

INSULINOMA POR TUMOR NEUROENDÓCRINO NO PÂNCREAS (TNE-P) EM CÃES

Data de aceite: 01/09/2023

Stéffani Beatriz Costa Pinheiro

Aluna do Curso de Medicina Veterinária

Alexandra Ariadine Bittencourt Gonçalves

Professora e Doutora do Curso de Medicina Veterinária

RESUMO: Esse artigo tem como finalidade analisar as publicações mais recentes sobre o tumor neuroendócrino do tipo insulinoma em cães. Analisar as condições discutidas no meio acadêmico sobre o diagnóstico e o tratamento para o insulinoma em cães. Para essa pesquisa foi feito um levantamento em plataformas digitais de artigos, dissertações, teses e livros técnicos que abordam o tema proposto por meio dos descritores “tumor neuroendócrino” e “cães”. Os documentos retornados foram lidos e discutidos, ao longo desta pesquisa. Os resultados encontrados apontam que ainda são escassas as pesquisas sobre insulinoma em cães. No entanto, o material disponível faz importante apontamentos sobre o diagnóstico e procedimentos para tratamento. A maior deficiência encontrada está relacionada à prevalência da doença. A partir desta breve revisão bibliográfica, constata-se que para

os avanços dos estudos sobre insulinoma em cães é preciso o desenvolvimento de pesquisas que apontem com mais precisão a prevalência da doença.

PALAVRAS-CHAVE: insulinoma; cães; tumor neuroendócrino.

INSULINOMA BY NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE PANCREAS (NET-P) IN DOGS

ABSTRACT: This article aims to analyze the most recent publications on neuroendocrine tumor insulinoma in dogs. To analyze the conditions discussed in academia about the diagnosis and treatment of insulinoma in dogs. For this research, a survey was carried out on digital platforms where was lifted articles, dissertations, theses and technical books that address the proposed theme through the descriptors “neuroendocrine tumor” and “dogs”. The returned documents were read and discussed throughout this research. The finds indicate that research on insulinoma in dogs is still scarce. However, the available material makes important notes on diagnosis and treatment procedures. The greatest deficiency found is related to the prevalence of the disease. From this brief bibliographical review, it appears that for the

advances in studies on insulinoma in dogs, it is necessary to develop research that more precisely points to the prevalence of the disease.

KEYWORDS: insulinoma; dogs; neuroendocrine tumor.

INTRODUÇÃO

Como o próprio nome sugere, o tumor neuroendócrino (TNE) é um tipo de neoplasia maligna que envolve dois sistemas, isto é, o sistema nervoso e o sistema endócrino (YOUNES & BADRA, 2009), sabendo que o tumor neuroendócrino é retido em vários órgãos, mas sendo o órgão principal dessa revisão o pâncreas. Embora seja de baixa prevalência, os TNEs podem ocorrer em diferentes partes do organismo e não são fáceis de serem diagnosticados. Além disto, a variabilidade nos mecanismos de mutação dos tumores representa um desafio tanto para o diagnóstico como para as formas de tratamento (ARAÚJO, et al., 2012).

Esses tumores, quando não têm crescimento progressivo e são bem diferenciados, costumam ter baixo potencial de malignidade. Podem se assemelhar muito em exames de imagem e avaliação imuno-histoquímica (IHQ), tornando o diagnóstico desafiador, especialmente em lesões pequenas. Por se tratar de tumores em células endócrinas, os TNEs podem ser classificados em não-funcionantes, sendo assim, aqueles que não produzem hormônio, e funcionantes, quando há produção de hormônios. Em geral, os não-funcionantes são benignos e assintomáticos, já os funcionantes são aqueles em que há a produção de hormônio como insulina, glucagon, serotonina, somatostatina, gastrina etc. Isso pode levar a vários sintomas (FERNANDES, 2022).

Os sintomas e sinais do TNE tendem a se apresentar quando a neoplasia é agressiva e funcionante. Dentre os principais sintomas, verificam-se: diarreia, pressão alta, ansiedade, dor abdominal, suor excessivo inchaço no corpo, perda de peso etc (FAUSTO & KHOUR, 2021).

O diagnóstico por meio de exame de imagens, bem como a classificação do tumor por meio de histopatologia são fundamentais para o início do tratamento. No entanto, essa neoplasia, muitas vezes, é identificada a partir de exames de rotina ou queixas específicas do tutor (PAREJA, et al., 2021).

PÂNCREAS

O pâncreas que é o órgão principal desse estudo, é uma glândula que exerce duas funções, uma endócrina e outra exócrina. No primeiro caso, sua função é produzir hormônios que são lançados na corrente sanguínea, no segundo caso, ou seja, em sua função exócrina, produz o suco pancreático que é lançado no duodeno. A parte exócrina corresponde a cerca de 95% do pâncreas e é nessa parte que ocorre a sintetização das enzimas digestivas. Na parte endócrina encontram-se as *Ilhotas de Langerhans*, um

aglomerado de células responsáveis pela produção de insulina e glucagon, elementos de suma importância na metabolização dos açúcares, outros hormônios que também são encontrados como somatostatina e polipeptídicos pancreáticos (MONTENEGRO & FERNANDES, 2016).

Em cães os estudos que demonstram a prevalência desse tipo de tumor, ainda não dispõem de números estatísticos tão seguros como no caso dos humanos, no geral. O diagnóstico, na maior parte das vezes, é baseado nas características histológicas e imuno-histoquímicas, sendo esse tipo de neoplasia, apesar da sua raridade, quando ocorre em cães, quase sempre diagnosticado no fígado, no pâncreas no pulmão e no intestino do animal (ARAÚJO et al. 2020).

Quando os tumores são diagnosticados no pâncreas, em geral, são observadas massas pancreáticas que comprimem o tecido não afetado do órgão (ABREU, 2019). Nas ocorrências detectadas, Peres e Arias (2018) mencionam o insulinoma como um tumor maligno originário das células β -pancreáticas. De acordo com os autores, esse é o tumor neuroendócrino pancreático mais comum em cães.

SINAIS CLÍNICAS

Os sinais clínicos do TNE-P podem variar como, hipoglicemia que por esse fator por ocorrer tonturas, suor, tremedeiras, muita fome, pode causar falta de concentração, além disso o indivíduo pode ter muita sede por conta da hiperglicemia, frequência de urina e diarreia. Outros sintomas por conta de úlceras estomacais, que vão suceder azia, indigestão e uma dor no peito ou no abdômen, perdas de peso sem motivos, manchas vermelhas, icterícia e diabetes etc (SANTOS, 2011).

INSULINOMA

Neste trabalho, focaremos no insulinoma (Figura 2), uma neoplasia que é, na maioria das vezes (95%), maligna, sendo muito incomum nos cães. Ela também afeta as células responsáveis pela produção de insulina, no pâncreas, localizadas nas ilhotas, chamadas células β (beta) (Figura 1). Essa condição resulta em hiperinsulinismo e, como consequência, hipoglicemia (GABRIEL, 2019).

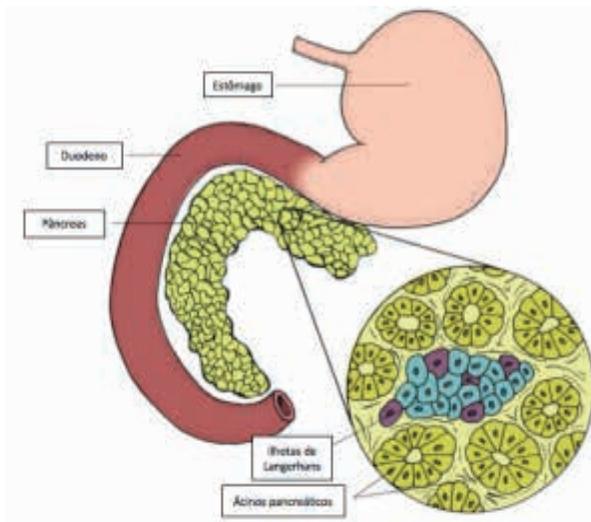


Figura 1- Pâncreas

Fonte: (GABRIEL 2019)

Ocorrem em cães com raças de médio e grande porte, além disso, com incidências nos pastores alemães, setter irlandeses, boxers, golden retrievers, labradores, entre outros de raça e em cães sem raça indefinida. Isso acontece na maioria dos casos entre 8 e 10 anos de idade e isso não tem predisposição sexual. Os sintomas relacionados a essa neoplasia, em animais, podem apresentar-se como cansaço excessivo e prostração (MORAIS, 2021). Além desses sintomas, Santos (2011) acrescenta a presença de hormônios antagonistas da insulina sendo ele o próprio glucagon.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do insulinoma dependem muito dos sinais clínicos, dos exames laboratoriais e dos exames de imagem. É possível que seja identificada a presença de tumor pancreático ou a confirmação de metástase pelo exame de ultrassonografia, radiografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada que mostra visivelmente o local da lesão pancreática, como na (Figura 3 e 4) e etc. O diagnóstico definitivo, no entanto, se dá pelo exame histopatológico (BECKER, 2004).

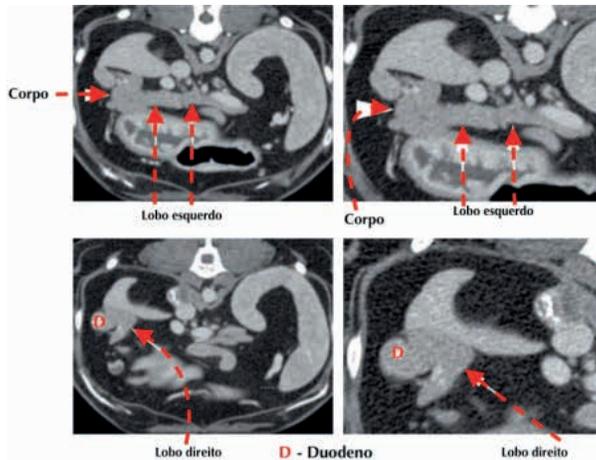


Figura 3 – Tomografia Computadorizada (TC) de pâncreas canino normal.

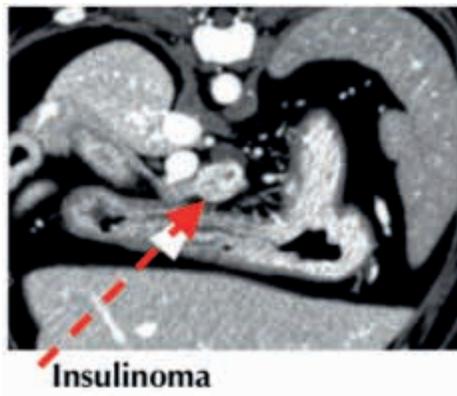


Figura 4 – TC com contraste de pâncreas maligno com insulinoma.

Fonte: (GABRIEL, 2019).

TRATAMENTO

O tratamento desses pacientes com essa neoplasia pode ser cirúrgico e/ou médico, vai depender do seu caso e em estabilizar em primeiro lugar o quadro do animal e a hipoglicemia dele. Quando se trata de um quadro recidivo e metastático, o prognóstico pode ser desfavorável e o tempo de sobrevivência vai variar em conformidade com efeitos sistêmicos causados por fatores como hipoglicemia, tamanho do tumor e o nível do comprometimento do pâncreas (MORAIS, 2021).

Como na (Figura 2) por exemplo, mostra uma peça histopatológica, um tipo de forma de tratamento cirúrgico de forma mais detalhadas. Na imagem (A) aparece um fragmento do pâncreas e do duodeno, incluindo o nódulo pancreático nela (asterisco) manifesta a remoção do tecido cirúrgico. Já na imagem (B) cortes transversais são ordenados pelo duodeno com implantação neoplásica em serosa e muscular (seta), nódulo pancreático

(asterisco). Na imagem (C) mostra a visão mais perto dos três seguimentos da imagem anterior (B), enfatizando as áreas de absorção neoplásica da parede do duodeno as (setas) proveniente do nódulo pancreático e os (asterisco preto) mostra o envolvimento com o pâncreas normal (asterisco branco) (PADOVANI et al. 2017).



Figura 2- Insulinoma

Fonte: (PADOVANI et al. 2017).

MATERIAIS E MÉTODOS

Ao organizar o método para a elaboração deste artigo, foram levados em consideração quatro aspectos: a natureza da pesquisa, a forma de abordagem dos objetivos, a importância do tema e os procedimentos metodológicos para o levantamento dos dados.

Quanto à natureza, consiste em um levantamento da literatura acerca do assunto. Esse tipo de pesquisa visa refinar um conhecimento já existente, e tem como horizonte uma aplicação ampla. Aqui, o que propomos é revisar a literatura referente a tumores neuroendócrinos com a finalidade de articular conhecimentos que possibilitem uma melhor interpretação desta neoplasia, bem como compreender os procedimentos mais eficazes para diagnóstico e tratamento da doença, além da ocorrência nos animais (PRODANOV, 2013).

De acordo com essa orientação, nesse trabalho a amostra analisada consiste em dados bibliográficos levantados em plataformas digitais e livros. Por fim, quanto ao procedimento dito como Gil (2002), para o levantamento dos dados, foi feita uma pesquisa no ambiente online do *Google Acadêmico*, por meio da inserção de descritores relacionados ao tema. Para isso, foram cruzados descritores como “tumor neuroendócrino + “cães”; e as variantes destes descritores como “tumores neuroendócrinos” + “cães”. Para delimitar a

amostra, foi estipulado um recorte temporal desde 2017 até a atualidade, exigindo que os descritores ocorressem como assunto principal do tema pesquisado.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Como demonstram Montenegro Chaves e Fernandes (2016), as Ilhotas de Langerhans localizam-se no pâncreas, no entorno do ducto pancreático e, nessas ilhotas, estão presentes células do tipo alfa e beta. (Figura 2). O insulinoma é uma neoplasia que afeta essas células beta das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina (YOUNES, 2009). Logo, a neoplasia provoca uma super produção de insulina, o que resulta em hipoglicemia (MORAIS et al. 2021).

A literatura revela que estudos sobre essa neoplasia ainda são recentes, datando de 2005 a constatação do primeiro tumor dessa natureza, em animais. E, embora os tumores neuroendócrinos sejam mais comuns no trato gastrointestinal e pulmonar, cerca de 7% das ocorrências são registradas para o pâncreas (ABREU, 2019).

De acordo com as pesquisas mais recentes, ainda não há uma quantidade expressiva de estudos que demonstre a prevalência do insulinoma em cães, contudo, revelam que esse tumor neuroendócrino, quase sempre, é maligno e que a eficácia do tratamento está relacionada à rapidez com que se começa o tratamento, logo após o diagnóstico (PADOVANI, 2017). Do mesmo modo, a literatura revela que não há distinção de sexo quanto à prevalência da doença. Sendo assim, a prevalência dessa neoplasia pouco difere de uma raça para outra (TEIXEIRA, 2011). A única distinção é com relação à idade e porte, na literatura não apontam tanto uma separação de dados sobre maiores informações em específico da doença. E de modo geral, apontam que ocorrem mais em cães com idade entre 8 e 10 anos, e de porte médio e grande (GABRIEL, 2019).

Também são mencionadas prevalências de 1:10000 (um em cada 10000 mil cães) (PAREJA et al, 2021). Outros autores mencionam que, em geral, entre 30 e 45% dos tumores neuroendócrinos do pâncreas são insulinoma, em segundo lugar, estão os tumores do tipo gastrinoma (16- 30%) (FERNANDES, 2022). Mesmo assim, é apontado como o tumor pancreático mais recorrentes em cães e, dentre as dificuldades associada ao diagnóstico a partir de um exame clínico está o fato de cães se adaptarem a baixas concentrações de glicose PERES e ARIAS, 2018).

Ainda de acordo com Abreu (2019), nem sempre os tumores neuroendócrinos localizados no pâncreas são malignos. Em muitos casos, são “Não funcionantes”. Nesse caso, são localizados na “cabeça do pâncreas” e podem causar desconfortos como dores abdominais.

Com relação ao método de localização do tumor neuroendócrino de pâncreas, Araujo, Pantaroto e Oliveira (2012) afirmam que em alguns casos raros desses tumores, os métodos usuais, como a ultrassonografia endoscópica, nem sempre são totalmente

eficientes, “sendo indicada a angiografia seletiva com coleta setorizada de amostras sanguíneas, com ou sem estímulos específicos”. Como o insulinoma provoca uma super produção de insulina, uma das formas para a constatação da doença é a aferição dos níveis glicêmicos. Em cães, esses níveis devem constar entre 5,0 a 32,0 μ U/mL. Valores acima dessa referência é um indicativo da presença dessa neoplasia (MORAIS, et al. 2021). Além disto, Gabriel (2019) menciona histopatologia com coloração imuno-histoquímica da massa como forma de diagnóstico definitivo.

Com relação ao comportamento do insulinoma, a literatura revisada demonstra que esse tumor é altamente metastático, especialmente para órgãos como o fígado e os gânglios linfáticos (GABRIEL, 2019). Embora os números ainda sejam imprecisos, suspeita-se que mais de 50% dos tumores neuroendócrinos do tipo insulinoma, quando são diagnosticados e removidos, já estão em fase metastática (PERES e ARIAS, 2018).

Quanto ao tratamento, Gabriel (2019) menciona que a base é a extirpação cirúrgica, conquanto, outros procedimentos possam ser adotados como meios paliativos, por meio da administração tramadol, 100 mg a cada 8 horas (PADOVANI et al. 2017). Também é mencionada a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce (PAREJA, et al. 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Com relação ao diagnóstico, percebe-se que, em geral, ocorrem através de exames de rotina, e, na maioria das vezes, em um momento em que o tumor já está em fase metástase. Além de exames para a aferição de insulina (hormônio afetado por tumores do tipo insulinoma), é mencionada, consensualmente, a importância dos exames de imagens.

O tratamento mencionado ocorre de duas formas: com a finalidade de eliminar o tumor e com a finalidade paliativa. No primeiro caso, a intervenção cirúrgica é o procedimento mencionado. No segundo caso, é mencionado o uso de analgésico para alívio da dor visceral.

Conclui-se, portanto, que os estudos sobre o insulinoma em cães é um tema que ainda demanda maiores investigações para que os diagnósticos possam ser feitos com maior acurácia e de forma precoce. Acredita-se que a falta de dados nessa área se dá pelo fato de pouco investimento do proprietário na saúde do animal (pouca frequência em exames de rotina), sendo que as pessoas não desconfiam disso, não fazem pesquisas sobre, e até mesmo pela falta de recursos para um tratamento mais adequado.

REFERÊNCIAS

ABREU, R. S. **Neoplasias em novos animais de companhia**. 2019. 130p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade de Lisboa. Lisboa, 2019. Disponível em: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/19016/1/Neoplasias%20em%20novos%20animais%20de%20companhia.pdf>. Acesso em 01 out.2019.

ARAÚJO, N. A.; PANTAROTO, A.; OLIVEIRA, C. T. Tumores neuroendócrinos: revisão de literatura. **Perspectivas médicas**, v. 23, n. 1, p. 35-41, 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2432/243225435007.pdf>. Acesso em: 25 out. 2022.

BECKER, Celso Gonçalves et al. Adenoma da orelha média: relato de caso. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, p. 551-554, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/rboto/a/3yDJcHnt9ysLWgMjSDYL7Lr/abstract/?lang=pt>. Acesso em 06 nov. 2022.

COSTA, Maria Andrade Ferreira da. **Derrame pericárdico em cães e gatos**. 2017. 210 f. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária. Disponível em: <https://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/14540>. Acesso em 26 set. 2022.

FAUSTO, T. T. A.; KHOUR, N. A. Tumor neuroendócrino gástrico: relato de caso e revisão de literatura. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 45, p. 58-65, 2021. Disponível em: <https://rbps.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/3550>. Acesso em: 25 out. 2022.

FERNANDES, J. P. S. **Tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas**. 52f. 2022. Dissertação (Mestrado em Medicina). Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/102344/1/TESE%20JOS%c3%89%20FERNANDES.pdf>. Acesso em: 25 out, 2022.

GABRIEL, M. F. S. M. 74f. 2019. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia. Lisboa, 2019. Disponível em: https://recil.ensinulusofona.pt/bitstream/10437/9521/1/Marta%20Gabriel_disserta%C3%A7%C3%A3o.pdf. Acesso em: 20 de nov. 2022.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2002.

MONTENEGRO JR. ; R. ; CHAVES, M. ; FERNANDES, V. Fisiologia pancreática: pâncreas endócrino. In: ORIÁ, R. B. ; BRITO, G. A. C. (Org.). **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Blucher, 2016

MORAIS, Beatriz et al. Insulinoma em cão: relato de caso. **Enc. biosfera**, v. 18, n. 37, p. 577- 583. 2021. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2021C/insulinoma.pdf>. Acesso em: 28 out. 2022.

PADOVANI, L. et al. Insulinoma canino: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 69, n. 06, p. 1466-1472, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9421>. Acesso em 15 nov. 2022.

PAREJA, Helen Brambila Jorge et al.. Tumor neuroendócrino de pâncreas: relato de caso. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v.7, n.8, p. 77555-77563 ago. 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/33964>. Acesso em: 06 nov. 2022.

PERES, Cinthia; ARIAS, Mônica Vicky Bahr. Manifestações neurológicas causadas por doenças sistêmicas em cães e gatos. **Medvep-Revista Científica de Medicina Veterinária-Pequenos Animais e Animais de Estimação**, n. 48, v. 2, p. 87-102, 2018. Disponível em: <https://medvep.com.br/manifestacoes-neurologicas-causadas-por-doencas-sistemicas-em-caes-e-gatos/>. Acesso em 26 set. 2022.

PRODANOV, C. C. FREITAS, E.C. **Metodologia do trabalho científico**: métodos e técnicas da pesquisa. (ed. 2), Novo Hamburgo: FEEVALE, 2013.

SANTOS, Ana Paula. Tumores neuroendócrinos: requisitos mínimos para o diagnóstico clínico. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, n. 16, p. 28-34, 2011. Disponível em: <http://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/103>. Acesso em 28 out. 2022.

TEIXEIRA, Liége. **Diagnóstico citológico de neoplasias hepatobiliares em cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV-UFRGS) no período de 2005 a 2010**. 2011. 70f. Monografia (graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Rio Grande do sul. Faculdade de Veterinária. Curso de Medicina Veterinária. Porto Alegre- RS. 2011. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/38713>. Acesso em: 01 out. 2022.

YOUNES, Riad N.; BADRA, Cristina. Os Tumores Neuroendócrinos (Carcinoides): Aspectos Gerais. **Prática Hospitalar**, n. 63 • Mai-Jun, 2009. Disponível em: <http://www.doencasdofigado.com.br/tumores%20neuroendocrinos-%20carcinoides.pdf>. Acesso em 10 set. 2022.