruindo os ductos pancreáticos ou com deficiências congênitas de outras enzimas que não o tripsinogênio. Se não houver jejum correto para a realização do exame, pode ocorrer erro no valor do TLI (2,5 a 5,2), sugerindo repetição do teste.⁽¹⁸⁾

2.6.3.2 Atividade proteolítica fecal

A atividade proteolítica fecal tem sido muito utilizada como índice de atividade enzimática pancreática, porém os resultados deste teste não são confiáveis, dependem do método de ensaio usado e dos cuidados para diminuir a autodegradação das proteases na amostra fecal entre o intervalo da colheita e do ensaio. O teste é feito avaliando a digestão no filme de RX, é realizado em muitos laboratórios e, quando realizado adequadamente, é relativamente confiável.^(18,20) A digestão em gelatina é difícil de avaliar com precisão e o teste possui muitos resultados falso negativos e falso positivos. A atividade proteolítica pode ser medida com mais precisão usando substratos corantes proteicos, como a azocaseína, ou pela difusão enzimática radial em gel de ágar contendo caseína como substrato. A atividade proteolítica fecal realizada por esses métodos é relativamente baixa na maioria dos cães e gatos com IPE, porém essas espécies com função pancreática normal eliminam fezes com baixa atividade proteolítica, e, portanto, devem-se realizar determinações repetidas, ou, nos cães, realizar o teste com uma amostra única após refeições de farinha de soja por dois dias.⁽²¹⁾

2.7 Tratamento

O tratamento da IPE é baseado na reposição enzimática (enzimas pancreáticas). A maioria dos cães e gatos com IPE apresenta sucesso no tratamento com reposição das enzimas pancreáticas administradas em pó seco (pancreatina) junto às refeições, podendo incluir preparações de revestimento entérico (comprimidos, pó, cápsula, grânulos), pó de enzima não revestido e pâncreas cru. Alguns estudos comparando a eficácia de suplemento de enzima com e sem revestimento entérico, demonstraram que a suplementação da enzima com revestimento entérico tem vantagens no tratamento da IPE, já que a dose de enzima sem revestimento entérico seria maior apresentando maior custo ao proprietário.^(2, 4)

Pode-se começar o tratamento acrescentando duas colheres (de chá) da pancreatina em pó para cada 20kg de peso corporal a cada refeição. No geral, duas refeições por dia já são suficientes para promover o ganho de peso. Os cães costumam ganhar de 0,5 a 1kg por semana e a diarreia se resolve em quatro a cinco dias. Em alguns casos, é bem perceptível a diminuição na frequência de defecação e as manifestações de coprofagia e polifagia desaparecem em poucos dias.⁽⁵⁾

Após a melhora clínica ficar evidente, os proprietários conseguem determinar uma dose eficaz mínima do suplemento enzimático que impeça a volta das manifestações clínicas.^(6,20) Isso varia de um paciente para o outro devido à reserva digestiva pancreática e devido ao grupo de extratos utilizado. Na maioria dos cães acometidos, uma colher (de chá) de suplemento enzimático por refeição já é o suficiente, porém podem ser utilizadas doses menores para cães e gatos de pequeno porte. Para alguns cães, uma refeição com a suplementação é suficiente, mas para outros, são necessárias duas.⁽⁷⁾

Os extratos pancreáticos secos comercializados são caros e podem ser difíceis de encontrar. Nestes casos, a substituição por 80 a 120g para cada 20kg de peso corporal de pâncreas bovino ou suíno cru picado, obtido de animais saudáveis após a inspeção pós morte, pode ser realizada. O pâncreas deve ser guardado em congelador a -20°C e, por pelo menos três meses, a atividade enzimática é mantida adequadamente.⁽⁸⁾

É importante acrescentar uma dieta com restrição de gordura, já que a digestão de gordura é dependente da lipase pancreática, e a digestão normal não pode ser alcançada mesmo com reposição enzimática. Animais que apresentam deficiência de cobalamina necessitam de suplementação por via parenteral ou subcutânea, e posteriormente deve-se continuar monitorando os níveis séricos de cobalamina pois a mesma influencia no prognóstico a longo prazo.^(9,4)

Todos os cães e gatos com IPE necessitam de suplementação enzimática para o resto da vida. Na maioria dos casos, isto é fornecido como um pó ou na forma de uma cápsula, que é aberta e depois polvilhada sobre o alimento. Um estudo recente confirmou que a preparação enzimática com

revestimento entérico apresenta melhor eficácia.^(10,13) O pâncreas fresco, que pode ser congelado em alíquotas, pode ser utilizado como alternativa e pode ser eficaz, mas também existe o potencial para a aquisição de infecções gastrointestinais (salmonelas e campylobacter).⁽¹³⁾

Uma grande proporção da atividade enzimática é perdida no pH ácido do estômago (até 83% da atividade da lipase e 65% da atividade da tripsina). Para superar isto, a dosagem de enzimas administradas deve ser aumentada e um antiácido estomacal (bloqueador de bomba de prótons, como o omeprazol) deve administrado concomitantemente para aumentar o pH gástrico.⁽¹⁴⁾

Relatos sugerem que a reposição enzimática pode ser reduzida a longo prazo em 6% a 58%, mas não pode ser interrompida completamente, talvez por causa do crescimento excessivo bacteriano secundário e devido aos efeitos da desnutrição crônica e da deficiência de cobalamina nos enterocitos e nas enzimas da borda.⁽¹⁵⁾

Cães e gatos com IPE e SIBO simultâneos necessitam de uso de antibióticos apropriados. É aconselhável administrar medicação profilática para SIBO em todos os casos recentemente diagnosticados, por três a quatro semanas, tendo em vista a alta prevalência de sobrecrecimento bacteriano concomitante e a dificuldade no seu diagnóstico, embora ainda não esteja claro se a terapia antibiótica inicial melhora o prognóstico.^(13,16)

Conforme observado, cães e gatos com hipocobalaminemia necessitam de injeções parenterais de vitamina B12 (0,02 mg / kg IM a cada duas a quatro semanas até que a concentração sérica se normalize). É relativamente comum cães da raça Pastor Alemão com AAP apresentarem doença inflamatória intestinal concomitante.^(1,17)

2.7.1 Dieta

A interrupção da digestão de gordura é a característica mais importante da IPE. Um alimento de baixo teor de gordura tem sido tradicionalmente recomendado, mas pode não conter calorias suficientes para alimentar um cão de raça grande de forma eficaz, já que a gordura geralmente contribui

com uma proporção significativa da ingestão diária de energia. Em cães de raça grande com IPE e caquexia, o ganho de peso pode ser difícil de alcançar com uma dieta de baixo teor de gordura. Não há evidência convincente na literatura de que a alimentação a longo prazo com uma dieta com baixo teor de gordura melhore o peso em cães com AAP, embora haja alguma evidência de que possa resultar em resolução mais rápida das manifestações clínicas. No entanto, dietas ricas em gordura, como dietas renais, devem ser evitadas.⁽¹³⁾

Portanto, é recomendado que os cães com AAP sejam alimentados com dieta moderadamente gordurosa, altamente digestível, com uma densidade calórica razoável. A dieta também deve ser baixa em fibra, porque a fibra prejudica a atividade das enzimas pancreáticas, e a fibra solúvel pode. A fibra pode, também, reduzir a absorção e a atividade intestinal de enzimas da borda em escova. As dietas veterinárias próprias comercializadas para doenças gastrointestinais em cães (Hill's i/d®, Royal Canin Digestive Low fat HE®, Eukanuba intestinal® ou Dermstosis FP ®) cumprem estes requisitos e são recomendadas, pelo menos para a estabilização inicial. A longo prazo, após a parede do intestino se recuperar, estes cães podem ser mantidos com nível de gordura normal na maioria dos casos e muitas vezes podem retornar à sua dieta normal.⁽¹³⁾

Em alguns indivíduos com AAP, calorias extras podem ser adicionadas à dieta na forma de triglicerídeos de cadeia média, como o óleo de coco. Estes não devem ser usados em gatos e não devem ser administrados em doses excessivamente altas em cães por causa do risco de diarreia osmótica. Os triglicerídeos de cadeia média podem causar vômitos em alguns cães e são contraindicados em cães com doença hepática, já que podem piorar a encefalopatia.^(12,13)

Gatos com IPE são, muitas vezes, melhor gerenciados com dieta tipo hipoalergênica intestinal porque há uma alta incidência de doença inflamatória intestinal concomitante em gatos.^(13,14)

2.7.2 Antibioticoterapia

Os cães com IPE tendem a apresentar um supercrescimento bacteriano no intestino delgado devido à perda de bactérias benéficas presentes no suco pancreático. Geralmente, o supercrescimento bacteriano possui apresentação oculta e os animais acometidos respondem bem às enzimas pancreáticas sem a administração de antibióticos. Como a proliferação bacteriana pode causar mal absorção e diarreia nesse pacientes e alguns deles não respondem apenas à suplementação enzimática oral, é válido entrar com antibioticoterapia em alguns casos. O uso de oxitetraciclina, metronidazol, amoxicilina com clavulanato, fluorquinolonas, sulfomanida ou tilosina pode ser eficaz, melhorando a resposta clínica em alguns cães.⁽⁴⁾ A proliferação bacteriana prolongada sem tratamento pode causar lesão reversível na mucosa intestinal, o que explica porque alguns cães não recuperam o peso corporal. Não se sabe se pode ocorrer proliferação bacteriana recidivante após o uso do antibiótico.⁽¹¹⁾

2.7.3 Terapia com glicocorticoide

Em alguns casos, quando o animal responde mal ao tratamento padrão, a prednisolona (ou prednisona) oral na dose inicial de 1 a 2 mg/kg cada 12 horas por sete a 14 dias pode ser benéfica. Geralmente, os animais costumam apresentar gastroenterite linfocítica plasmocitária junto com a IPE, justificando a melhora clínica após associação do uso de corticoide. Na maioria das vezes, o uso prolongado de glicocorticoide não costuma ser necessário sendo suficiente apenas a administração da suplementação enzimática.^(11,12)

2.8 Prognóstico

As causas que levam à IPE, no geral, são irreversíveis e o tratamento é recomendado para o resto da vida do paciente. As enzimas pancreáticas são caras e, portanto, nos animais que apresentarem resultados próximos do

valor de referência no teste de função pancreática ou naqueles animais em que se suspeita de pancreatite crônica recidivante, é indicado suspender a suplementação enzimática para um novo teste em mais ou menos seis meses para verificar se é realmente necessário entrar com o tratamento.⁽¹¹⁾

O tecido pancreático acinar tem alguma capacidade de regeneração, porém, após uma pancreatite ou uma AAP, não regenera o suficiente para acabar com os sinais e sintomas clínicos da IPE. Na grande maioria dos casos, o prognóstico é bom após suplementação enzimática. Alguns cães não recuperam seu peso normal, mas melhoram da diarreia e da polifagia, apresentando qualidade de vida e sobrevivência normais.^(11,13)

3. RELATO DE CASO: INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM CÃO JOVEM

Um canino, macho, inteiro, sem raça definida (SRD), de dois anos de idade, pesando 10,8kg, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro (HOVET- UNISA), pelo setor de Clínica Médica de Pequenos Animais em agosto de 2016, com queixa principal de aumento de volume fecal (Figura 1), fezes de coloração amarelada, polifagia e emagrecimento progressivo há aproximadamente dois meses. Animal apresentava polidipsia e poliúria, com urina de coloração amarelo escuro. O tutor relatou que, há aproximadamente três semanas, o animal iniciou quadro de coprofagia. Informou ter visto ração inteira nas fezes do cão, que regularmente se alimentava com ração comercial (marca Pedigree® sabor vegetais).



Figura 1: Fezes pastosas e volumosas, com ração parcialmente digerida, de um cão com insuficiência pancreática exócrina.

Fonte: Proprietário do paciente, 2016.

Proprietário negava êmese, diarreia, tosse, espirro, secreção nasal e ocular. Negava convulsão, desmaio e demais alterações neurológicas. Animal era inteiro, com imunização e vermifugação atualizadas; e tutor relatava histórico de pulicose, negando ixodidiose.

Ao exame físico, constatou-se temperatura de 38.5, mucosas hipocoradas, tempo de preenchimento capilar (TPC) inferior a dois segundos e linfonodos palpáveis não reativos. A auscultação cardiopulmonar e a palpação abdominal não demonstraram alterações, sendo que a frequência cardíaca era de 116 batimentos por minuto. O paciente encontrava-se bastante desidratado e caquético (Figura 2).



Figura 2 – Cão com insuficiência pancreática exócrina, caquético e desidratado.

Fonte: Hovet Unisa, 2016

Foram solicitados exames complementares como glicemia (resultado- 87 mg/dL), hemograma completo e avaliação bioquímica renal (ureia e creatinina) e hepática (ALT, fosfatase alcalina, proteínas totais e albumina), a fim de um possível diagnóstico e para descartar alterações concomitantes.

Os resultados dos exames realizados encontram-se abaixo (Quadro 1):

Quadro 1 – Resultados dos exames complementares realizados no dia 26/08/2016- São Paulo, 2016.

Eritrograma		Valores de Referência		
Hemácias (10 ⁶ / μ L)	5,8	5,5 – 8,5		
Hemoglobina (g/dl)	12,1	12-18		
Hematócrito (%)	36	37-55		
VCM	62.0 (fl)	60-77		
HCM	20.8 (pg)	22-27		
CHCM	33.6 (%)	31-36		
Leucograma	(%)	(10³ /μL)	(%)	(10³ /μL)
Leucócitos totais	7,300/ul	6-15		
Basófilos	00	00	0-1	0-0
Eosinófilos	01	73	2-10	0,12– 1,8

Neutrófilos Bastonetes	00	00	0-3	0-0,5
Neutrófilos Segmentados	74	5402	60-77	3,6-13,8
Linfócitos	10	730	13-30	0,72-5,4
Monócitos	15	1095	3-10	0,18-1,8
Plaquetas (10 ³ / μ L)	217	180-400		
Bioquímicos				
Ureia	40,1	15-40		
Creatinina (mg/dL)	0,75	1,0-2,0		
ALT (U/L)	371,9	10-80		
Proteína total (g/dL)	5,0	5,5-7,7		
Albumina (g/dL)	2,3	2,3-3,8		
Fosfatase alcalina (g/dL)	615,1	20-150		

Em relação aos resultados dos exames laboratoriais, observou-se discreta anemia (normocítica normocrômica; a contagem de reticulócitos não foi realizada) e alterações em enzimas hepáticas, com ALT de 371,9 U/L e a fosfatase alcalina de 615,1 g/dL. Devido a estas alterações observadas nos exames bioquímicos, foi solicitado exame ultrassonográfico (resultado apresentado abaixo) a fim de descartar alterações morfológicas no fígado, enteropatias e/ou neoplasias.

Laudo Ultrassonográfico:

Ao exame ultrassonográfico, foram observados:

- Fígado com dimensões preservadas, contornos regulares, ecotextura homogênea e ecogenicidade habitual. Arquitetura e trajetos vasculares preservados. Vesícula biliar repleta, contorno regular, parede fina e conteúdo anecogênico homogêneo.
- Estômago preenchido por conteúdo gasoso, com estratificação de camadas preservadas e paredes de espessura habitual (0,3cm). Segmentos de alças intestinais preenchidos por conteúdo gasoso, mucoide e fecal com estratificação de camadas preservadas, parede de espessura aumentada (0,48cm em duodeno e 0,3cm em jejuno) e aspecto regular nos segmentos com possibilidade de avaliação – enteropatia?
- Baço com dimensões preservadas, contornos regulares, ecotextura homogênea e ecogenicidade habitual.
- Rins tópicos, dimensões preservadas (RE:5,96cm e RD: 5,24cm, em maior eixo), contornos regulares, com relação/delimitação córtico/medular preservada e ecogenicidade da cortical mantida, sem evidências de dilatação de pelves.
- Adrenais e pâncreas não caracterizados, devido à grande quantidade de conteúdo gasoso em alças intestinais.
- Bexiga com adequada repleção, conteúdo anecogênico, homogêneo, contorno regular, parede fina e sem evidências de cálculos e/ou sedimentos.
- Testículos tópicos com dimensões preservadas (2,6cm x 1,36cm x 1,92cm), contornos definidos, ecotextura homogênea e ecogenicidade habitual.
- Presença de discreta quantidade de líquido livre em cavidade abdominal, podendo alterar a ecogenicidade das estruturas abdominais – derrame abdominal a esclarecer.

Após interpretação dos resultados dos exames laboratoriais e do exame ultrassonográfico, levando em consideração a idade do animal e suas manifestações clínicas, suspeitou-se de insuficiência pancreática exócrina, sendo solicitada a dosagem da imunorreatividade sérica de tripsina e tripsinogênio (TLI).

Neste dia, foi prescrito tratamento com febantel, pirantel, praziquantel (Drontal® Plus 10kg na dose de 5mg/kg de praziquantel, 14,4mg/kg de pirantel

e 15mg/kg de febantel), a cada 24 horas por três dias, (repetindo o mesmo procedimento após 15 dias), para combater uma possível verminose, já que o animal estava com fezes pastosas. Recomendou-se, também, introdução de dieta terapêutica para afecções em trato gastrintestinal (Ração intestinal da Royal® ou Equilibrio®), para suporte gastrointestinal; uso de ácido fólico, piridoxina, vitamina B12 e ferro (Eritros® 2.058mg/kg DL; suplemento férrico devido à anemia); Silimarina (150mg/kg) e ácido ursodesoxicólico (Ursacol® 75mg/kg) devido às alterações nas enzimas hepáticas. Foi agendado retorno em 15 dias.

O resultado do valor sérico de TLI foi de 1,09 (referência: 5,0 – 32,0) compatível com diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina. Após resultado da dosagem de TLI, foram prescritos pancreatina (manipulação: 100g de pancreatina para fornecer junto com o alimento) e Doxiciclina (Doxifin® 50mg/kg) para combater possível infecção bacteriana (SIBO).

RETORNO 1: 40 dias após início do tratamento (05/10/16)

Após 40 dias, o paciente retornou ao Hospital Veterinário para reavaliação. Proprietário ainda referiu fezes pastosas e de coloração amarelada, com pedaços não digeridos de ração. Relatou polifagia, poliúria, polidipsia, urina sem alterações nos demais aspectos, e queda de pelo.

Estava administrando uma colher (de chá) de pancreatina duas vezes ao dia, conforme prescrito previamente.

No exame físico, apresentou peso corpóreo de 13,5 Kg, temperatura retal de 38.5, mucosas normocoradas, tempo de preenchimento capilar (TPC) inferior a dois segundos e linfonodos palpáveis não reativos. À auscultação cardiopulmonar e à palpação abdominal não foram observadas alterações, com frequência cardíaca de 124 batimentos por minuto. Paciente estava com melhor qualidade e brilho de pelame e apresentava discreta desidratação (Figura 3).



Figura 3 – Cão com insuficiência pancreática exócrina após início do tratamento, apresentando discreta melhora de condição corporal e pelame menos opaco.

Fonte: Hovet Unisa, 2016

Após avaliação clínica, instituiu-se aumento da dose de pancreatina em pó para uma colher e meia (de sopa), duas vezes ao dia, junto com as refeições, até novas recomendações. Também foram prescritos: Doxiciclina (Doxitrat® 80mg/kg) para combater crescimento bacteriano e aplicação de cobalamina (Citoneurin® 5.000u- iniciar com quatro aplicações uma vez por semana, depois realizar aplicações anuais).

Não foi realizado controle de exames laboratoriais devido à falta de disponibilidade do proprietário.

RETORNO 2 – 52 dias após início do tratamento (17/10/16)

Paciente retornou ao Hospital Veterinário para reavaliação e, neste dia, apresentou peso corpóreo de 15 kg. Proprietário relatou bom estado geral, polifagia, normodipsia, normoquesia e urina sem alterações nos demais aspectos. Relatou presença de alguns pedaços de ração não digerida ainda no meio das fezes, relatou melhora quanto à queda de pelos e negou demais alterações.

O tratamento estava sendo realizado adequadamente, conforme prescrito anteriormente, porém proprietário aumentou a pancreatina para duas colheres de sopa de pancreatina duas vezes ao dia, e manteve a doxiciclina conforme dose recomendada previamente.

No exame físico, constatou-se temperatura retal de 38.7°C, mucosas normocoradas, hidratação adequada, tempo de preenchimento capilar (TPC) inferior a dois segundos e linfonodos palpáveis não reativos. A auscultação cardiopulmonar e a palpação abdominal não apresentaram alterações, com frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto.

O paciente apresentou ganho de peso, estava hidratado e sem queda de pêlo (Figuras 4 e 5).



Figura 4 – Cão com insuficiência pancreática exócrina após 52 dias de tratamento, apresentando ganho de peso.

Fonte: Hovet Unisa, 2016



Figura 5- Cão com insuficiência pancreática exócrina após 52 dias de tratamento, apresentando ganho de peso e pelame com brilho.

Fonte: Hovet Unisa, 2016

Devido à dificuldade em comparecer nos retornos, por questões de distância e transporte, proprietário optou por dar continuidade ao tratamento em colega veterinário de sua região. Recomendou-se a manutenção do tratamento prescrito (pancreatina, cobalamina e doxiciclina) por período indicado inicialmente. Proprietário referiu melhora do quadro clínico e melhora na consistência das fezes (Figura 6).



Figura 6 : Fezes do paciente com insuficiência pancreática exócrina após 60 dias de tratamento.

Fonte: Proprietario do paciente, 2016

4. DISCUSSÃO

A insuficiência pancreática exócrina é a segunda doença do pâncreas exócrino mais frequente em cães, caracterizando-se pela ausência de secreção de enzimas pancreáticas no intestino delgado.⁽¹¹⁾ A literatura descreve que os animais mais acometidos são aqueles entre dois e cinco anos, sendo mais comum na raça Pastor Alemão. No presente relato, o paciente era um macho de dois anos de idade, sem raça definida, de porte médio, que apresentava polifagia, fezes volumosas e perda de peso progressiva. A raça do animal não condiz com a revisão de literatura, pois a maior predisposição para animais que apresentam essa doença são em cães da raça Pastor Alemão e descendentes, Collies e Chow-Chow. Em Pastor alemão, é considerada uma afecção de origem hereditária.⁽⁸⁾

As manifestações clínicas relatadas na literatura são fezes pastosas, volumosas e de coloração amarelada podendo conter pedaços de alimentos não digeridos, polifagia, coprofagia, emagrecimento progressivo e pelame seco e sem brilho⁽¹²⁾, o que condiz com a clínica do presente relato de caso.

Geralmente os cães com IPE, não apresentam alterações nos exames laboratoriais. O hemograma apresenta-se normal, função renal e função hepática preservadas.⁽¹²⁾ No entanto, o presente relato apresentou uma discreta anemia normocítica normocrômica (e a contagem de reticulócitos não foi realizada). Esta discreta anemia pode ser secundária à alteração hepática que o paciente também apresentou, pode ser devido à diminuição na eritropoiese ou secundária à mal absorção presente na IPE. As enzimas hepáticas que estão discretamente aumentadas podem estar diretamente relacionadas com a IPE, pois animais muito caquéticos, podem ocorrer mudanças sutis e não-específicas, devido à desnutrição, balanço negativo de nitrogênio e degradação do músculo do corpo. O diagnóstico da IPE baseia-se em uma anamnese bem feita, nas manifestações clínicas características e principalmente na detecção de valores baixos de TLI (imunorreatividade do tripsinogênio e tripsina), que comprovam a disfunção do pâncreas exócrino,⁽¹¹⁾ à semelhança com as alterações observadas do presente relato.

O tratamento descrito na literatura é a reposição de enzima pancreática chamada de pancreatina, sua administração é feita via oral, em forma de pó ou comprimido. Segundo a literatura, a formulação em pó é melhor devido sua concentração ser mais elevada. A dose inicial é uma colher (de sopa) para um cão de 20kg, com aumento progressivo de acordo com a necessidade. A pancreatina deve ser oferecida junto com o alimento duas vezes ao dia, e o tratamento é para o resto da vida. É importante realizar reposição de cobalamina (intramuscular) e antibioticoterapia para infecção bacteriana secundária para um melhor prognóstico. O tratamento instituído foi a administração via oral de pancreatina em pó com dose inicial de uma colher (de sopa) a cada 20kg, antibiótico devido à possível proliferação bacteriana, suplementação de ferro, pois o paciente apresentava discreta anemia, e administração de cobalamina intramuscular. Animais com IPE geralmente apresentam deficiência de cobalamina e a ausência de sua reposição influencia na resposta ao tratamento.⁽³⁾ É muito importante realizar a reposição enzimática pois ela é a base do tratamento, a pancreática auxilia na digestão de todo alimento ingerido pelo animal. O único efeito colateral relatado até o momento é estomatite associada à administração de pancreatina.⁽¹⁴⁾

Segundo a literatura, o prognóstico é bom em pacientes tratados, à semelhança do que ocorreu com o cão do presente relato, que encontra-se bem.^(13,14)

5. CONCLUSÃO

O presente relato e a revisão de literatura mostram que a insuficiência pancreática exócrina é uma doença de prognóstico bom, embora a deficiência de cobalamina esteja associada a prognóstico ruim. Portanto, é importante a realização do diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado representado pela administração de pancreatina em pó via oral junto com as refeições, dieta de alta digestibilidade e suplementação de vitaminas quando necessário. A colaboração do tutor é fundamental para a estabilidade do quadro clínico do animal. No presente estudo, pode-se observar que o tratamento padrão com pancreatina em pó junto com as refeições e

antibioticoterapia contra supercrescimento bacteriano promoveram ganho peso e significativa melhora das manifestações clínicas do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Kang JH, NA KJ, MO IP, Chang D, Yang MM. Juvenile diabetes mellitus accompanied by exocrine pancreatic insufficiency in a dog. *J Vet Med Sci.* 2008;70(12):361-763.
2. Batchelor DJ, Noble M, Taylor RH, Cripps PJ, German AJ. Prognostic Factors in Canine Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prolonged Survival is Likely if Clinical Remission is Achieved. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2007;21(1):54 - 60.
3. Clark LA, Cox ML. Current Status of Genetic Studies of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Dogs. *Topics In Companion Animal Medicine.* 2012;27(3):109 - 112.
4. German J. Exocrine Pancreatic Insufficiency in the Dog: Breed Associations, Nutritional Considerations, and Long-term Outcome. *Topics in Companion Animal Medicine.* 2012;27(3):104 - 108.
5. Westermarck E, Wiberg M. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: historical background, diagnosis, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine.* 2012;27(3):96 - 103.
6. Willians DA. Introduction: Exocrine Pancreatic Insufficiency and Pancreatitis. *Topics in Companion Animal Medicine.* 2012;27(3):95.
7. Wiberg ME, Saari AM, Westermarck E. Exocrine Pancreatic Atrophy in German Shepherd Dogs and Rough. *Vet Pathol.* 1999;36(6):530-41.
8. Silva RD. *Tratado de medicina interna de cães e gatos.* 1º Ed. São Paulo: Roca; 2014. 2464p.
9. Batchelor DJ, Noble PJM, Cripps PJ, Taylor RH, MCLean L, Leibl MA, et al. Breed associations for canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2007;21(2):207-14
10. Westermarck E, Saari SAM, Wiberh ME. Heritability of Exocrine Pancreatic Insufficiency in German Shepherd Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2010;24(2):450-2
11. Nelson RW, Couto CG. *MANUAL DE MEDICINA INTERNA DE PEQUENOS ANIMAIS.* 3º ed. São Paulo: Elsevier; 2006.1128p.
12. Willians DA. *Moléstias Pancreáticas Exócrinas - Tratado de Medicina*

- Interna Veterinária. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.2464p.
13. Watson PJ. Hepatobiliary and exocrine pancreatic disorders - Small Animal Internal Medicine. 5th ed. São Paulo: Elsevier; 2005.1473p.
 14. Silva D. Doenças do Pâncreas Exócrino - Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. 1st ed. São Paulo: Roca; 2014.2464p.
 15. Mansifield CS, Jones BR. Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. Australian Veterinary Journal. 2000;78(6):416-22.
 16. Mansifield CS, Anderson GA, O`Hara AJ. Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: assessing specificity. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 2012; 24(2):312-8
 17. Mas A, Noble PJM, Cripps PJ, Batchelor DJ, Graham P, German AJ. A blinded randomised controlled trial to determine the effect of enteric coating on enzyme treatment for canine exocrine pancreatic efficiency. BMC Veterinary Research. 2012;28(8):127
 18. Spillmann T, Wittker A, Teigelkamp S, Eim C, Burkhardt E, Eigenbrodt E, et al. An immunoassay for canine pancreatic elastase 1 as an indicator for exocrine pancreatic insufficiency in dogs. J Vet Diagn Invest. 2001;13(6):468-74.
 19. Suzuki A, Mizumoto A, Rerkinimitr MGS, Dimagno EP. Effect of Bacterial or Porcine Lipase With Low- or High-Fat Diets on Nutrient Absorption in Pancreatic-Insufficient Dogs. Gastroenterology. 1999;116(2):431-7.
 20. Suzuki A, Mizumoto A, Sarr G, Dimagno EP. Bacterial Lipase and High-Fat Diets in Canine Exocrine Pancreatic Insufficiency: A New Therapy of Steatorrhea? Gastroenterology Research Unit. 1997; 112(6):2048-55.
 21. Meyer H, Gu YG, Jehn D, Doty JE. Factors that Affect the Performance of Lipase on Fat Digestion and Absorption in a Canine Model of Pancreatic Insufficiency. Journal of Neuroendocrine Tumors and Pancreatic Diseases and Sciences. 1994;613 - 623.
 22. Westermarck E, Myllys V, Matti A. Effect of Treatment on the Jejunal and Colonic Bacterial Flora of Dogs with Exocrine Pancreatic Insufficiency. Journal of Neuroendocrine Tumors and Pancreatic Diseases and Sciences.

1993;8(5):559-62.