

COBALAMINA: FATOR PROGNÓSTICO PARA PANCREATO E ENTEROPATIAS E BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO EM CÃES E GATOS ENFERMOS

Resumo

A cobalamina é uma vitamina hidrossolúvel fundamental para o processo de síntese de DNA. A diminuição sérica desse composto (hipocobalaminemia) é um achado frequente em diversas enfermidades, incluindo doenças pancreáticas e intestinais crônicas, tais como doença intestinal inflamatória, linfoma intestinal, insuficiência pancreática exócrina, dentre outras afecções que podem interferir diretamente na absorção e aproveitamento dessa vitamina. Estudos recentes vêm investigando o papel da cobalamina como fator prognóstico para essas doenças, uma vez que há evidências de relação entre hipocobalaminemia com a piora das manifestações clínicas e menor sobrevida dos animais. A suplementação em cães em gatos pode ser feita tanto por via parenteral, subcutânea e oral, em doses ainda não bem definidas. Melhoras clínicas vêm sendo observadas após a suplementação dessa vitamina em cães e gatos com hipocobalaminemia, sugerindo-se que essa prática possa ser adotada no tratamento de doenças intestinais ou pancreáticas que cursam com a deficiência desse nutriente.

Palavras chave: enteropatias crônicas, pancreatopatias, cobalamina,

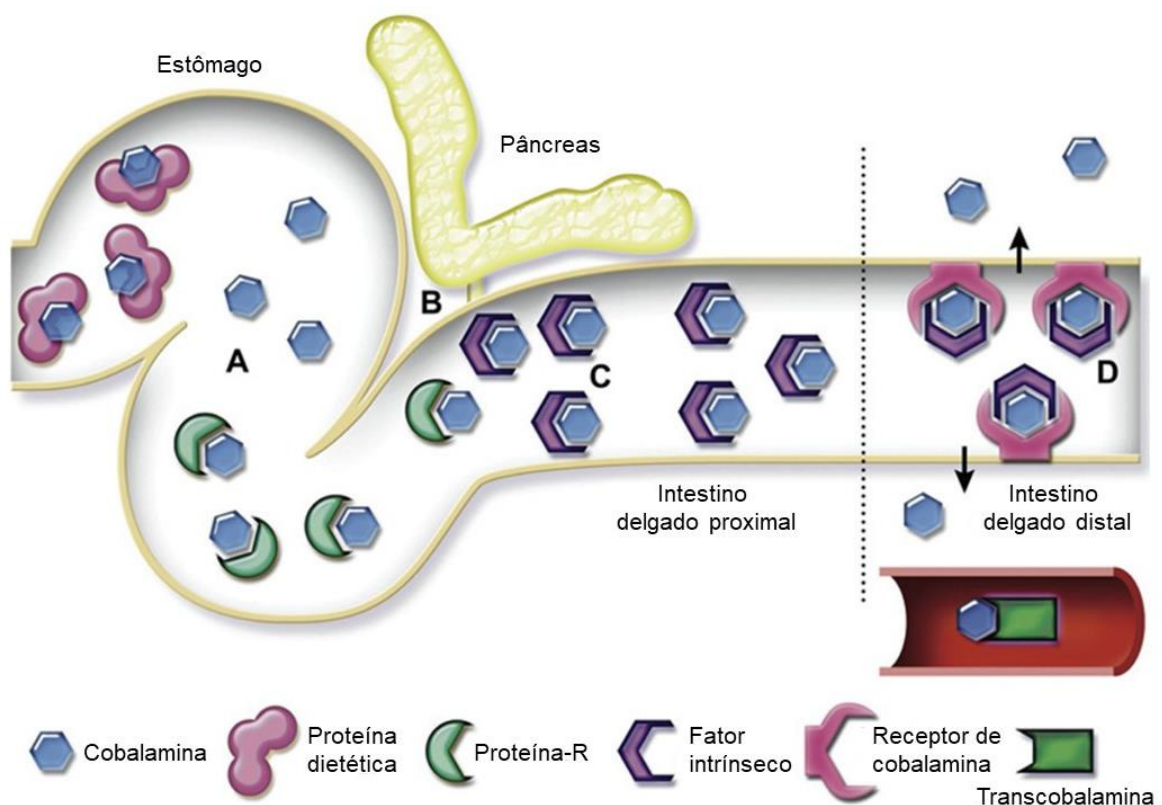
1. Introdução

A cobalamina, ou vitamina B12, é uma molécula pertencente ao grupo das vitaminas hidrossolúveis, sendo uma coenzima imprescindível para o

acontecimento de diversas reações químicas a nível celular. Essa molécula é sintetizada somente por bactérias e os animais, portanto, devem adquiri-la através da ingestão de alimentos. Dentre os papéis bioquímicos mais importantes dessa molécula, nota-se sua ação como um cofator para as enzimas succinil-CoA e metionina sintase, esta última sendo responsável pela transformação de homocisteína em metionina, reação “central” para a formação de DNA (TEFFERI & PRUTHI, 1994; ROTH et al., 1996).

A absorção da cobalamina é complexa e envolve uma série de etapas, conforme descrito na Figura 1.

Figura 1 – Representação do processo de absorção de cobalamina em carnívoros.



Fonte: Adaptado de Suchodolski & Steiner, 2003.

Inicialmente, a cobalamina ligada a proteínas da dieta é liberada no estômago pela ação do ácido gástrico e pepsinogênio. Em seguida, essa vitamina vai se ligar a proteína-R da saliva ou do estômago, formando um complexo que conduzirá a vitamina até o duodeno. Nesta porção intestinal, este complexo é desfeito pelas proteases pancreáticas e a cobalamina se liga ao fator intrínseco (FI), formando um novo conjunto de moléculas. A absorção desse segundo complexo formado é restrita somente à mucosa do íleo que apresenta receptores com afinidade para se ligar a esse composto. Após a absorção, a cobalamina é carregada para os tecidos pela corrente sanguínea, ligada à transcobalamina II, tornando-se disponível para desempenhar suas funções biológicas. Diferente dos seres humanos, o estômago e o pâncreas são responsáveis pela produção do FI nos cães, e somente o pâncreas produz essa molécula nos gatos (SIMPSON et al., 2001; RUAUX, 2013; STEINER et al., 2014).

Atualmente, diversos fatores são conhecidos por gerar uma diminuição sérica de cobalamina ou hipocobalaminemia. Devido à alta disponibilidade desse composto em dietas comerciais de animais de companhia, a hipocobalaminemia por uma ingestão insuficiente desse composto é rara em cães e gatos, mas pode estar presente em cães alimentados por dieta vegana sem suplementação (RUAUX, 2013; STEINER et al., 2014).

Há também a possibilidade de acontecer uma alteração primária congênita que resulta em uma menor absorção de cobalamina, semelhante a síndrome de Imerslund-Gräsbeck, que acontece em humanos, por uma mutação no gene que origina o receptor presente no epitélio intestinal ilíaco. Embora essa anormalidade não seja tão comum, existem relatos dessa alteração em cães das raças Schnauzer

gigante, Border Collie, Shar Pei, Beagle e Pastor Australiano (RUAUX, 2013; GOLD et al., 2015; KOOK & HERSBERGER, 2018).

Além disso, outra alteração que pode provocar a hipocobalaminemia é por uma maior competitividade na microbiota intestinal pela cobalamina, como acontece pelo aumento de bactérias do gênero *Clostridium* e *Bacteroides*. Um estudo realizado com cães (n=29), que apresentavam disbiose, demonstrou uma prevalência de 55% de hipocobalaminemia nesta espécie. Estudo semelhante não foi encontrado com gatos (GERMAN et al., 2003; RUAUX, 2013;).

A última possibilidade, e a mais importante na medicina veterinária, seria por processos que diminuam a capacidade absorptiva de cobalamina na mucosa intestinal ílica, podendo ser através da destruição dos receptores que absorvem essa vitamina, ou também de doenças que promovem uma redução da produção de FI. Ou seja, a hipocobalaminemia pode estar presente tanto em entero como em pancreatopatias, tais como enterites crônicas, linfoma intestinal, pancreatite e insuficiência pancreática exócrina (IPE) (TORRESON et al., 2017; VOLKMANN et al., 2017).

Em humanos, sabe-se que a hipocobalaminemia e hipofolatemia podem causar alterações hematológicas, como anemia perniciosa, morfologia megaloblástica em medula óssea e trombocitopenia. A deficiência exclusiva de cobalamina pode contribuir também para o desenvolvimento de desminelização de nervos periféricos, medula espinhal e cérebro, favorecendo o surgimento de anormalidades neuropsiquiátricas (ALLEN et al., 1993).

Em cães e gatos, as manifestações clínicas frequentemente encontradas em animais com hipocobalaminemia são perda de peso, anorexia, diarreia e vômito (RUAUX et al., 2005; JUGAN & AUGUST, 2017). Em gatos, também se encontra

eritrocitose macrocítica, aumento de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), hipoalbuminemia e hipocloremia (SIMPSON et al., 2001), e em cães, há relato de anemia normocítica hipocrômica não regenerativa, corpúsculos de Howell-Jolly, leucopenia por neutropenia marcante com neutrófilos segmentados e hiperamonemia (GOLD et al., 2015).

Embora a mensuração sérica de cobalamina possa ser um importante marcador de absorção intestinal, essa avaliação não pode ser exclusivamente considerada para o diagnóstico das doenças supracitadas. Estudos vêm demonstrando a importância da sua mensuração para prognóstico de algumas doenças e quais são os benefícios da suplementação oral dessa vitamina (RUAUX et al., 2005; JUGAN & AUGUST, 2017; SOETART et al., 2019).

Desenvolvimento

Em se tratando de enteropatias crônicas e sua relação com hipocobalaminemia, nota-se que as doenças mais frequentes em gatos que levam a diminuição sérica dessa vitamina são doença intestinal inflamatória (DII) e linfoma intestinal. Em um estudo retrospectivo com 75 gatos apresentando, em maioria, DII e linfoma intestinal, 29% (n=22) dos animais apresentavam valores séricos de cobalamina subnormais (300 a 499 ng/l) e 71% (n=53) apresentavam hipocobalaminemia (<300 ng/l). No entanto, não foi encontrada relação entre o tempo de duração das manifestações clínicas e o nível sérico de cobalamina nesse estudo, assim como também não houve relação dos níveis de cobalamina e o grau de inflamação intestinal (MAUNDER et al., 2012; JUGAN & AUGUST, 2017).

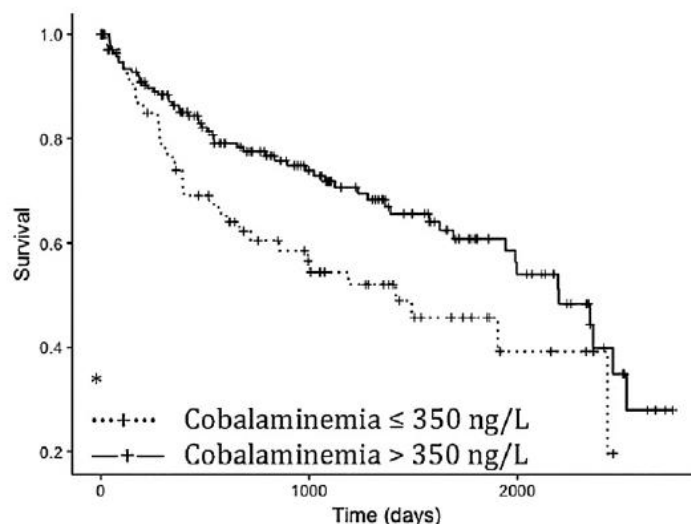
Volkman et al. (2017) em um estudo retrospectivo realizado na Alemanha com 136 cães que apresentavam diarreia por mais de três semanas, observaram

que hipocobalaminemia severa (<200 pg/mL) era frequente em cães que apresentavam enteropatia responsiva a dieta e DII. Além desse achado, também foi demonstrado relação entre hipocobalaminemia e desfecho clínico desfavorável, revelando a importância da mensuração de cobalamina para determinar o prognóstico dessas doenças em cães (VOLKMANN et al., 2017).

Em relação às pancreatopatias, a hipocobalaminemia pode ser encontrada em animais com IPE. Em cães, muito provavelmente, ocorre devido a maior competição por cobalamina pelas bactérias intestinais e, em menor grau, devido à redução da liberação do FI. Em gatos, disbiose por IPE nunca foi descrita, sendo mais provável que a hipocobalaminemia seja por redução de FI. Sabe-se que as manifestações clínicas dessa doença são mais evidentes nos animais que apresentam concentração sérica dessa vitamina diminuída (WESTERMARCK & WIBERG, 2012; XENOULIS et al., 2016; SOETART et al., 2019).

Recentemente, Soetart et al. (2019) demonstraram maior sobrevida em cães com valores séricos de cobalamina >350 ng/L no momento do diagnóstico da IPE, quando comparados à cães que possuíam concentrações menores (Figura 2). Batchelor et al. (2007), em um estudo retrospectivo, observaram que cães com hipocobalaminemia (<100 ng/L) tiveram tempo de sobrevivência menor do que cães com valores maiores. Portanto, em cães com IPE, a mensuração de cobalamina deve ser realizada, pois pode oferecer informações importantes quanto ao prognóstico dos animais (BATCHELOR et al., 2007; SOETART et al., 2019).

Figura 2 – Efeito da cobalaminemia no diagnóstico na sobrevida global de cães com insuficiência pancreática exócrina.



Fonte: SOETART et al., 2019

Em gatos com IPE (n=119), foi observada alta prevalência dessa anormalidade, onde 77% (n=92) dos animais apresentavam hipocobalaminemia (<290 ng/L). Também foi observado nesses animais com concentração sérica de cobalamina reduzida que os valores de tripsinogênio sérico semelhante a tripsina felina (fTLI) eram ainda menores comparados com animais que não apresentavam hipocobalaminemia. É sugestivo que a hipocobalaminemia seja encontrada em animais que apresentam um estágio mais avançado de IPE, podendo também ser usada como um fator prognóstico para gatos com esta condição (XENOULIS et al., 2016).

Uma vez que a concentração sérica de cobalamina normalizada é importante para o crescimento, diferenciação e funcionamento dos enterócitos, sua suplementação é recomendada (TREPANIER, 2009; SOETART et al., 2019; TORESSON et al., 2019). Estudos vêm demonstrando diversas vias de administração, dose e frequência que podem ser utilizadas para o tratamento de hipocobalaminemia. No entanto, é sabido que esses fatores dependem da etiologia,

resposta a terapia para a causa primária e da espécie que apresenta a deficiência dessa vitamina (SIMPSON et al., 2001; RUAUX, 2013).

Simpson et al. (2001) demonstraram que gatos apresentam a meia-vida de cobalamina entre 11 a 14 dias, ou seja, menor do que em cães e humanos, cujos valores podem chegar até cerca de 1 ano. Esses valores podem ser ainda menores em gatos com doenças que cursam com hipocobalaminemia, variando entre 4,5 a 5,5 dias. O aumento da meia-vida para 8,5 dias foi observado após a suplementação parenteral de 1mg de cobalamina a cada 2 semanas, em gatos com hipocobalaminemia (<900 pg/mL) que apresentavam DII, linfoma e doenças pancreatobiliares (SIMPSON et al., 2001).

Outro estudo foi realizado com 19 gatos apresentando hipocobalaminemia (≤ 100 ng/L), no qual os animais foram suplementados semanalmente com 250 μ g, por via subcutânea, durante 4 semanas, sem ajustes na dieta ou medicação que estava sendo administrada (antibióticos e anti-inflamatórios). Embora não houvesse um grupo controle para realizar comparação, nos animais suplementados foi observada uma diminuição de vômitos, diarreia e melhora da consistência das fezes (RUAUX et al., 2005). Resultados semelhantes foram encontrados em gatos com IPE, onde a suplementação de cobalamina foi associada com melhora de resposta ao tratamento, tanto em animais com hipocobalaminemia quanto em animais que possuíam os níveis séricos normais dessa vitamina (XENOULIS et al., 2016).

Em cães, os benefícios da suplementação parenteral foram vistos em um cão da raça Pastor Australiano, de 5 meses de idade, diagnosticado com deficiência primária de absorção de cobalamina. O animal apresentava hipocobalaminemia (<150 ng/L), letargia, dificuldade de crescimento, desidratação, sendo, então,

realizada a administração de cianocobalamina 500 µg a cada 48 horas. Após 4 dias de suplementação, o animal passou a apresentar melhora clínica, observada pela melhora do apetite, hidratação e normalização dos parâmetros vitais. Depois de 8 dias de suplementação, o animal ganhou 0,6 kg, voltou a crescer, apresentando-se ativo e com apetite normal (GOLD et al., 2015). Como o animal não apresentava nenhuma outra doença associada, foi possível notar o benefício da suplementação exclusiva de cobalamina, uma vez que na presença de outras doenças muitas vezes é difícil discernir se o benefício veio da terapia instituída ou da suplementação dessa vitamina.

Resultados semelhantes foram obtidos, porém, com suplementação por via oral em três beagles que também foram diagnosticados com deficiência primária de absorção de cobalamina. Os cães foram suplementados com de cianocobalamina na dose de 1 mg para cães de aproximadamente 11kg, uma vez por dia. Foi demonstrada normalização dos indicadores de hipocobalaminemia avaliados no estudo, e nenhuma manifestação clínica foi observada durante a suplementação. Apesar do baixo número amostral, nesse estudo também se avaliou o benefício exclusivo da utilização de cobalamina, uma vez que os animais não possuíam outras doenças associadas (KOOK & HERSBERGER, 2018).

Recentemente foi demonstrando que a suplementação pela via oral é tão eficiente quanto à realizada por via parenteral. Torreson et al. (2019) realizaram estudo prospectivo e randomizado, com 36 cães com hipocobalaminemia (≤ 285 ng/L), comparando a diferença da suplementação oral e parenteral. Os animais do grupo de suplementação oral recebiam 0,25mg ($\frac{1}{4}$ do tablete) para cada 10kg de peso corporal por dia e cães com mais de 20kg recebiam 1mg (1 tablete) de cianocobalamina por dia. No grupo que recebeu a vitamina pela via parenteral,

a dose de hidroxicoBALAMINA variou de 0,25 a 1,2 mg semanalmente por 6 semanas. Em ambos os grupos houve normalização dos indicadores de deficiência de cobalamina no 28º dia de mensuração, ou seja, foi observado que não houve diferença entre a suplementação parenteral e oral de cobalamina (TORESSON et al., 2019).

Torreson et al. (2017), em um estudo retrospectivo com 25 gatos que apresentavam enterites crônicas, IPE, linfoma e outras doenças gastrintestinais, demonstraram normalização dos valores séricos de cobalamina em animais que apresentavam hipocobalaminemia (<250 pmol/L), através da suplementação oral, com uma dose média de 0,91mg/m² (TORRESON et al., 2017).

5.Considerações finais

Em se tratando de doenças que podem levar a hipocobalaminemia, como enterites crônicas e pancreatopatias, a mensuração sérica de cobalamina se torna uma avaliação fundamental e que deveria ser empregada na rotina clínica. Afinal, há relação da diminuição sérica dessa vitamina com a sobrevida dos animais e piora das manifestações clínicas, sendo possível obter informações de prognóstico, gravidade da enfermidade que podem auxiliar e pautar a escolha do tratamento a ser instituído.

Na ocorrência de hipocobalaminemia, a suplementação dessa vitamina deve ser adotada simultaneamente ao tratamento da causa de base. Os benefícios da suplementação são observados tanto em cães quanto em gatos, através do aumento da meia-vida dessa vitamina e melhora das manifestações clínicas.

Para a realização de uma suplementação adequada, é preciso considerar a causa primária da doença e qual espécie em questão, uma vez que há diferenças

entre a meia-vida de cobalamina entre cães e gatos. Estudos demonstram que a suplementação pode ser feita por diversas vias de administração, como parenteral, subcutânea e oral. Entretanto, ainda não existe um consenso definido sobre qual a dose que deve ser utilizada, apesar dos estudos aqui apresentados terem evidenciado benefícios da suplementação com diferentes doses.

Por fim, a mensuração e suplementação de cobalamina são práticas que merecem atenção e devem ser incorporadas na rotina clínica de veterinários de cães e gatos. Estudos devem ser realizados com o objetivo de estabelecer protocolos adequados de suplementação, considerando espécie, causa de primária e outros fatores que podem influenciar nessa realização.

6.Referências

ALLEN, R. H.; STABLER, S. P.; SAVAGE, D. G.; LINDENBAUM, J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. **The FASEB Journal**, v.7, p.1344-1353, 1993.

BATCHELOR, D. J.; NOBLE, P. J. M.; TAYLOR, R. H.; CRIPPS, P. J.; GERMAN, A. J. Prognostic Factors in Canine Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prolonged Survival is Likely if Clinical Remission is Achieved. **J Vet Intern Med**, v.21, p.54-60, 2007.

GERMAN, A. J.; DAY, M. J.; RUAUX, C. G.; STEINER, J. M.; WILLIAMS, D. A.; HALL, E. J. Comparison of Direct and Indirect Tests for Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Antibiotic-Responsive Diarrhea in Dogs. **J Vet Intern Med**, v.17, p.33-43, 2003.

GOLD, A. J.; SCOTT, M. A.; FYFE, J. C. Failure to thrive and life-threatening complications due to inherited selective cobalamin malabsorption effectively managed in a juvenile Australian shepherd dog. **Can Vet J**, v.56, p.1029-1034, 2015.

JUGAN, M. C.; AUGUST, J. R. Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. **J Feline Med Surg**, v.19, p.48-56, 2017.

KOOK, P. H.; HERSBERGER, M. Daily oral cyanocobalamin supplementation in Beagles with hereditary cobalamin malabsorption (Imerslund-Gräsbeck syndrome) maintains normal clinical and cellular cobalamin status. **J Vet Inter Med**, p.1-7, 2018.

MAUNDER, C. L.; DAY, J. M.; HIBBERT, A.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI, J. S.; HALL, E. Serum cobalamin concentrations in cats with gastrointestinal signs: correlation with histopathological findings and duration of clinical signs. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, 2012, p.686-693.

ROTH, J. R.; LAWRENCE, J. G.; BOBIK, T. A. Cobalamin (Coenzyme B12): Synthesis and Biological Significance. **Annual Review of Microbiology**, v.50, p.137-181, 1996.

RUAUX, C. G.; STEINER, J. M.; WILLIAMS D. A. Early Biochemical and Clinical Responses to Cobalamin Supplementation in Cats with Signs of Gastrointestinal Disease and Severe Hypocobalaminemia. **J Vet Intern Med**, v.19, p.155-160, 2005.

RUAUX, C. G. Cobalamin in companion animals: Diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. **The Veterinary Journal**, v.196, p.145-152, 2013.

SIMPSON, K. W.; FYFE, J.; CORNETTA, A.; SACHS, A.; STRAUSS-AYALI, D.; LAMB, S. V.; REIMERS, T. J. Subnormal Concentrations of Serum Cobalamin (Vitamin B12) in Cats with Gastrointestinal Disease. **J Vet Intern Med**, v.15, p.26-32, 2001.

SOETART, N.; ROCHEL, D.; DRUT, A.; JAILLARDON, L. Serum cobalamin and folate as prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: Na observational cohort study of 299 dogs. **The Veterinary Journal**, v.243, p.15-20, 2019.

STEINER, J. M. Review of Commonly Used Clinical Pathology Parameters for General Gastrointestinal Disease with Emphasis on Small Animals. **Toxicologic Pathology**, v.42, p.189-194, 2014.

SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M. Laboratory assessment of gastrointestinal function. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, p.203-210, 2003.

TEFFERI, A.; PRUTHI, R. K. The Biochemical Basis of Cobalamin Defficiency. **Mayo Clin Proc**, v.69, p.181-186, 1994.

TORESSON, L.; STEINER, J. M.; OLMEDAL, G.; LARSEN, M.; SUCHODOLSKI, J. S.; SPILLMAN, T. Oral cobalamin supplementation in cats with hypocobalaminemia: a retrospective study. **Journal of feline medicine and surgery**, v.19, p.1302-1306, 2017.

TORRESON, L.; STEINER, J. M.; SPODSBERG, E.; OLMEDAL, G.; SUCHODOLSKI, J. S.; LIDBURY, J. A.; SPILLMANN, T. Effects of oral versus parenteral cobalamin supplementation on methylmalonic acid and homocysteine concentrations in dogs with chronic enteropathies and low cobalamin concentrations. **The Veterinary Journal**, v.243, p.8-14, 2019.

TREPANIER, L. Idiopathic inflamatory bowel disease in cats: Rational treatment selection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, 2009, p.32-38.

VOLKSMANN, M.; STEINER, J.M.; FOSGATE, G. T.; ZENTEK, J.; HARTMANN, S.; KOHN, B. Chronic Diarrhea in Dogs – Retrospective Study in 136 Cases. **J Vet Intern Med**, v.31, p.1043-1055, 2017.

WESTERMARCK, E.; WIBERG, M. Exocrine Pancreatic Insufficiency in the Dog: Historical Background, Diagnosis, and Treatment. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.27, p.96-103, 2012.

XENOULIS, P. G.; ZORAN, D. L.; FOSGATE, G. T.; SUCHODOLSKI, J. S.;
STEINER J. M. Feline Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Retrospective Study of
150 Cases. **J Vet Intern Med**, v.30, p.1-8, 2016.