



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
DISSERTAÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR DO CICLO DE ESTUDOS**

**TUMOR DE CÉLULAS-BETA PANCREÁTICAS DO FURÃO  
COMUM (*MUSTELA PUTORIUS FURO*): ETIOPATOGENIA,  
EPIDEMIOLOGIA, QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO,  
TRATAMENTOS E PROGNÓSTICOS**

Maximilien Jean-Paul Alain Marie Zaniol



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
DISSERTAÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR DO CICLO DE ESTUDOS**

**TUMOR DE CÉLULAS-BETA PANCREÁTICAS DO FURÃO  
COMUM (*MUSTELA PUTORIUS FURO*): ETIOPATOGENIA,  
EPIDEMIOLOGIA, QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO,  
TRATAMENTOS E PROGNÓSTICOS**

Maximilien Jean-Paul Alain Marie Zaniol

Constituição do Júri  
*Doutor Sérgio Sousa*  
*Doutora Fernanda Seixas Travassos*  
*Doutora Myriam Kanoun-Boulé*

Trabalho realizado sob a orientação do/a(s)  
Professor/a(s)  
*Doutora Myriam Kanoun-Boulé*  
*Mestre Teresa Teigão*



## Agradecimentos

Je souhaite dédier ces quelques lignes à celles et ceux qui ont marqué ces années et rendu cette aventure possible.

À **ma famille**, et tout particulièrement à mes parents, qui m'ont soutenu dans ce projet un peu fou de partir étudier à l'étranger. Merci pour votre confiance indéfectible, votre présence constante et votre amour inconditionnel.

Au **Salon de l'Agriculture**, pour les fous rires, les moments partagés, et ces soirées inoubliables au coin du feu.

À la **Panettone/10**, pour avoir accueilli mes expériences culinaires, pour ces innombrables éclats de rire et ces six années de complicité.

À ma **famille de praxe**, pour avoir été bien plus qu'une simple tradition portugaise.

À la **Meudon Squad**, pour avoir été là à chaque retour à la maison, pour ces moments de réconfort et de retrouvailles.

Au **Trivial pour Cuite**, pour votre fidélité depuis si longtemps — et pour continuer à être là.

À **Ptit Choux**, pour avoir illuminé la fin de mon parcours scolaire et m'avoir donné un nouveau projet de vie.

Et à toi, **Happy**, sans qui je n'aurais probablement pas accompli tout cela.

Merci.

## Índice geral

Índice de figuras e tabelas

Índice de abreviaturas

Resumo

- 1. INTRODUÇÃO**
- 2. REVISÃO ANATOMOHISTOFISIOLOGICA DO PÂNCREAS DO FURÃO E DA INSULINA**
  - 2.1. POSIÇÃO ANATÓMICA
  - 2.2. HISTOLOGIA
  - 2.3. FISIOLOGIA
  - 2.4. METODOLOGIA DE COLETA DE SANGUE
  - 2.5. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO
- 3. EPIDEMIOLOGIA**
  - 3.1. PREVALÊNCIA
  - 3.2. SEXO
  - 3.3. IDADE
  - 3.4. ALIMENTAÇÃO
  - 3.5. POTENCIAL METASTÁTICO
- 4. QUADRO CLÍNICO**
  - 4.1. HISTÓRIA
  - 4.2. SINAIS CLÍNICOS
  - 4.3. EXAME COMPLEMENTARES
    - 4.3.1. **Bioquímica**
    - 4.3.2. **Hemograma e urinanálise**
    - 4.3.3. **Ecografia**
    - 4.3.4. **Radiografia**
    - 4.3.5. **Imagem por Resonância Magnética (IRM)**
    - 4.3.6. **Tomografia Axial Computorizada (TAC)**
    - 4.3.7. **Cintigrafia com Análogos de Recetores da Somatostatina**
  - 4.4. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS
  - 4.5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
    - 4.5.1. **Relação glicose/insulina**
    - 4.5.2. **Biópsia e Estudo Histopatológico**
- 5. TRATAMENTO**
  - 5.1. GESTÃO DE CRISE DE HIPOGLICEMIA
  - 5.2. CIRURGIA
    - 5.2.1. **Preparação pré-operatória**
    - 5.2.2. **Abordagem cirúrgica**
    - 5.2.3. **Escolha da técnica cirúrgica**
      - 5.2.3.1. Nodulectomia
      - 5.2.3.2. Pancreatectomia parcial
    - 5.2.4. **Enceramento**

- 5.2.5. **Complicações pós-operatória**
- 5.3. MANEIO NUTRICIONAL
  - 5.3.1. **Nutrição pós-operatória**
  - 5.3.2. **Nutrição Diária**
- 5.4. FARMACOLÓGICO
- 5.5. CONTROLO
- 5.6. PROGNÓSTICO E COMPARAÇÃO DE CADA TRATAMENTO CONJUNTO OU SEPARADO
- 6. CONCLUSÃO**

Referências bibliográficas

## Índice de figuras e tabelas

**Figura 1:** Vísceras abdominais, intestino deslocado, adaptado de Fox, J. G., & Marini, R. P. (2014). Biology and Diseases of the Ferret. Dans Wiley eBooks. <https://doi.org/10.1002/9781118782699>

**Figura 2:** Pâncreas felino em H&E 1.000×, adaptado de A. M., and MacNeill, A. L. (2016). Small Animal Cytologic Diagnosis. CRC Press is. Chapter 10

**Figura 3:** Esquema da punção venosa da veia cava craniana em furão; adaptado de Fox, J. G., Marini, R. P. (2014). Biology and Diseases of the Ferret. Dans Wiley eBooks. <https://doi.org/10.1002/9781118782699>

**Figura 4:** Tumor de células beta pancreática num Akita de 10 anos; adaptado de Slatter, D. H. (1985). Textbook of Small Animal Surgery.

**Figura 5:** Tumor de células beta pancreáticas no interior do pâncreas; adaptado de Bennett, R. A., and Pye, G. W. (2022). Surgery of Exotic Animals. John Wiley and Sons.

**Figura 6:** Neoplasias de células das ilhotas não encapsuladas; adaptado de Fox, J. G., Marini, R. P. (2014). Biology and Diseases of the Ferret. Dans Wiley eBooks. <https://doi.org/10.1002/9781118782699>

**Tabela 1:** Lista dos diagnósticos diferenciais do insulinoma

## Índice de abreviaturas

IV – Intravenoso

BARF - Biologically Appropriate Raw Food

SC – Subcutaneous

PBGM - Portable Blood GlucoMeters

α - Alpha

β - Beta

δ - Delta

GLUT-4 - Transportador de glicose 4

G - Gauge

CRI - Constant Rate Infusion

ECG - ElectroCardioGram

## TUMOR DE CÉLULAS-BETA PANCREÁTICAS DO FURÃO COMUM (*MUSTELA PUTORIUS FURO*): ETIOPATOGENIA, EPIDEMIOLOGIA, QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTOS E PROGNÓSTICOS

Maximilien Zaniol<sup>a</sup>, Teresa Maria Teigão<sup>a</sup>, Myriam Kanoun-Boulé<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (maximilien.zj@hotmail.com)

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (myriam.boule@euvg.pt)

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (teteigao@euvg.pt)

## Resumo

O furão doméstico (*Mustela putorius furo*) é um animal de companhia utilizado para fins recreativos e para a caça. Entre as diversas patologias que podem afetar os furões, as neoplasias das células beta do pâncreas exócrino, mais comumente designadas por insulinomas, representam entre 20% e 25% dos tumores diagnosticados nesta espécie. Este tumor está associado a uma hipersecreção de insulina, provocando hipoglicemia, frequentemente indicativa da doença.

O diagnóstico é realizado através da hemoanálise da glicose e da insulina, bem como por diferentes métodos de imagem, com acessibilidade variável, como a ecografia, a tomografia axial computadorizada (TAC) ou a cintigrafia dos receptores de somatostatina. No entanto, apenas o estudo histopatológico do tumor permite um diagnóstico definitivo. O tratamento do insulinoma inicia-se com a estabilização do animal e da sua crise hipoglicêmica, utilizando um bólus de dextrose, diazóxido e prednisolona, acompanhado de um controle contínuo da glicemia. Posteriormente, a gestão da massa tumoral pode ser feita através de cirurgia, complementada por um tratamento médico de longo prazo, baseado em prednisolona e diazóxido. Este tratamento médico é aplicado independentemente da realização da cirurgia. Com um tratamento cirúrgico e médico adequado, é possível alcançar uma sobrevivência que, em alguns casos, pode atingir até dois anos.

**Palavras-chave:** Diagnosticos, Furão, Insulinoma, Prognosticos, Tratamentos

## Abstract

The domestic ferret (*Mustela putorius furo*) is a companion animal used for recreational purposes and hunting. Among the various pathologies that can affect ferrets, beta-cell neoplasms of the exocrine pancreas, more commonly known as insulinomas, represent between 20% and 25% of the tumors diagnosed in this species. This tumor is associated with excessive insulin secretion, leading to hypoglycemia, which is often indicative of the disease.

Diagnosis is carried out through blood analysis of glucose and insulin levels, as well as various imaging techniques with varying accessibility, such as ultrasound, computed axial tomography (CT scan), or somatostatin receptor scintigraphy. However, only histopathological examination of the tumor can provide a definitive diagnosis. Treatment of insulinoma begins with stabilizing the animal and addressing its hypoglycemic crisis, using a dextrose bolus, diazoxide, and prednisolone, along with continuous blood glucose monitoring. Subsequently, tumor mass management may involve surgery, complemented by long-term medical treatment based on prednisolone and diazoxide. This medical treatment is applied regardless of whether surgery is performed. With appropriate surgical and medical treatment, survival can, in some cases, reach up to two years.

**Keywords:** Diagnosis, Ferret, Insulinoma, Prognosis, Treatment

## 1. INTRODUÇÃO

O furão comum (*Mustela putorius furo*) é um mamífero pertencente à família Mustelidae, do género *Mustela*, com origem europeia, domesticado para fins recreativos e para a caça. Embora a sua domesticação seja muito antiga, com a sua primeira descrição como animal domesticado datando de sete anos antes de Cristo, na obra *Geografia* de Estrabão (Koelsch, 2015), o estudo do seu organismo só foi realmente promovido em 1911, num estudo sobre a Embriologia do Furão (Yeates 1911).

Devido a características singulares que aproximam o furão do ser humano entre o organismo do furão e o do ser humano, sua capacidade de alcançar a maturidade sexual rapidamente e de fácil manutenção, o furão foi amplamente utilizado na pesquisa biomédica durante o século XX. Como resultado, patologias comuns aos humanos e outras específicas da espécie foram rapidamente identificadas e tratadas com o objetivo de promover a saúde humana (Prمود et al., 2024). Estas pesquisas permitiram, portanto, uma melhor compreensão da fisiologia e das particularidades deste animal, levando a uma evolução nos cuidados de saúde que lhes são prestados.

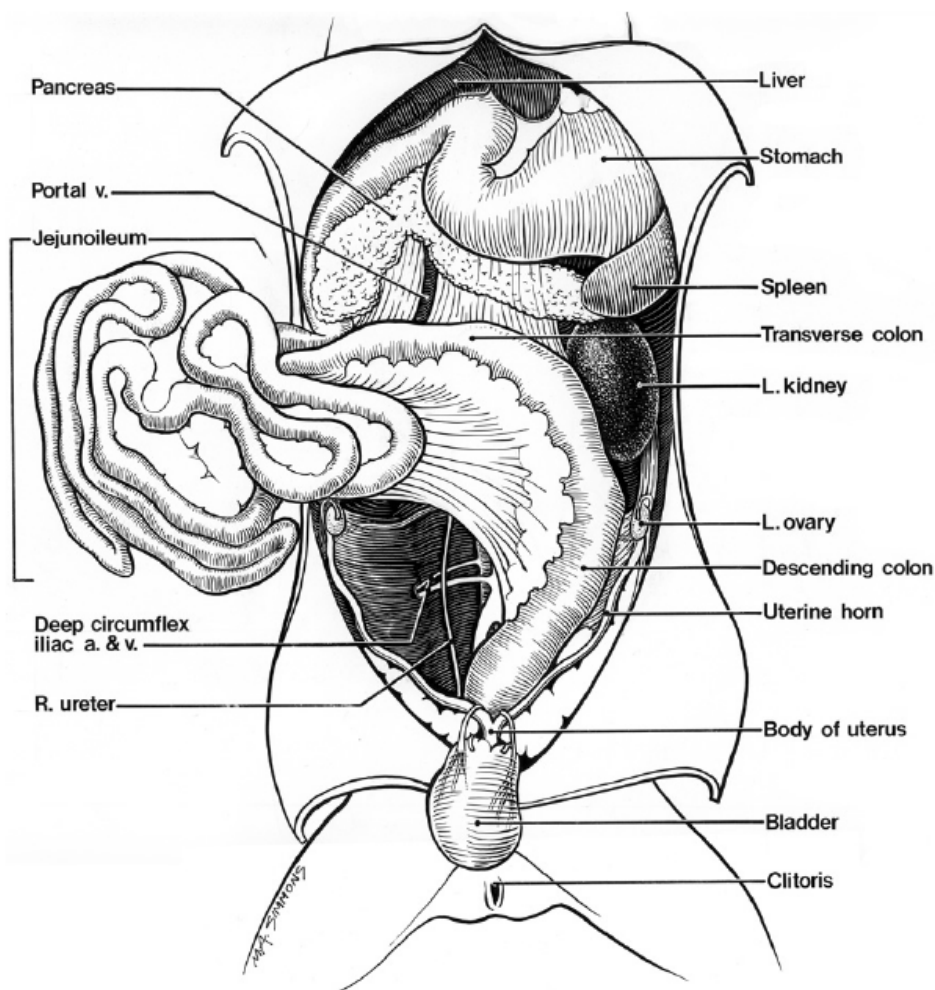
Entre estas patologias, destacam-se as neoplasias do pâncreas endócrino, mais comumente chamadas de insulinomas, que representam de 20 a 25% dos tumores diagnosticados em furões (Quesenberry et al., 2020). Esta patologia neuroendócrina, caracterizada pela secreção descontrolada de insulina, pode ser diagnosticada e tratada de forma paliativa de diversas maneiras, tanto através de métodos médicos como cirúrgicos. O objetivo desta revisão é apresentar um levantamento bibliográfico composto pelos artigos mais recentes, publicados sobre o tema, para melhor caracterizar as manifestações clínicas, tratamentos e prognóstico descritos na literatura veterinária.

## 2. REVISÃO ANATOMOHISTOFISIOLOGICA DO PÂNCREAS DO FURÃO E DA INSULINA

### 2.1. POSIÇÃO ANATÓMICA

O pâncreas é um órgão de cor rosada a vermelha, com peso entre 35 a 59 g em furões com peso médio entre 800 e 1150g (O'Malley, 2005), de formato alongado em "V", composto por dois lobos denominados "Direito" e "Esquerdo", sendo o lobo direito mais longo que o esquerdo (Fox and Marini, 2014), ligados entre si pelo "corpo", localizado próximo ao piloro (Bakthavatchalu et al., 2016). Os ductos pancreáticos abrem-se na papila duodenal maior, 2,8 cm caudalmente à flexura duodenal cranial (Fox and Marini, 2014). Cada lobo é irrigado por uma artéria pancreática classificada como cranial e caudal, além do ramo pancreático da artéria esplénica. Da mesma forma, o sistema linfático

associado a este órgão faz a conexão entre a drenagem pancreática e os linfonodos duodenais (Bakthavatchalu et al., 2016).



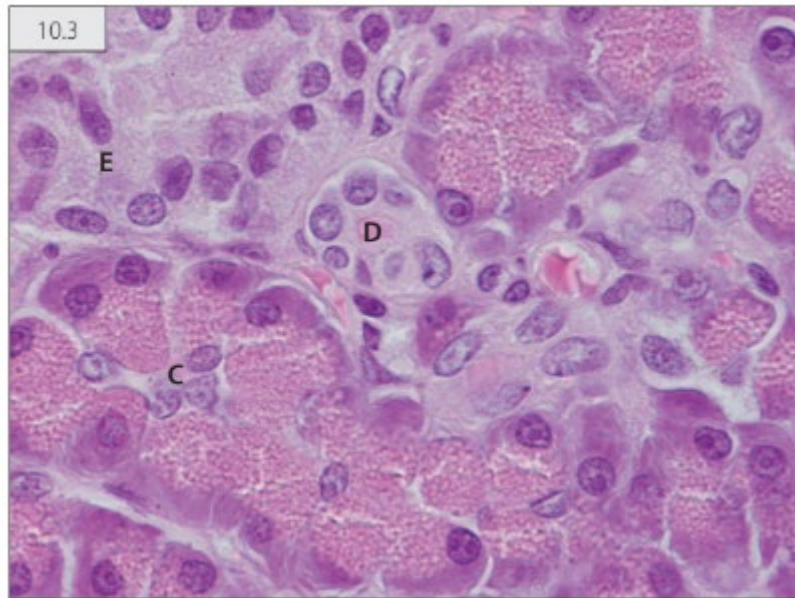
**Figura 1:** Vísceras abdominais, intestino deslocado (adaptado de Fox and Marini, 2014)

## 2.2. HISTOLOGIA

O pâncreas é um órgão lobulado composto por glândulas túbulo-acinosas, rodeado por colagénio. Cada lobo contém células exócrinas e endócrinas. A parte exócrina, que representa a maior parte do órgão, é responsável pela secreção do suco pancreático, enquanto a parte endócrina é encarregada da produção hormonal (Barger et al., 2016).

A parte endócrina, chamada de "Ilhéus de Langerhans", é composta por conjuntos de cinco tipos diferentes de células:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , F e P. As células  $\beta$  representam entre 60 a 75% das células e secretam insulina. As células  $\alpha$  correspondem a cerca de 20% das células e são responsáveis pela secreção de

glucagon (Bakthavatchalu et al., 2016). Esses ilhéus estão distribuídos aleatoriamente por todo o órgão. Em cortes histológicos, essas células parecem mais pálidas em comparação com as células exócrinas, sendo circundadas por uma fina camada de colágeno onde se localizam os capilares (Barger et al., 2016).



**Figura 2:** Pâncreas felino (H&E, 1.000×): células centroacinosas (C), parte intra-acinar dos ductos intercalares (D), células secretoras endócrinas (E) constituintes de um ínsulo de Langerhans (adaptado de Barger et al., 2016).

### 2.3. FISILOGIA

A insulina é uma hormona polipeptídica, secretada pelas células  $\beta$ , que promove a expressão da proteína transportadora de glicose GLUT-4, responsável por facilitar a captação de glicose da circulação sanguínea para os músculos, o tecido adiposo ou as células  $\alpha$  pancreáticas. A secreção de insulina é regulada pela concentração de glicose no sangue: a presença de glicose em concentrações elevadas estimula a secreção natural de insulina. No caso de uma concentração de glicose de 4,4 mmol/L, as células  $\alpha$  produzem glucagon para aumentar a concentração de glicose no sangue, enquanto as células  $\beta$  interrompem a produção de insulina (Mooney and Peterson, 2023).

## 2.4. METODOLOGIA DE COLETA DE SANGUE

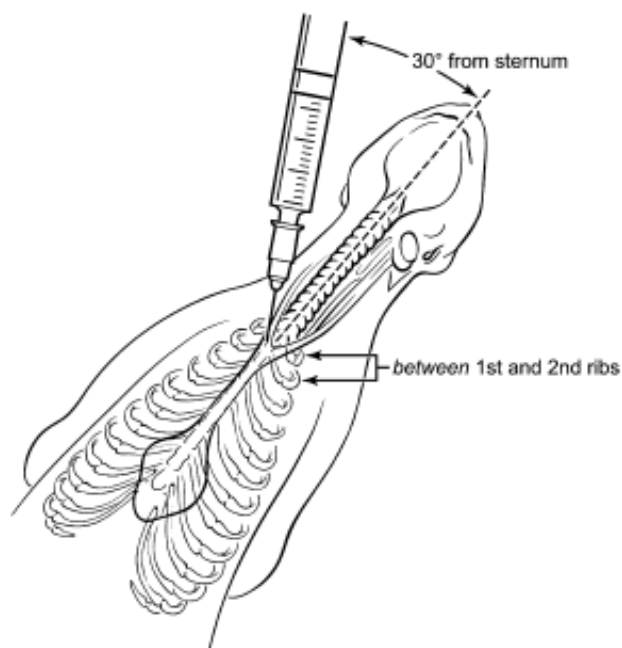
A maioria dos exames complementares para diagnóstico ou, pelo menos, para uma melhor caracterização do estado do animal é realizada através de análises sanguíneas. Com este objetivo, a colheita de sangue deve ser feita de maneira segura, tanto para o animal quanto para o praticante; assim, veremos nesta seção as diferentes técnicas de contenção e colheita de sangue em furões. A pele do furão é conhecida por ser excessivamente rígida, sendo muitas vezes necessário realizar um pequeno corte na pele antes da inserção da agulha para evitar estresse, lesões colaterais, ou até perfuração acidental da veia (Johnson-Delaney, 2016). Em qualquer animal não sedado, a coleta de sangue requer duas pessoas: uma para a contenção e outra para a colheita, que será chamada de praticante, podendo ser veterinário ou técnico. Para todas as técnicas citadas abaixo, considera-se uma coleta máxima até 2% do peso corporal, ou seja, até 20 ml de sangue (lembrando que, num animal doente, é aconselhável tirar apenas o mínimo necessário, geralmente 2ml são suficientes) e recomenda-se o uso de agulhas entre 22 G e 25 G com seringas de 2 a 5 ml (Johnson-Delaney, 2016). Além disso, após cada colheita de sangue, é importante aplicar compressão na área da punção para evitar hematomas e facilitar a regeneração da veia (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016).

Entre os locais de colheita de sangue, temos a coleta da veia jugular, muitas vezes considerada a primeira escolha para venopunção (Johnson-Delaney, 2016, Graham et al. 2021), embora seja difícil visualizar e palpar a veia devido à espessura da pele do furão (O'Malley 2005). Esta colheita pode ser realizada num animal não sedado usando uma toalha que envolve firmemente o animal, das patas traseiras até a base do pescoço. É necessário segurar a cabeça do animal em extensão, com o pescoço voltado para o praticante. O praticante pode então coletar o sangue na veia jugular com um garrote de compressão ao lado da traqueia do animal, usando uma agulha de 22-23 G em um ângulo de 30° (Fox and Marini 2014, Graham et al. 2021).

A colheita de sangue pela veia cefálica pode ser realizada num animal não sedado segurando-o pela prega de pele do pescoço com uma mão, impedindo qualquer movimento (o que também gera uma certa docilidade) (Sirois 2022), e com a outra mão segurando as patas, mantendo o rosto do animal voltado para o praticante, levemente elevado, conforme necessário. É necessário aplicar um garrote na altura do cotovelo, muitas vezes com o auxílio de um torniquete ou qualquer outro instrumento adequado. O praticante então coleta o sangue necessário segurando a pata com uma mão e a seringa com a outra (Fox and Marini 2014, Graham et al. 2021). No entanto, essa técnica é desaconselhada para animais que possam ser hospitalizados, pois essa veia é frequentemente usada para inserção de cateteres (Johnson-Delaney 2016).

Para a veia safena lateral, o animal é segurado pela prega de pele do pescoço com uma mão, com o abdômen e a face voltados para o praticante; com a outra mão, seguram-se as patas traseiras, aplicando-se um garrote na veia, na altura do canal inguinal. O praticante então segura a pata em questão com uma mão e coleta o sangue com a outra (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021).

A colheita de sangue a partir da veia cava cranial permite a colheita duma maior quantidade de sangue (Graham et al. 2021) e é preferencialmente realizada em um animal anestesiado ou debilitado, para evitar danos colaterais (devido à proximidade de órgãos e tecidos da área de coleta) caso o animal se movimente (Johnson-Delaney 2016). O furão é colocado em decúbito dorsal, segurando-se pela prega de pele do pescoço com uma mão, mantendo a cabeça em extensão, e segurando-se as patas dianteiras com a outra mão, para não atrapalhar o praticante, caso o animal não esteja anestesiado. O praticante pode então inserir a agulha 25 G em um ângulo de 30° em relação ao esterno, na altura do manúbrio [Figura 3], aplicando pressão negativa na seringa após a penetração na pele para coletar o sangue na veia entre a primeira e a segunda costela (Fox and Marini 2014, Graham et al. 2021).



**Figura 3:** Esquema da punção venosa da veia cava craniana em furão. (adaptado de Fox and Marini 2014)

Também é possível realizar uma colheita de sangue pela veia caudal, técnica que requer menor contenção, podendo-se distrair o furão com comida. O praticante aplica uma compressão sob a cauda e insere a agulha entre 3 e 6 cm do ânus, em um ângulo de 30-45°, para coletar até 1 ml de sangue.

No caso de animais difíceis de conter, ou por hábito do praticante, é possível, se o estado do animal permitir, anestésiar o furão com isoflurano ou sevoflurano para a coleta de sangue. Para a anestesia, o animal deve ser contido com uma toalha (como descrito acima), com a face voltada para uma máscara anestésica adaptada ao seu tamanho. Primeiramente, administra-se apenas oxigênio a 1-2 L/min, seguido de isoflurano a 4% (Meredith 2010) ou sevoflurano a 8%, até o animal adormecer (Fox and Marini 2014).

## 2.5. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

No contexto clínico, é importante abordar brevemente as vias de administração disponíveis. Para as injeções subcutâneas, a pele dorsal do pescoço é preferida, embora seja bastante espessa. Deve-se tomar cuidado para atravessar completamente a pele, evitando a administração do medicamento no tecido subcutâneo, uma vez que algumas drogas e medicamentos podem ser mal absorvidos dessa forma (Fox and Marini 2014). Em caso de necessidade de hidratação subcutânea, utiliza-se da mesma maneira que para uma injeção subcutânea uma agulha Butterfly 12 polegadas (Fox and Marini 2014)

Para as injeções intramusculares, a face lateral do músculo *quadriceps femoris* é escolhida (Fox and Marini 2014), pois é o único músculo facilmente acessível, mesmo em animais em estado de caquexia.

Quanto à hospitalização e à colocação de cateter, de preferência 24G, as veias cefálicas e safenas laterais são as mais indicadas, utilizando os mesmos métodos de contenção mencionados anteriormente. Dependendo da docilidade do animal, pode-se recorrer a uma leve sedação, seguida de uma incisão da pele (Fox and Marini 2014). Após a instalação do cateter, é recomendado proteger bem a área com uma ligadura cohesiva, enrolando toda a extensão do membro.

### 3. EPIDEMIOLOGIA

#### 3.1. PREVALÊNCIA

Os estudos demonstram que 40 a 53% dos tumores diagnosticados em furões são tumores endócrinos, entre os quais se observa uma incidência de insulinoma de 21,7% a 25% (Fox and Marini 2014, Shiga et al. 2021).

#### 3.2. SEXO

De acordo com Bakthavatchalu et al. (2016), foi relatada uma maior incidência de insulinoma em furões machos. De fato, parece que isso seria devido a fatores hereditários masculinos. No entanto, segundo alguns autores, não haveria diferença entre machos e fêmeas (Meredith 2010, Johnson-Delaney 2016, Quesenberry et al. 2020), a presença de diferença estatística seria mais atribuída a desvios relacionados aos furões presentes nos estudos (Quesenberry et al. 2020).

#### 3.3. IDADE

De acordo com vários estudos, a maioria dos furões é diagnosticada com insulinoma por volta dos 5 anos de idade (num intervalo de dois a sete anos) (Shiga et al. 2021), enquanto são diagnosticados com patologias consideradas geriátricas entre três e quatro anos (Fox and Marini 2014, Bakthavatchalu et al. 2016, Avallone et al. 2016) com um pico entre cinco e seis anos (Shiga et al. 2021).

#### 3.4. ALIMENTAÇÃO

A alimentação comercial rica em hidratos de carbono seria uma causa de hiperplasia pancreática e transformação neoplásica das células  $\beta$  (Bakthavatchalu et al. 2016). No entanto, nenhum estudo rigoroso entre as duas populações, uma submetida a uma dieta comercial e outra a uma dieta estritamente BARF, foi realizada para fornecer dados confiáveis sobre este assunto.

### 3.5. POTENCIAL METASTÁTICO

Histologicamente, os insulinomas são classificados como adenoma e adenocarcinoma, com uma predominância de adenocarcinomas. Essas neoplasias são caracterizadas por uma alta taxa de recidiva e uma baixa taxa de metastização (Quesenberry et al. 2020). No entanto, os raros casos de metastização disseminam-se para outras partes do pâncreas, fígado, baço e linfonodos próximos (Bakthavatchalu et al. 2016).

## 4. QUADRO CLÍNICO

### 4.1. HISTÓRIA

A maioria dos animais com tumor de células beta do pâncreas é levada à consulta após os proprietários notarem uma alteração no estado ou comportamento do animal. As alterações comportamentais ou sintomas podem ser classificados em três categorias: os sintomas neurológicos, neuroglicopénico e os sintomas tumorais.

Os sintomas neurológicos são decorrentes da resposta à percepção de mudanças fisiológicas causadas pela resposta do sistema nervoso autónomo à hipoglicemia (Molina et al. 1993), como excitação, ansiedade e fome.

Os sintomas neuroglicopénicos ocorrem devido à privação de glicose no cérebro (Molina et al. 1993), por exemplo, o proprietário pode observar fraqueza, tremores principalmente nas patas traseiras que se estendem pelo o corpo todo (vale a pena lembrar que os tremores são naturais em furões que acabaram de acordar, geralmente acompanhados por alongamento corporal e bocejos (Costa et al. 2024), falta de coordenação, o animal caindo de lado (o furão naturalmente deita-se em decúbito esternal, com as patas traseiras estendidas e olhos bem abertos para descansar, chamado “Pelting” ou “Speedbump”, e não em decúbito lateral (Fisher 2006, Johnson-Delaney 2016)), podendo evoluir para uma ataxia do terço posterior ou até do corpo inteiro, “stargazing” (Bakthavatchalu et al. 2016), hipersialia com náuseas, recusa em comer mesmo diante de um alimento apetitoso (Graham et al. 2021), ou até mesmo episódios convulsivos, que são relativamente raros (Costa et al. 2024). Os episódios recorrentes e prolongados de hipoglicemia criam uma tolerância anormal à hipoglicemia, chamada de “síndrome de hipoglicemia não percebida”, provocando resistência à hipoglicemia e ausência de manifestação de seus sintomas devido à uma diminuição da activação do sistema simpático (Molina et al. 1993, Martín-Timón 2015). Isso pode explicar por que as crises de hipoglicemia

se tornam cada vez mais graves com o tempo, pois o diagnóstico e a manifestação dos sintomas ocorrem em níveis de glicose cada vez mais baixos (Martín-Timón 2015).

Além disso, a presença da massa tumoral provoca mudanças físicas. A longo prazo, os proprietários podem notar um aumento ou uma diminuição do peso do animal ou mudanças no contorno corporal. Em casos avançados da doença, com comprometimento de outros órgãos, podem ser observadas alterações nas fezes (Costa et al. 2024).

## 4.2. SINAIS CLÍNICOS

Na maioria das vezes, se o furão tiver comido, os sinais desaparecem, por isso a comunicação com o proprietário é importante.

A maioria dos sintomas de um tumor de células beta do pâncreas é causada por hipoglicemia e, portanto, desaparecem se o animal se tiver alimentado o suficiente para que a glicemia esteja acima do limiar de expressão dos sinais clínicos. É, portanto, essencial fazer uma boa anamnese e estudar o histórico clínico do animal (Fox and Marini 2014), como mencionado anteriormente.

Na avaliação à distância do animal hipoglicêmico, pode-se observar um estado de depressão caracterizado pela falta de interesse ou de reação a diferentes estímulos, olhar vazio, letargia (95% dos casos), fraqueza muscular nas patas traseiras ou generalizada (82% dos casos), ataxia e tremores, podendo evoluir para coma nos casos mais graves (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016).

No exame físico, pode-se observar uma condição corporal variando de sobrepeso - caracterizado por depósitos de gordura subcutânea e dificuldade em palpar as costelas - até extrema magreza, com costelas, pelve e esqueleto em geral aparentes. No entanto, a maioria dos furões apresenta um aumento fisiológico de peso devido à queda das temperaturas durante o inverno (Johnson-Delaney 2016). Deve-se, portanto, estar atento a qualquer alteração de peso anormal, comparando com o histórico clínico do animal e suas variações anuais.

Durante o exame, pode-se notar as mucosas rosadas e húmidas, a palpação abdominal geralmente é macia, mas pode ser dolorosa, com a presença de uma massa palpável no quadrante superior direito do abdómen.

Na auscultação cardíaca, pode-se observar uma bradicardia sinusal (Johnson-Delaney 2016), embora em alguns casos tenha sido notada taquicardia (Costa et al. 2024). A frequência respiratória, por outro lado, parece não ser afetada. Os animais apresentam-se habitualmente normotérmicos.

Infelizmente, todos os sintomas no exame clínico não são exclusivos do tumor de células beta do pâncreas, de modo que a busca por um diagnóstico é frequentemente realizada por meio de exames complementares.

#### 4.3. EXAME COMPLEMENTARES

##### 4.3.1. Bioquímica

O principal indicador de um tumor de células beta do pâncreas é um soro onde se observa uma glicemia inferior a 60 mg/dL ou 3,3 mmol/L (com uma faixa normal de 90-125 mg/dL (Quesenberry et al. 2020) ou 6,66-7,99 mmol/L (Meredith 2010)) após um jejum de pelo menos quatro horas (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016). No caso de um nível de glicemia entre 60 e 90 mg/dL, alguns autores sugerem repetir a medição da glicose dois horas depois para observar uma queda na glicemia (Johnson-Delaney 2016, Quesenberry et al. 2020), utilizando um glicosímetro portátil, embora alguns glicosímetros possam subestimar a concentração de glicose no sangue (Johnson-Delaney 2016).

No entanto, em alguns casos, pode-se observar um aumento das enzimas alanina aminotransferase e fosfatase alcalina, associado à presença de estase tumoral secundária que afeta o fígado. Contudo, é importante notar que, como esta doença afeta animais adultos ou idosos, é possível que outros parâmetros estejam irregulares devido à idade ou patologias concomitantes (Fox and Marini 2014).

##### 4.3.2. Hemograma e urinanálise

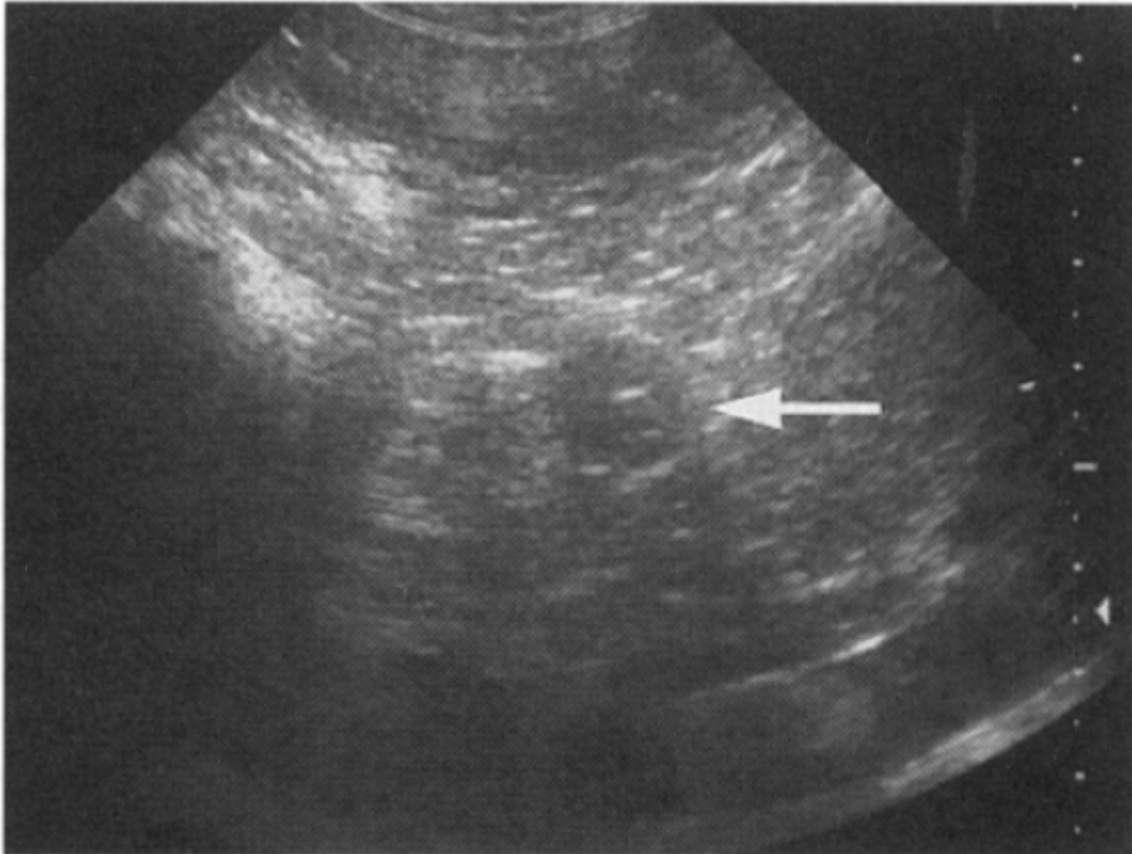
Não são habitualmente relatadas alterações no hemograma ou na análise de urina em casos de tumores de células beta do pâncreas em cães (Fox and Marini 2014, Bakthavatchalu et al. 2016). Essa observação é corroborada por relatos semelhantes em cães afetados pela mesma doença (Mooney and Peterson 2023). No entanto, embora esses testes não apresentem alterações que auxiliem diretamente no diagnóstico, é importante realizá-los para excluir diagnósticos diferenciais, identificar outras patologias que possam estar acometendo o animal e obter informações adicionais sobre o estado geral do paciente (Kudnig et al. 2022, Costa et al. 2024).

### 4.3.3. Ecografia

A ecografia pode ser utilizada para confirmar o diagnóstico de insulínoma antes de uma laparotomia exploratória, mas frequentemente apresenta limitações: a neoplasia geralmente tem um caráter difuso e microscópico no tecido pancreático, ou o nódulo é pequeno demais, com dimensões de apenas 1,5 x 1,5 mm (Johnson-Delaney 2016, Quesenberry et al. 2020), tornando-se difícil de diferenciar do parênquima. Também a neoplasia pode ser confundida com uma pancreatite (Kealy et al. 2011). Num estudo, apenas 22% dos tumores de células beta pancreáticas foram diagnosticados antes da cirurgia (Fox and Marini 2014). Portanto, é importante ressaltar que um exame ecográfico que não demonstra a presença de insulínoma não exclui a existência do mesmo (Thrall 2017, Kudnig et al. 2022).

No entanto, casos raros de metástases ou massas maiores, com dimensões de 4,1 x 5,6 mm (Meredith 2010, Quesenberry et al. 2020, Graham et al. 2021), podem ser identificados ecograficamente (Johnson-Delaney 2016). Quando existem massas visíveis, observa-se uma estrutura hipoecogénica (Barger et al. 2016, Thrall 2017), esférica ou nodular em relação ao parênquima (Slatter 1985), homogénea, com margens bem definidas. A maioria das massas pode ser localizada nos lobos pancreáticos, com 46,4% no lobo esquerdo e 50% no lobo direito (Quesenberry et al. 2020).

Como limitação, alguns autores apontam que uma hiperplasia nodular ou uma necrose do pâncreas pode ser confundida com um tumor (Quesenberry et al. 2020). Os casos de necroses são caracterizados por regiões hiperecogénicas e hipoecogénicas com um aumento do volume da área (Kealy et al. 2011), são frequentemente necessárias outras técnicas de diagnóstico.



**Figura 4:** tumor de células beta pancreática num cão de raça Akita de 10 anos (adaptado de Slatter 1985)

#### 4.3.4. Radiografia

A radiografia não é um exame adequado para o estudo do pâncreas, especialmente no diagnóstico no início da insulinoma (Slatter 1985, Fox and Marini 2014, Thrall 2017). No entanto, em casos raros, pode permitir a visualização de diferentes metástases (Costa et al. 2024). Embora esses testes não apresentem alterações que auxiliem diretamente no diagnóstico, é importante realizá-los para excluir diagnósticos diferenciais, identificar outras patologias que possam estar acometendo o animal e obter informações adicionais sobre o estado geral do paciente (Kudnig et al. 2022, Costa et al. 2024).

#### 4.3.5. Imagem por ressonância Magnética (IRM)

A ressonância magnética (RM) não é considerada um método diagnóstico de rotina para insulinomas devido à sua baixa sensibilidade (Johnson-Delaney 2016). Este fato é corroborado por sua não utilização em medicina humana para esta patologia específica (Virgolini et al. 2005).

#### 4.3.6. Tomografia Axial Computorizada (TAC)

A Tomografia Axial Computadorizada (TAC), embora historicamente vista como um exame de baixa sensibilidade no diagnóstico de insulinomas (Johnson-Delaney 2016), tem-se mostrado amplamente utilizada em medicina humana para diferenciar massas pancreáticas. Quando associada ao uso de contraste, a TC é mais sensível do que a ecografia no diagnóstico de massas pancreáticas em cães (Kudnig et al. 2022, Mooney and Peterson 2023). Nessas condições, as massas aparecem como áreas mais radio-opacas dentro do pâncreas. No entanto, mesmo sem o uso de contraste, a TC ainda é uma opção viável, pois algumas massas podem deformar a anatomia do pâncreas e, assim, serem detectadas (Mooney and Peterson 2023).

#### 4.3.7. Cintigrafia com Análogos de Recetores da Somatostatina

A cintigrafia dos receptores de somatostatina é uma técnica de imagem baseada em radiação gama, amplamente aplicada em medicina humana e também em medicina dos cães, gatos e furões, especialmente no caso de lesões ou massas tumorais neuroendócrinas (Virgolini et al. 2005). Este exame é rotineiramente utilizado em humanos no diagnóstico de insulinomas devido à sua alta sensibilidade (Slatter 1985).

Embora seja um exame caro e que exige algumas condições consideráveis — incluindo equipamentos específicos, anestesia do animal e protocolos rigorosos de administração do reagente (Johnson-Delaney 2016) —, ele é indicado em situações em que o animal está estabilizado e há necessidade de uma caracterização mais precisa da massa (Mahoney and Scheler 2016).

Este método de diagnóstico baseia-se no fato de que tumores neuroendócrinos frequentemente secretam substâncias ativas de maneira descontrolada e apresentam uma alta expressão de receptores de somatostatina. Para evidenciar a massa, administra-se o composto Índio-111 pentetreotide, um peptídeo análogo à somatostatina acoplado a um radioisótopo. Esse composto liga-

se aos receptores de somatostatina na massa tumoral e reage às emissões detectadas pela TC, permitindo a formação de uma imagem contrastada da massa (Mahoney and Scheler 2016).

#### 4.4. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

No contexto clínico, é fundamental avaliar cuidadosamente todos os sinais clínicos e sintomas apresentados, considerando todas as patologias potenciais que possam estar relacionadas. Uma abordagem abrangente é indispensável para evitar omissões diagnósticas ou para refinar a identificação da condição do animal. Em relação ao insulinoma (tumor de células beta pancreáticas) em furões, os diagnósticos diferenciais incluem:

**Tabela 1:** Lista dos diagnósticos diferenciais do insulinoma

Sintomas neurológicos	
<b>Neoplasias intracranianas:</b>	<b>Otitis médias:</b>
Tumores primários ou metastáticos que afetam o encéfalo (Fox and Marini 2014).	Infecções ou inflamações no ouvido médio que podem causar desequilíbrios ou sinais vestibulares (Fox and Marini 2014).
Fraqueza ou instabilidade dos membros posteriores	
<b>Traumatismos</b>	<b>Patologias ortopédicas</b>
Lesões mecânicas envolvendo a coluna vertebral ou os membros posteriores (Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021).	Alterações articulares, ósseas ou musculoesqueléticas (Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021)
<b>Doenças dos discos intervertebrais</b>	<b>Doença Aleutiana</b>
Hérnias ou compressões medulares (Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021)	Infecção viral crônica que causa debilidade muscular generalizada (Meredith 2010)
Doenças cardíacas	
Insuficiência cardíaca congestiva ou outras condições que afetam a perfusão muscular e a resistência física (Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021)	
Hipoglicemia	
<b>Sepsis</b>	<b>Síndromes paraneoplásicas</b>
Infecções sistêmicas que aumentam o consumo de glicose devido à resposta inflamatória exacerbada (Graham et al. 2021, Johnson-Delaney 2016)	Consumo exacerbado de glicose por tumores metabolicamente ativos distintos do insulinoma (Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021)
<b>Patologias hepáticas</b>	<b>Desnutrição ou privação alimentar</b>
Insuficiência hepática ou doenças metabólicas e neoplásicas do fígado, que comprometem a homeostase glicêmica (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021)	Jejum prolongado ou ingestão insuficiente de calorias, resultando em hipoglicemia (Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021)
Hipoglicemia iatrogênica	
Administração excessiva de insulina exógena, seja por erro na dosagem ou aplicação (Johnson-Delaney 2016)	

Dada a ampla gama de diagnósticos diferenciais para os sinais clínicos observados no insulinoma, muitos podem ser descartados por meio de análises laboratoriais, exames de imagem e histórico clínico detalhado. Ainda assim, é essencial considerar todas as possibilidades diagnósticas para

assegurar que nenhuma comorbilidade ou patologia associada seja negligenciada e que, se identificada, receba o tratamento adequado (Johnson-Delaney 2016).

Nesta perspectiva, o próximo passo será abordar os métodos disponíveis para confirmar o diagnóstico de insulinoma. Este capítulo explorará os critérios diagnósticos laboratoriais e sua aplicação na detecção e caracterização desta neoplasia em furões.

## 4.5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

### 4.5.1. Relação glicose/insulina

Entre os critérios disponíveis para o diagnóstico de insulinoma em furões, a avaliação da relação entre glicose e insulina plasmática em jejum destaca-se como uma das abordagens de escolha. Estudos mostram que 83% dos furões diagnosticados com insulinoma apresentam concentrações plasmáticas elevadas de insulina, mesmo em estado de hipoglicemia (Marini et al. 1993).

Em condições de hipoglicemia, os valores de glicose são inferiores a 60 mg/dL (3,3 mmol/L), enquanto os valores normais variam entre 90-125 mg/dL (6,66-7,99 mmol/L) (Meredith 2010, Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016, Quesenberry et al. 2020, Graham et al. 2021). Os níveis plasmáticos de insulina em furões normalmente variam entre 4,5-42,8  $\mu$ U/mL (32-300 pmol/L) (Carpenter et al. 2017, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021).

A quantificação da insulina plasmática é majoritariamente realizada por meio de técnicas laboratoriais baseadas em imunoensaio, especificamente direcionadas à insulina reativa. Essas técnicas utilizam anticorpos anti-insulina altamente específicos, conjugados a marcadores, permitindo a detecção e quantificação precisas da insulina presente na amostra (Goetz et al. 1963).

O princípio deste método reside na capacidade dos anticorpos de se ligarem seletivamente à molécula de insulina. A intensidade do sinal gerado pelo marcador (geralmente um marcador radioativo, fluorescente ou quimioluminescente) é proporcional à concentração de insulina na amostra analisada, oferecendo uma ferramenta diagnóstica sensível e confiável para suporte no diagnóstico de insulinoma em furões (Wheeler 2006).

Esses métodos são amplamente utilizados em laboratórios devido à sua precisão e à capacidade de diferenciar insulina endógena de insulina exógena em situações onde esse dado é relevante, especialmente em diagnósticos diferenciais mais complexos (Goetz et al. 1963).

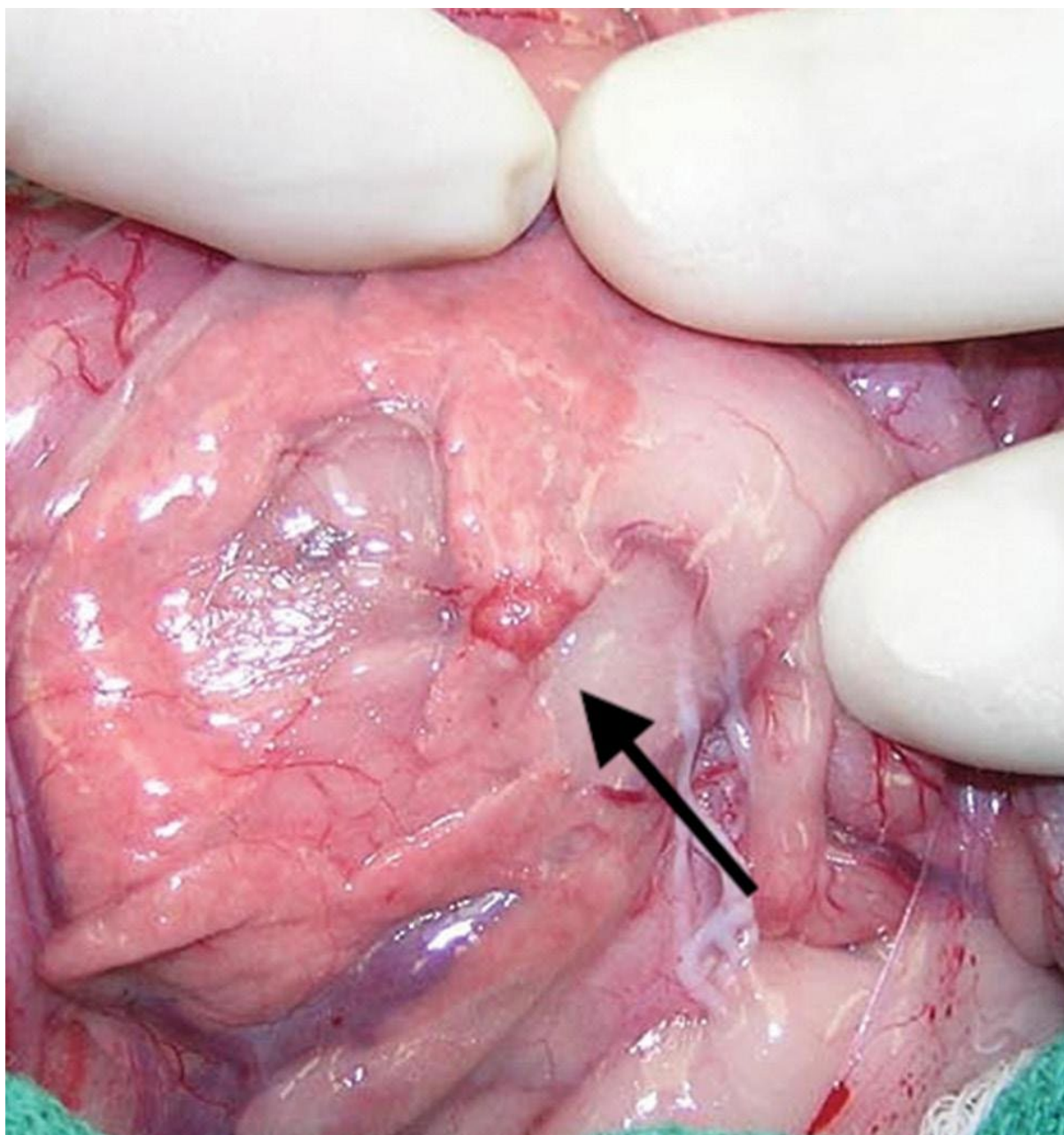
No furão acometido por insulinoma, a associação de concentrações reduzidas de glicose com níveis elevados de insulina plasmática é fortemente indicativa da doença (Marini et al. 1993, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021). Contudo, diferentemente da medicina veterinária aplicada a cães, onde se utilizam índices insulina/glicose para apoiar o diagnóstico, não há parâmetros equivalentes validados especificamente para furões. Ainda assim, é importante mencionar que tais índices em cães apresentam limitações, uma vez que animais saudáveis podem, em alguns casos, exibir índices elevados (Thompson et al. 1995).

Neste contexto, a interpretação dos resultados laboratoriais deve ser contextualizada, levando em consideração o quadro clínico geral e utilizando exames complementares para confirmação diagnóstica (Thompson et al. 1995).

Em medicina humana, o diagnóstico de insulinoma frequentemente inclui a avaliação da secreção de péptido C e insulina após administração de glicose. Estudos futuros poderiam explorar a aplicabilidade dessa metodologia à medicina veterinária, oferecendo uma nova perspectiva para diagnósticos mais precisos em furões (Liao et al. 2020).

#### 4.5.2. **Biópsia e Estudo Histopatológico**

Na investigação da natureza da massa, o método mais eficaz continua a ser o estudo histopatológico. Embora a biópsia por agulha fina pareça uma boa opção, o tamanho frequentemente reduzido da massa torna o procedimento desafiador, ainda que seja viável em casos de massas maiores com auxílio de um ecógrafo (Kudnig et al. 2022). Devido ao risco anestésico e para limitar o número de intervenções cirúrgicas, prefere-se extrair a massa durante uma pancreatemia parcial; o tratamento de escolha para o insulinoma, que será detalhado posteriormente, e enviar o material para estudo histopatológico.



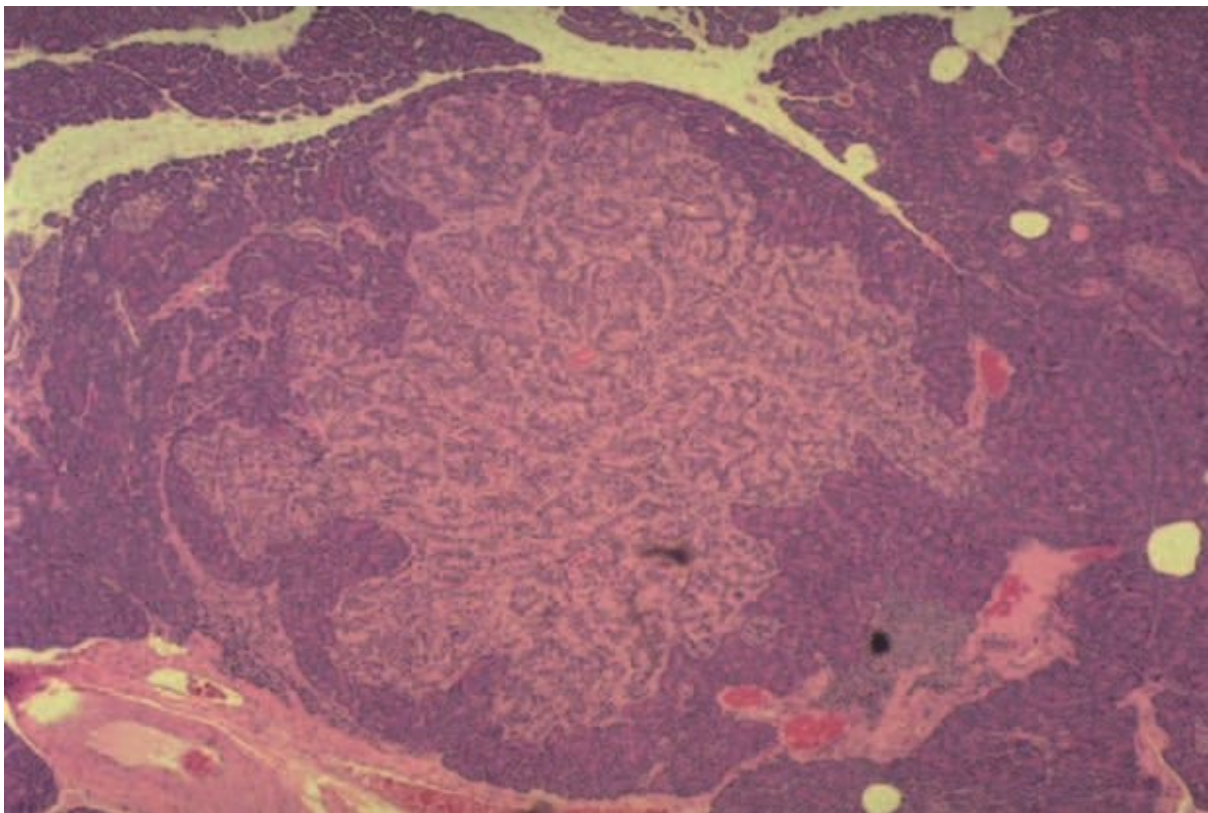
**Figura 5:** Tumor de células beta pancreáticas no interior do pâncreas (seta) (adaptado de Bennett et al. 2022)

À análise histopatológica, a massa diferencia-se facilmente do restante tecido exócrino. Em alguns casos, pode-se observar uma encapsulação fibrosa da massa (Fox and Marini 2014).

As células tumorais estão organizadas em aglomerados, cordões ou ninhos, separados por um estroma fibrovascular e uma rede de vascularização. Observa-se pouca ou nenhuma atividade mitótica ou presença de necrose (Fox and Marini 2014, Bakthavatchalu et al. 2016). As células tumorais são bem diferenciadas, com formas que variam de cúbicas a colunares, frequentemente semelhantes às células

pancreáticas funcionais normais. O citoplasma apresenta-se levemente eosinofílico e granular (Marini et al. 1993, Fox and Marini 2014, Bakthavatchalu et al. 2016).

A diferenciação bem estabelecida das células torna difícil a classificação precisa da neoplasia como adenoma ou carcinoma, embora o carcinoma seja mais frequentemente relatado (Bakthavatchalu et al. 2016). Os principais critérios de diagnóstico e da classificação de carcinoma são o tamanho da massa, número de lesões e a presença de infiltração ou encapsulamento, exceto nos casos de metástases bem definidas. Isso deve-se ao fato de que a estrutura tumoral mantém muitas características de uma arquitetura tecidual saudável (Fox and Marini 2014).



**Figura 6:** Neoplasias de células das ilhotas não encapsuladas (adaptado de Fox and Marini 2014)

Para caracterizar o tumor, utilizam-se diferentes marcadores imunohistoquímicos, incluindo a cromogranina A, a sinaptofisina e a enolase neuroespecífica (Khoshnegah et al. 2024). A cromogranina A é um marcador específico de células endócrinas devido à sua expressão pelo sistema neuroendócrino; a sinaptofisina é uma glicoproteína associada a tumores neuroendócrinos (Khoshnegah et al. 2024); e a enolase neuroespecífica é uma enzima responsável pela glicólise

anaeróbia (Isgrò et al. 2015). Um estudo realizado em 2022 demonstrou que 97,6% dos tumores neuroendócrinos apresentaram positividade para a cromogranina A ou a sinaptofisina. No entanto, esses biomarcadores não permitem determinar o grau de agressividade do tumor (Uhlig et al. 2022).

Devido às pequenas diferenças entre as neoplasias endócrinas pancreáticas, é fundamental diferenciá-las utilizando marcadores imunorreativos hormonais específicos para insulina, glucagon, somatostatina, peptídeo pancreático ou gastrina, correlacionando esses achados com o exame clínico do animal (Khoshnegah et al. 2024).

Numa perspectiva futura, para simplificar o diagnóstico, pode-se considerar o uso da proteína associada ao insulinoma 1 (INSM1). Esse biomarcador é amplamente utilizado em medicina humana no diagnóstico de tumores cerebrais, feocromocitomas, carcinomas medulares da tireoide, insulinomas e carcinomas da glândula pituitária (Mahalakshmi et al. 2020).

## 5. TRATAMENTO

Agora que analisámos os diferentes métodos de diagnóstico do tumor de células beta do pâncreas, iremos estudar a gestão de um animal em crise de hipoglicemia causada pelo insulinoma, seguida da gestão nutricional do animal, e, por fim, o tratamento cirúrgico e farmacológico.

### 5.1. GESTÃO DE CRISE DE HIPOGLICEMIA

Em crise de hipoglicemia, o objetivo é aumentar a glicemia num curto intervalo de tempo e garantir o controle a longo prazo.

O tratamento do insulinoma envolve a monitorização da glicemia e a análise da sua evolução. Neste contexto, seria tentador recorrer a glucómetros portáteis de sangue (*Portable Blood Glucometers*, PBGM) para obter rapidamente valores de glicemia. Contudo, um estudo de 2014 (Summa et al. 2014) revelou que os PBGM tendem a subestimar os valores reais de glicose no sangue e apresentam discrepâncias em relação aos analisadores laboratoriais tradicionais. Assim, os PBGM fornecem uma tendência geral dos níveis de glicemia, mas não uma indicação precisa. Por isso, é preferível realizar análises utilizando equipamentos laboratoriais dedicados, que garantem maior precisão nos resultados. Apesar destas limitações, há expectativas de que, no futuro, sejam desenvolvidos PBGM mais adequados para a prática veterinária, com medições mais fiáveis e próximas das obtidas por análises laboratoriais (Quesenberry et al. 2020). A utilização de monitores contínuos de glicose parece, da mesma forma, ser adequada até certo ponto. Com efeito, tanto em cuidados intensivos como na

monitorização domiciliar, estes dispositivos permitem um controlo contínuo da glicemia e ajudam a prevenir uma descida drástica desta. No entanto, demonstram uma limitação na precisão dos valores em situações de hipoglicemia, sendo, portanto, mais úteis na antecipação de crises hipoglicémicas do que na medição exata da glicose durante essas crises (Del Baldo and Fracassi 2023). Seria interessante desenvolver modelos aplicáveis ao furão, testar o seu valor clínico e avaliar a tolerância diária dos furões a este dispositivo.

Se o animal sofrer uma crise hipoglicémica em casa, o tutor pode aplicar uma pequena quantidade de solução açucarada, como mel, na gengiva ou uma solução de glucose ou 50% dextrose no anus do furão para reanimá-lo (Fox and Marini 2014). Caso o animal consiga comer de forma autónoma, deve-se permitir que se alimente; se for capaz de engolir, pode ser administrada uma solução alimentar líquida adaptada a carnívoros, como o *Oxbow Carnivore Critical Care*<sup>®</sup>, para melhorar o seu estado. É essencial levar o animal a um veterinário o mais rapidamente possível (Rosenthal 2006) pois esta é uma técnica para estabilizar o animal temporariamente até que receba cuidados veterinários e não constitui uma solução definitiva (Fox and Marini 2014, Graham et al. 2021).

No veterinário, o tratamento pode começar com um bolus de Dextrose 50% combinado com Ringer Lactato numa concentração de 1:1, administrado ao longo de um a três minutos. Este bolus deve ser limitado a 2,0 mL para evitar estimular a libertação de insulina pelas células neoplásicas (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021). Após o bolus, a glicemia pode ser mantida através de fluidoterapia com Dextrose a 2,5–5%, controlando regularmente os níveis de glicemia (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021), este protocolo é aplicado também no pós-operatório cirúrgico (Bennett et al. 2022).

Em casos de sinais de crises convulsivas, pode ser administrado diazepam numa dose entre 0,5 e 1,5 mg/kg/h em infusão contínua (CRI) (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016, Carpenter et al. 2017, Graham et al. 2021). Esta abordagem tem mostrado bons resultados minutos após o início do tratamento, prevenindo a recorrência de crises convulsivas enquanto a hipoglicemia é tratada (Cagnotti et al. 2022).

Pode ser utilizado um glicocorticoide, como a prednisona, numa dose de 0,25–1,0 mg/kg, via oral, duas vezes ao dia, como tratamento de base. Este medicamento contraria os efeitos da insulina ao promover a gliconeogênese e a glicogenólise hepática, reduzindo a captação celular de glicose (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021). Embora os glicocorticoides sejam conhecidos pelos seus efeitos secundários, no furão estes são raros, sendo um medicamento

preferido, apesar de poder causar aumento de peso e perda de pêlo em tratamentos prolongados (Quesenberry et al. 2020). No entanto, a ativação da gliconeogênese pode aumentar a glicemia, estimulando a secreção de insulina (Quesenberry et al. 2020).

Devido a este efeito, é frequentemente preferido o uso do diazóxido, um medicamento com alta especificidade (Meredith 2010, Quesenberry et al. 2020). A dose recomendada é de 5 mg/kg, duas vezes ao dia (Carpenter et al. 2017), podendo ser aumentada conforme necessário (Johnson-Delaney 2016). Este composto, da classe das benzotiazinas, inibe diretamente a secreção de insulina pelas células beta ao impedir a despolarização celular, bloqueando os canais de cálcio dependentes de voltagem e, conseqüentemente, a exocitose de insulina (Fox and Marini 2014, Graham et al. 2021, Mooney and Peterson 2023). Apesar de mais caro, o diazóxido é frequentemente preferido a glucocorticoides por atuar diretamente sobre a secreção de insulina em vez de apenas mitigar os seus efeitos. A glicemia deve ser monitorizada quatro horas após a administração do medicamento (Johnson-Delaney 2016, Quesenberry et al. 2020). A dose pode ser aumentada até 15–30 mg/kg, a cada 12 horas (Meredith 2010, Carpenter et al. 2017). Em doses mais altas, pode ser associado à prednisona (0,2–1 mg/kg, via oral, a cada 24 horas). Vomitar ou apresentar anorexia são fatores limitantes para o aumento de dose (Johnson-Delaney 2016). Alguns autores recomendam o diazóxido apenas quando os glucocorticoides deixam de ser eficazes (Quesenberry et al. 2020). Este protocolo é geralmente eficaz por períodos de 18 meses a 2 anos em casos raros (Johnson-Delaney 2016).

O uso de octreotídeo (*Sandostatin*, Novartis), um análogo de longa duração da somatostatina, tem sido descrito ocasionalmente. Este composto inibe a síntese de insulina pelas células do pâncreas e pode ser administrado em doses de 1–2 µg/kg, subcutaneamente, a cada 8–12 horas (Carpenter et al. 2017, Quesenberry et al. 2020). No entanto, este medicamento não apresenta vantagens claras em relação a outros tratamentos e, em alguns casos, pode agravar a hipoglicemia por também inibir a secreção de glucagon (Robben et al. 2005, Mooney and Peterson 2023).

Na medicina humana, o glucagon é frequentemente preferido à dextrose no manejo da hipoglicemia, pois reduz as flutuações glicêmicas e previne recaídas hipoglicêmicas. Em furões, pode ser usado em infusão contínua (CRI) em doses de 15–40 ng/kg/min (Carpenter et al. 2017, Mooney and Peterson 2023), especialmente em hipoglicemias severas ou refratárias (Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021).

Independentemente do tratamento, considera-se que a crise hipoglicêmica foi resolvida quando o animal apresenta euglicemia e come de forma autônoma. Nestes casos, pode ser oferecida uma dieta

rica em proteínas, como *Carnivore Critical Care*, com alimentação assistida até estabilização (Fox and Marini 2014, Graham et al. 2021).

## 5.2. CIRURGIA

Existem dois tipos principais de cirurgias para tratar tumores das células  $\beta$  do pâncreas em furões: a pancreatectomia parcial e a nodulectomia. Esta secção descreve a realização destas intervenções, incluindo a laparotomia para acesso ao pâncreas, as técnicas cirúrgicas específicas e os procedimentos de encerramento e gestão pós-operatória.

### 5.2.1. Preparação pré-operatória

Antes de qualquer cirurgia, é essencial estabilizar o furão e garantir que se encontra num estado clínico adequado para a intervenção. As modalidades de estabilização estão detalhadas em secções anteriores. Recomenda-se um jejum de apenas três a quatro horas para reduzir os riscos anestésicos e prevenir hipoglicemias graves, tendo em conta o rápido trânsito gastrointestinal dos furões (Fox and Marini 2014, Beeber 2011).

É colocado um acesso venoso, como na veia cefálica, para a administração de fluidos e fármacos anestésicos. Embora o protocolo anestésico varie de acordo com cada clínica, considera-se que o uso de medetomidina e dexmedetomidina deve ser avaliado. Nos cães, estas moléculas apresentam a capacidade de reduzir os níveis de insulina plasmática e aumentar a concentração de glicose plasmática (Kudnig et al. 2022).

Após a indução anestésica e intubação, a zona cirúrgica é cuidadosamente depilada, abrangendo a área desde a região pélvica até ao tórax. O furão é posicionado em decúbito dorsal com uma ligeira elevação do tórax. Os equipamentos de monitorização intraoperatória (ECG, capnografia, etc.) são então instalados. Recomenda-se uma perfusão contínua (CRI) de dextrose a 2,5-5% para prevenir hipoglicemias, com monitorização frequente da glicemia usando um glucometro durante e após a cirurgia (Fox and Marini 2014).

## 5.2.2. Abordagem cirúrgica

O procedimento inicia-se com uma celiotomia ventral ao longo da linha média abdominal (Fox and Marini 2014). Uma vez aberta a cavidade abdominal, o pâncreas é localizado na região cranial direita, próximo do piloro gástrico.

O pâncreas deve ser palpado cuidadosamente na sua totalidade. Os nódulos tumorais apresentam-se, geralmente, como estruturas firmes, avermelhadas e com neovascularização (Fox and Marini 2014, Bakthavatchalu et al. 2016, Bennett et al. 2022). Embora algumas massas sejam visíveis a olho nu, é recomendável palpar todo o órgão para identificar nódulos profundos ou menos evidentes (Fox and Marini 2014). Com efeito, nódulos microscópicos disseminados podem passar despercebidos, resultando na recorrência dos sintomas de insulinooma após a cirurgia (Johnson-Delaney 2016). A maioria dos furões apresenta múltiplos nódulos no momento da intervenção, frequentemente localizados no lobo esquerdo do pâncreas. Caso nenhuma massa seja visível, recomenda-se uma pancreatectomia parcial de ambos os lobos (Fox and Marini 2014).

Em cães, foi descrita a perfusão intravenosa de azul de metileno (3 mg/kg diluídos em 250 ml de solução salina isotónica) para visualizar massas endócrinas após 30-40 minutos (Bennett et al. 2022). Contudo, esta técnica pode causar complicações graves, como anemias hemolíticas de corpos de Heinz, insuficiência renal aguda e pancreatite, tornando-a inadequada para furões (Bennett et al. 2022).

## 5.2.3. Escolha da técnica cirúrgica

Após a identificação dos nódulos, o cirurgião deve escolher entre uma nodulectomia e uma pancreatectomia parcial. A nodulectomia é indicada quando as massas são bem delimitadas e separadas do parênquima adjacente. Por outro lado, a pancreatectomia parcial é preferida em casos de nódulos difusos ou múltiplos, especialmente quando se suspeita da presença de nódulos microscópicos não visíveis (Fox and Marini 2014).

A utilização de eletrocirurgia ou lasers de CO2 não é recomendada, pois pode provocar pancreatites por queimadura. Contudo, a utilização de pinças bipolares (LigaSure™) mostrou resultados promissores em cães, reduzindo a duração da cirurgia e o risco de pancreatites pós-operatórias (Bennett et al. 2022, Kudnig et al. 2022).

### 5.2.3.1. Nodulesctomia

A nodulesctomia é uma técnica minimamente invasiva. A massa é descapsulada cuidadosamente do parênquima utilizando os dedos e cotonetes. Este método limita as hemorragias e permite a remoção eficaz de massas bem delimitadas (Bennett et al. 2022). Contudo, é ineficaz para tratar nódulos difusos ou não encapsulados.

### 5.2.3.2. Pancreatectomia parcial

A pancreatectomia parcial pode ser realizada utilizando duas técnicas principais: i) Técnica de sutura-fratura (ou técnica de guilhotina): usada para nódulos localizados na periferia ou nas extremidades dos lobos. Um fio de sutura é colocado para envolver a base da massa, ligando os vasos sanguíneos e os canais adjacentes antes da ressecção (Bennett et al. 2022, Kudnig et al. 2022); ii) Ligadura de vasos e canais: usada para massas localizadas no corpo do pâncreas ou próximas de estruturas maiores. Pinças hemostáticas e fórceps permitem uma dissecação precisa, preservando os vasos pancreatoduodenais (Bennett et al. 2022).

Na pancreatectomia parcial, é crucial proteger a vascularização do baço e do duodeno, frequentemente partilhada com o pâncreas. A ressecção do lobo esquerdo é tecnicamente mais simples do que a do lobo direito, devido à proximidade deste com o canal pancreático, o duodeno e os vasos adjacentes (Fox and Marini 2014). As massas removidas devem ser enviadas para análise histopatológica (Fox and Marini 2014, Bennett et al. 2022).

### 5.2.4. Encerramento

Após a ressecção, a cavidade abdominal é inspecionada para garantir a ausência de hemorragias, e os órgãos são reposicionados. O encerramento abdominal é realizado em múltiplas camadas: encerramento da musculatura abdominal, suturas de aproximação no tecido subcutâneo, se necessário, e encerramento da pele (Fox and Marini 2014).

## 5.2.5. Complicações pós-operatórias

A diabetes mellitus é uma complicação potencial em caso de ressecção excessiva do pâncreas. Esta condição é difícil de gerir e deve ser evitada adaptando a técnica cirúrgica e limitando a ressecção (Johnson-Delaney 2016). Pode também ocorrer atrofia dos lobos remanescentes e insuficiência pancreática exócrina, embora a função endócrina se mantenha viável (Bennett et al. 2022). Por fim, para massas próximas da papila duodenal, pode ser necessário realizar uma colecistoenterostomia, exigindo uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos desta técnica (Bennett et al. 2022).

## 5.3. MANEIO NUTRICIONAL

Nesta seção, iremos abordar a nutrição pós-operatória e a nutrição diária.

### 5.3.1. Nutrição Pós-operatória

Após a cirurgia para tratamento do insulinoma, é essencial monitorizar a glicemia até que o animal esteja euglicémico e consiga alimentar-se sozinho (Fox and Marini 2014). Até que estas condições sejam atingidas, o animal é considerado em hipoglicemia ou em resolução de hipoglicemia, aplicando-se o tratamento indicado para um animal em crise hipoglicêmica (ver a seção sobre gestão e tratamento de uma crise de hipoglicemia).

Recomenda-se oferecer regularmente uma papa com alto teor de proteínas, como *Emeraid® Exotic Carnivore* (Lafeber Company, Cornell, IL), *Oxbow Carnivore Care®* (Oxbow Animal Health, Murdock, NE) ou *Hill's a/d®* (Hill's Pet Nutrition, Inc, Topeka, KS) (Johnson-Delaney 2016). Nos primeiros dias após a cirurgia, é frequentemente necessário alimentar o furão manualmente (Fox and Marini 2014).

### 5.3.2. Nutrição Diária

A nutrição de um furão com insulinoma baseia-se, em primeiro lugar, numa alimentação frequente para evitar períodos de jejum e, conseqüentemente, episódios de hipoglicemia.

Recomenda-se oferecer pequenas porções entre quatro e seis vezes por dia (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016). A maneira mais simples é garantir que haja comida disponível de forma constante (se possível, em vários locais de fácil acesso), tanto durante a noite como quando o tutor estiver ausente (Rosenthal 2006, Johnson-Delaney 2016). Deve-se também garantir que o animal se alimente antes de qualquer sessão de brincadeira ou atividade (Fox and Marini 2014). Como os furões geralmente regulam o próprio consumo alimentar e não tendem a comer em excesso, casos de obesidade são raros (Rosenthal 2006, Fisher 2006).

Em relação à dieta, alimentos ricos em hidratos de carbono parecem contribuir para a formação e estimulação do tumor. Por isso, é importante evitar ao máximo alimentos com altos níveis de hidratos de carbono (Johnson-Delaney 2016). Da mesma forma, desaconselha-se oferecer guloseimas ricas em glicose, como uvas, manteiga de amendoim ou qualquer produto à base de xarope (Finkler 2004, Rosenthal 2006, Fox and Marini 2014). Em alternativa, podem ser dados pequenos pedaços de frango cozido ou snacks como N-Bones (Fisher 2006).

Uma dieta com altos níveis de proteínas (42–55%), rica em lípidos (18–30%) e, conseqüentemente, pobre em hidratos de carbono (8–15%) e fibras (1–3%) é considerada ideal (Finkler 2004, Rosenthal 2006, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021). É possível adotar uma alimentação BARF (Biologically Appropriate Raw Food) adaptada para furões com insulinoma. No entanto, recomenda-se consultar um nutricionista para equilibrar adequadamente esse tipo de dieta (Finkler 2004).

#### 5.4. FARMACOLÓGICO

O tratamento do insulinoma, seja em casos pós-cirúrgicos ou em situações não operadas, segue os princípios do manejo das crises de hipoglicemia.

De acordo com os autores, recomenda-se o uso de prednisolona, adicionando diazóxido caso os sinais de hipoglicemia reapareçam (Fox and Marini 2014). Por exemplo, administra-se prednisolona por via oral na dose de 0,25 a 1,0 mg/kg duas vezes ao dia (Carpenter et al. 2017). Esta dosagem pode ser aumentada até 2 mg/kg (Carpenter et al. 2017). Se necessário ultrapassar este limite, aconselha-se a introdução de diazóxido na dose de 5 a 30 mg/kg por via oral, também administrado duas vezes ao dia (Meredith 2010, Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016, Graham et al. 2021).

Em casos raros, o toceranib fosfato, um inibidor de receptores de tirosina cinase, utilizado em cães, mostrou potencial na gestão de insulinomas e redução do crescimento de metástases (Alonso-Miguel et al. 2021, Sheppard-Olivares et al. 2022). A investigação adicional no furão pode determinar a eficácia desta molécula neste contexto.

## 5.5. CONTROLO

O acompanhamento de um furão com tumor das células  $\beta$  do pâncreas deve ser feito em dois eixos principais: i). Avaliação do estado clínico do animal e dos sinais clínicos apresentados; ii) Monitorização da massa ou massas tumorais

Com foco no bem-estar do animal, recomenda-se tratar os sinais clínicos apresentados pelo paciente, dando prioridade ao estado geral do animal em vez de se concentrar exclusivamente nos valores bioquímicos (Fox and Marini 2014).

Os tutores devem ser instruídos a observar o furão de perto para sinais de hipoglicemia e alimentá-lo imediatamente caso sejam notados sinais leves de hipoglicemia (Johnson-Delaney 2016). É aconselhável medir a glicemia após um jejum de 1 a 3 horas, inicialmente duas semanas após a cirurgia e, depois, a cada três meses (Fox and Marini 2014, Bennett et al. 2022). Além disso, o acompanhamento regular do peso do animal é importante para avaliar a evolução do estado geral e determinar a necessidade de suporte nutricional.

O controle das massas é realizado através de exames ecográficos. Estes permitem avaliar a evolução do tamanho das massas existentes, a possível formação de novas massas no pâncreas ou em outros órgãos (Quesenberry et al. 2020). Para obter informações complementares sobre a funcionalidade da massa tumoral, pode-se medir a concentração de insulina plasmática.

## 5.6. PROGNÓSTICO E COMPARAÇÃO DE CADA TRATAMENTO CONJUNTO OU SEPARADO

Nesta seção, estudaremos todos os tratamentos, comparando os seus efeitos, isoladamente ou em conjunto, bem como os seus prognósticos, vantagens e desvantagens.

Recorde-se que o tumor das células beta do pâncreas é uma doença que não pode ser completamente curada; os tratamentos e cirurgias melhoram o estado do animal, mas, infelizmente, não conseguem atualmente erradicar a doença (Fox and Marini 2014). No entanto, uma vez controladas as crises e administrada a medicação adequada, o prognóstico é melhor do que no cão. De facto, dado que a doença tem uma baixa probabilidade de metastizar, o reaparecimento de sinais clínicos é frequentemente devido ao desenvolvimento de novos tumores (ou ao crescimento de outros pré-existentes) no interior do órgão, em vez de metástases (Johnson-Delaney 2016).

Independentemente do tratamento escolhido, um furão com insulinoma sobrevive entre 483 dias e 17 meses (Fox and Marini 2014), com um consenso em torno de um ano e meio (Meredith 2010), podendo atingir uma sobrevivência de até 3 anos (Quesenberry et al. 2020).

A cirurgia é o método mais radical e eficaz, pois permite eliminar a massa tumoral e a fonte do excesso de insulina (Meredith 2010, Johnson-Delaney 2016). Estima-se, de acordo com diferentes fontes, um intervalo livre da doença entre 240 e 365 dias. Assim, a cirurgia parece ser o método mais indicado para obter o maior intervalo livre da doença e a maior duração de sobrevivência (Fox and Marini 2014).

Mais especificamente, a pancreatectomia parcial parece ser mais eficaz do que a nodulectomia, pois os autores sugerem que a primeira pode remover nódulos invisíveis durante a exploração cirúrgica, aumentando assim a sobrevivência pós-operatória (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016). A nodulectomia está associada a um menor tempo de sobrevivência pós-operatória e deve ser utilizada apenas nos casos em que as massas se localizam no corpo do pâncreas (Bennett et al. 2022).

O prognóstico pós-operatório também depende da evolução da glicemia após a cirurgia. Embora a normoglicemia seja desejável, em alguns casos, esta pode permanecer baixa ou aumentar significativamente. De facto, a hiperglicemia pós-cirúrgica é um fator de mau prognóstico (Del Busto et al. 2020), seja devido ao desenvolvimento de diabetes secundário à ressecção extensa do pâncreas, seja por pancreatite associada a uma síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS), levando à morte em 48h (Del Busto et al. 2020). Por outro lado, a hipoglicemia parece influenciar o prognóstico conforme a ocorrência de crises hipoglicêmicas pós-operatórias: quanto mais próximas da cirurgia, pior o prognóstico (Del Busto et al. 2020).

O tratamento exclusivamente médico proporciona um intervalo livre da doença de apenas 22 dias, ou nenhum dia nos casos mais graves (Fox and Marini 2014). O prognóstico inicial do animal é frequentemente reservado.

De forma mais abrangente, um estudo de 1998 realizado em furões com insulinoma demonstrou que o tratamento médico oferece, em média, 22 dias de intervalo livre da doença e 186 dias de sobrevivência. A nodulectomia permite 234 dias sem doença e 456 dias de sobrevivência, enquanto a pancreatectomia parcial proporciona 365 dias de intervalo livre e 668 dias de sobrevivência (Weiss et al. 1998).

Relativamente à escolha do tratamento, o diazóxido é mais adequado e preferido pelos clínicos em comparação com a prednisolona, devido à sua ação direta na insulina (Johnson-Delaney 2016). Os

efeitos secundários, embora raros, incluem vômitos, anorexia, diarreia e mal-estar. Entre os mais raros, mas potencialmente graves, estão a supressão medular, a hipernatremia com retenção de fluidos e complicações em furões com cardiomiopatia (Fox and Marini 2014).

A prednisolona, por outro lado, continua a ser uma opção viável, sendo que os furões são relativamente resistentes aos seus efeitos, desenvolvendo apenas efeitos secundários leves, como ganho de peso e redução do crescimento piloso (frequentemente sugestivo de doença de Cushing iatrogénica) (Fox and Marini 2014, Johnson-Delaney 2016). No entanto, este fármaco não atua diretamente na produção de insulina e pode mesmo contrariar as recomendações terapêuticas, uma vez que os glicocorticoides ativam a gliconeogénese, aumentando a glicemia e, conseqüentemente, estimulando a produção de insulina pelas células tumorais, o que é contraindicado (Quesenberry et al. 2020). Apesar de ser mais barata que o diazóxido, esta diferença de custo é pouco relevante devido à pequena dosagem necessária para furões em comparação com cães (Johnson-Delaney 2016). Estudos indicam que um tratamento baseado em prednisolona e diazóxido, quando bem ajustado, pode permanecer estável entre 6 meses (Quesenberry et al. 2020) até 18 meses (Johnson-Delaney 2016).

Um dos fatores mais determinantes para o prognóstico e sobrevivência do animal continua a ser a glicemia. Um estudo de 2024 demonstrou que um furão em hipoglicemia grave tem 9,45 vezes mais probabilidade de morrer do que um em normoglicemia, o que significa que, no momento de uma crise hipoglicémica, o prognóstico já é reservado (Stratton et al. 2024). Além disso, crises hipoglicémicas repetidas e prolongadas causam danos cerebrais irreversíveis (Costa et al. 2024), assim como convulsões ou estado comatoso, sendo que, se estes sintomas persistirem após o tratamento, o prognóstico é desfavorável (Fox and Marini 2014).

## 6. CONCLUSÃO

O tumor das células beta do pâncreas no furão doméstico (*Mustela putorius furo*) é uma patologia endócrina comum, representando uma parte significativa das neoplasias diagnosticadas nesta espécie, atingindo até 25% dos indivíduos entre dois e oito anos de idade (Shiga et al. 2021). Esta revisão destacou as particularidades anatômicas, histológicas e fisiológicas do pâncreas do furão, bem como os desafios associados ao diagnóstico e à abordagem terapêutica desta doença. A pesquisa realizada no âmbito desta revisão bibliográfica evidenciou um possível papel da alimentação na incidência do insulinoma em furões, embora sejam necessários estudos adicionais para estabelecer correlações mais robustas.

A natureza insidiosa do insulinoma, com manifestações clínicas frequentemente progressivas e, por vezes, de difícil detecção, sublinha a importância da identificação precoce, de modo a antecipar o aparecimento de crises agudas de hipoglicemia, muitas vezes associadas a um prognóstico reservado (Stratton et al. 2024). O exame clínico detalhado, aliado a análises bioquímicas gerais e específicas, bem como a técnicas de imagiologia, é essencial para um diagnóstico preciso e para a implementação de um plano terapêutico adequado. Apesar de algumas técnicas diagnósticas serem de difícil aplicação devido à indisponibilidade de equipamentos (como, por exemplo, a Cintigrafia com Análogos dos Recetores da Somatostatina), é relevante mencioná-las, especialmente no caso de uma futura democratização destas tecnologias.

A abordagem terapêutica baseia-se principalmente em opções médicas e cirúrgicas, visando a remoção temporária das massas tumorais responsáveis pelo estado clínico do animal, seja por pancreatectomia parcial ou excisão localizada das lesões, bem como o controlo sintomático e a melhoria da qualidade de vida dos animais afetados. Embora a recorrência seja frequente, o prognóstico, apesar de variável, permanece reservado a longo prazo, sendo a cirurgia, associada a tratamento médico, a abordagem preferencial. No entanto, a necessidade de exames imagiológicos frequentes, a terapêutica diária, a realização de tomografia computadorizada antes da cirurgia, o próprio procedimento cirúrgico e o período pós-operatório representam frequentemente um custo elevado, o que deve ser considerado e adaptado a cada caso individualmente. Da mesma forma, é fundamental manter uma perspetiva ética e questionar a necessidade de uma abordagem cirúrgica em animais idosos ou com estado de saúde debilitado; sem recorrer à eutanásia, o tratamento médico pode proporcionar um tempo de vida adicional e com qualidade tanto para o animal como para os seus tutores.

Em conclusão, uma maior sensibilização dos tutores para os sinais clínicos de crise hipoglicémica nos furões, um acompanhamento veterinário mais rigoroso e a continuação das investigações sobre as causas e tratamentos do insulinoma são essenciais para otimizar a abordagem desta patologia e melhorar o bem-estar dos furões domésticos.

## Referências bibliográficas:

Alonso-Miguel D, García-San José P, González Sanz S, Clarés Moral I, Pérez-Alenza M. (2021) Evaluation of palliative therapy, alone or in combination with toceranib phosphate, in dogs diagnosed with metastatic or recurrent beta-cell neoplasia. *New Zealand Veterinary Journal*. 69(4):234–9. doi: 10.1080/00480169.2021.1905569.

Avallone G, Forlani A, Tecilla M, Riccardi E, Belluco S, Santagostino SF, Grilli G, Khadivi K, Roccabianca P. (2016) Neoplastic diseases in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) in Italy: classification and tissue distribution of 856 cases (2000–2010). *BMC Veterinary Research* ;12(1). doi: 10.1186/s12917-016-0901-7.

Bakthavatchalu, V., Muthupalani, S., Marini, R.P. and Fox, J.G. (2016) Endocrinopathy and aging in ferrets. *Veterinary Pathology*. 53(2), 349–365. DOI: 10.1177/0300985815623621.

Barger, A.M. and MacNeill, A.L. (eds.) (2016) *Small Animal Cytologic Diagnosis*. Boca Raton, FL: CRC Press. DOI: 10.1201/9781315373560.

Beeber, N.L. (2011) Surgical management of adrenal tumors and insulinomas in ferrets. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 20(3), 206–216. DOI: 10.1053/j.jepm.2011.04.006.

Bennett, R.A. and Pye, G.W. (eds.) (2021) *Surgery of Exotic Animals*. Hoboken, NJ: Wiley. DOI: 10.1002/9781119139614.

Cagnotti, G., Ferrini, S., Muro, G.D., Borriello, G., Corona, C., Manassero, L., Avilii, E., Bellino, C. and D'Angelo, A. (2022) Constant rate infusion of diazepam or propofol for the management of canine cluster seizures or status epilepticus. *Frontiers in Veterinary Science*. 9. DOI: 10.3389/fvets.2022.1005948.

Carpenter, J.W. and Marion, C. (2017) *Exotic Animal Formulary*. 5th ed. St. Louis, MO: Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-323-43088-4.

Costa, T.D., Segura, J.G., Ferreira, K.N.A. and Anobi, B.T. (2024) Insulinoma in ferret (*Mustela putorius furo*) - case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 76(1), 103–108. DOI: 10.1590/1678-4162-13061.

Del Baldo, F. and Fracassi, F. (2023) Continuous glucose monitoring in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. DOI: 10.1016/j.cvsm.2023.01.008.

Del Busto, I., German, A.J., Treggiari, E., Romanelli, G., O'Connell, E.M., Batchelor, D.J., Silvestrini, P. and Murtagh, K. (2020) Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34(3), 1135–1143. DOI: 10.1111/jvim.15751.

Finkler, M.R. (2004) A nutritional approach to the prevention of insulinomas in the pet ferret. *Exotic Mammal Medicine & Surgery*. 2(2). DOI: 10.5555/20063224501.

Fisher, P.G. (2009) Ferret behavior. In: *Exotic Pet Behavior*, 163–205. DOI: 10.1016/b978-1-4160-0009-9.x5001-4.

Fox, J.G. and Marini, R.P. (eds.) (2014) *Biology and Diseases of the Ferret*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-8138-2532-5.

Goetz, F.C., Greenberg, B.Z., Ells, J. and Meinert, C. (1963) A simple immunoassay for insulin: application to human and dog plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 23(12), 1237–1246. DOI: 10.1210/jcem-23-12-1237.

Graham, J.E., Doss, G.A. and Beaufrère, H. (eds.) (2021) *Exotic animal emergency and critical care medicine*. Wiley. DOI: 10.1002/9781119149262.

Harris, M.E., Weatherton, L. and Bloch, C.P. (2020) Glucagon therapy in canines with an insulinoma: a retrospective descriptive study of 11 dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 737–742. Available from: <https://europepmc.org/article/PMC/PMC7296875>.

Isgrò, M.A. and Bottoni, P. (2015) Neuron-Specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. In: Scatena, R., editor. Dordrecht: Springer Netherlands. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0.

Johnson-Delaney, C. (ed.) (2016) *Ferret medicine and surgery*. CRC Press. DOI: 10.1201/9781315371504.

Kealy, J.K. (2011) *Diagnostic Radiology & Ultrasonography of the Dog and Cat*. 5th ed. St. Louis, MO: Saunders. ISBN 978-1-4160-6207-0.

Khoshnegah, J., Nourani, H. and Mirshahi, A. (2024) Histopathologic aspects of pancreatic islet cell tumor in a dog. *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*. 16(35), 57–61. DOI: 10.22067/ijvst.2024.85261.1323.

Kudnig, S.T. and Séguin, B. (eds.) (2022) *Veterinary surgical oncology*. Wiley. DOI: 10.1002/9781119089124.

Liao, J., Ding, F., Luo, W., Nie, X., He, Y. and Li, G. (2020) Using the secretion ratios of insulin and c-peptide during the 2-h oral glucose tolerance test to diagnose insulinoma. *Digestive Diseases and Sciences*. DOI: 10.1007/s10620-020-06379-z.

Mahalakshmi, B., Baskaran, R., Shanmugavadivu, M., Nguyen, N.T. and Velmurugan, B.K. (2020) Insulinoma-associated protein 1 (INSM1): a potential biomarker and therapeutic target for neuroendocrine tumors. *Cellular Oncology*. 43(3), 367–376. DOI: 10.1007/s13402-020-00505-9.

Mahoney, B. and Scheler, J. (2016) Somatostatin receptor scintigraphy of neuroendocrine tumors of the abdomen and pelvis. *Seminars in Roentgenology*. 51(2), 112–122. DOI: 10.1053/j.ro.2016.02.008.

Marini, R.P., Ryden, E.B., Rosenblad, W.D., Murphy, J.C. and Fox, J.G. (1993) Functional islet cell tumor in six ferrets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 202(3), 430–433. DOI: 10.2460/javma.1993.202.03.430.

Martín-Timón, I. (2015) Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World Journal of Diabetes*. 6(7), 912. DOI: 10.4239/wjd.v6.i7.912.

Meredith, A. and Johnson-Delaney, C. (eds.) (2010) *BSAVA Manual of Exotic Pets*. 5th ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. ISBN 978-1-901535-79-3.

Molina, P.E., Eltayeb, K., Hourani, C., Wu, L., Fayad, A., Ren, Y. and Chang, M. (2020) Insulinoma and its diagnostic challenges in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.05.003.

O'Malley, B. (2005). *Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species: Structure and Function of Mammals, Birds, Reptiles, and Amphibians*. Edinburgh: Elsevier Saunders. ISBN 978-0-7020-2671-3.

Peterson, M.E. and Mooney, C.T., editors. (2022). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 5th ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. ISBN 978-1-910443-34-9.

Pramod, R.K., Atul, P.K., Pandey, M., Anbazhagan, S., Mhaske, S.T. and Barathidasan, R. (2024). Care, management, and use of ferrets in biomedical research. *Laboratory Animal Research*. 40(1). doi: 10.1186/s42826-024-00197-4.

Quesenberry, K.E., Orcutt, C.J., Mans, C. and Carpenter, J.W. (eds.) (2020). *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 4th ed. St. Louis, MO: Saunders. ISBN 978-0-323-54458-0.

Robben, J.H., van den Brom, W.E., Mol, J.A., van Haefen, T.W. and Rijnberk, A. (2006). Effect of octreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Research in Veterinary Science*. 80(1), 25–32. doi: 10.1016/j.rvsc.2005.03.005

Rosenthal, K.L. (2006). Feeding the hypoglycemic ferret. In: 7 de janeiro de 2006, Philadelphia. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20063121876>

Sheppard-Olivares, S., Bello, N.M., Johannes, C.M., Hocker, S.E., Biller, B., Husbands, B., Snyder, E., McMillan, M., McKee, T. and Wouda, R.M. (2022). Toceranib phosphate in the management of canine insulinoma: a retrospective multicentre study of 30 cases (2009–2019). *Veterinary Record Open*. 9(1). doi: 10.1002/vro2.27

Shiga, T., Nakata, M., Miwa, Y., Chambers, J.K., Uchida, K., Sasaki, N., Morino, T. and Nakayama, H. (2021). A retrospective study (2006–2020) of cytology and biopsy findings in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), ferrets (*Mustela putorius furo*) and four-toed hedgehogs (*Atelerix albiventris*) seen at an exotic animal clinic in Tokyo, Japan. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 38, 11–17. doi: 10.1053/j.jepm.2021.03.008

Sirois, M. (2022). *Laboratory Animal and Exotic Pet Medicine: Principles and Procedures*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby. ISBN 978-0-323-67511-6.

Strabo (1883). *The Geography of Strabo*. Translated from Ancient Greek by Hamilton, H. and Falconer, W. London: G. Bell & Sons.

Stratton, H. S., Rao, S. and Sadar, M. J. (2024). Hypothermia, anemia, hyperglycemia, and severe hypoglycemia are significant prognostic indicators of death in client-owned ferrets (*Mustela putorius furo*). *American Journal of Veterinary Research*. 1–8. doi: 10.2460/ajvr.23.10.0244.

Summa, N. M., Eshar, D., Lee-Chow, B., Larrat, S. and Brown, D. C. (2014). Comparison of a human portable glucometer and an automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentration in pet ferrets (*Mustela putorius furo*). *The Canadian Veterinary Journal*. (9), 865–869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25183894/>.

Slatter, D. (ed.) (1985). Textbook of Small Animal Surgery. Philadelphia, PA: W.B. Saunders. ISBN 978-0-7216-1889-1.

Thompson, J. C., Jones, B. R. and Hickson, P. C. (1995). The amended insulin to glucose ratio and diagnosis of insulinoma in dogs. *New Zealand Veterinary Journal*. 43(6), 240–243. doi: 10.1080/00480169.1995.35900.

Thrall, D. E. (2018). Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. 7th ed. St. Louis, MO: Saunders. ISBN 978-0-323-48247-9.

Uhlig, R., et al. (2022). Synaptophysin and chromogranin A expression analysis in human tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 555, 111726. doi: 10.1016/j.mce.2022.111726.

Virgolini, I., Traub-Weidinger, T. and Decristoforo, C. (2005). Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 19(2), 213–227. doi: 10.1016/j.beem.2004.09.001.

Weiss, C., Williams, B. and Scott, M. (1998). Insulinoma in the ferret: clinical findings and treatment comparison of 66 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 34(6), 471–475. doi: 10.5326/15473317-34-6-471.

Wheeler, M.J., Fraser, W.D. and Hutchinson, J.S.M. (eds.) (2006). Hormone Assays in Biological Fluids. *Methods in Molecular Biology*, vol. 324. Totowa, NJ: Humana Press. ISBN 978 1 58829 005 2.

Yeates, T. (1911). Studies in the embryology of the ferret. *Journal of Anatomy and Physiology*. 45(4), 319–335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17232892/>.

