

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

NATALYA SILVA PACHECO

Cobalamina em cães e gatos: *status* e implicações terapêuticas

Porto Alegre

2021/2

Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul

Faculdade De Veterinária

Cobalamina em cães e gatos: *status* e implicações terapêuticas

Autor(a): Natalya Silva Pacheco

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador(a): Prof.^a Dr.^a Anelise Bonilla Trindade Gerardi

Porto Alegre

2021/2

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Pacheco, Natalya

Cobalamina em cães e gatos: status e implicações terapêuticas / Natalya Pacheco. -- 2022.

40 f.

Orientadora: Anelise Bonilla Trindade Gerardi.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Cobalamina em cães e gatos . I. Bonilla Trindade
Gerardi, Anelise, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

NATALYA SILVA PACHECO

Cobalamina em cães e gatos: *status* e implicações terapêuticas

Aprovado em _____ de maio de 2022.

APROVADO POR:

Prof.^a Dr.^a Anelise Bonilla Trindade Gerardi

Orientadora e Presidente da Comissão

Prof.^a Dr.^a Ana Cristina Pacheco de Araújo

Membro da Comissão

Mestre Laura Contreras

Membro da Comissão

RESUMO

A cobalamina (vitamina B12) é uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao complexo B e que possui funções indispensáveis em diversos processos bioquímicos e metabólicos tanto em humanos como em animais, servindo como cofator para pelo menos três importantes enzimas. Espécies monogástricas não são capazes de sintetizar a vitamina, sendo necessário sua obtenção por meio da alimentação ou suplementação. Alimentos de origem animal são considerados melhores fontes de B12, enquanto vegetais praticamente não contém o nutriente. A biossíntese microbiana é a forma de produção da cobalamina, tanto daquela contida nos alimentos como também da forma produzida pela indústria farmacêutica. O processo de absorção da vitamina B12 é complexo e dependente da funcionalidade de diversos órgãos, sistemas e mecanismos. A absorção propriamente ocorre na região intestinal do íleo e necessita da secreção de um fator intrínseco (FI), fator esse que é secretado por estômago e pâncreas em cães e somente pelo pâncreas em gatos. Níveis inadequados de cobalamina, especialmente baixos, podem resultar em alterações no metabolismo dos animais, bem como estarem relacionados e indicarem alguma doença subjacente. Os *status* de vitamina B12 classificam os níveis séricos de acordo com o intervalo de referência (IR) em hipocobalaminemia, normocobalaminemia e hipercobalaminemia. A normocobalamina não exclui a possibilidade de uma deficiência e hipovitaminose em níveis intracelulares. A hipercobalaminemia outrora considerada como um achado na medicina veterinária, atualmente parece se relacionar principalmente com desordens hepáticas e neoplasias. A deficiência desta vitamina está relacionada principalmente com doenças intestinais e pancreáticas, mas também pode haver uma predisposição genética. A hipocobalaminemia indica a necessidade de reposição vitamínica. Protocolos parenterais semanais são mais usuais, enquanto a administração oral ainda é relativamente recente. A interpretação de *status* da cobalamina pode auxiliar no diagnóstico e definição de prognóstico, além de que o manejo adequado da reposição de B12 possui valor terapêutico na recuperação e melhora dos pacientes.

Palavras-chave: vitamina B12, normocobalaminemia, hipocobalaminemia, hipercobalaminemia.

ABSTRACT

Cobalamin (vitamin B12) is a water-soluble vitamin belonging to the B complex and has essential functions in several biochemical and metabolic processes in both humans and animals, serving as a cofactor for at least three important enzymes. Monogastric species are not able to synthesize the vitamin, and it is necessary to obtain it through food or supplementation. Animal-based foods are considered the best sources of B12, while vegetables contain virtually no B12. Microbial biosynthesis is the way in which cobalamin is produced, both from that contained in food and also from the form produced by the pharmaceutical industry. The process of vitamin B12 absorption is complex and depends on the functionality of various organs, systems and mechanisms. Absorption properly occurs in the intestinal region of the ileum and requires the secretion of an intrinsic factor (IF), a factor that is secreted by the stomach and pancreas in dogs and only by the pancreas in cats. Inadequate levels of cobalamin, especially low levels, can result in changes in the metabolism of animals, as well as being related and indicating an underlying disease. Vitamin B12 status classifies serum levels according to the reference interval (RI) into hypocobalaminemia, normocobalaminemia, and hypercobalaminemia. Normocobalamin does not exclude the possibility of a deficiency and hypovitaminosis at intracellular levels. Hypercobalaminemia, once considered a finding in veterinary medicine, currently seems to be mainly related to liver disorders and neoplasms. Deficiency of this vitamin is mainly related to intestinal and pancreatic diseases, but there may also be a genetic predisposition. Hypocobalaminemia indicates the need for vitamin replacement. Weekly parenteral protocols are more common, while oral administration is still relatively recent. The interpretation of cobalamin status can help in the diagnosis and definition of prognosis, in addition to the fact that adequate management of B12 replacement has therapeutic value in the recovery and improvement of patients.

Keywords: *vitamin B12, normocobalaminemia, hypocobalaminemia, hypercobalaminemia.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ilustração do processo de absorção normal da cobalamina.....	15
--	----

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** — Recomendações de doses para protocolo parenteral semanal de suplementação de cobalamina para cães e gatos de diferentes pesos corporais, com base nas recomendações do *Gastrointestinal Laboratory, Texas A&M University*..... 31
- Tabela 2** — Recomendações de doses para protocolo oral de suplementação diária de cobalamina para cães e gatos de diferentes pesos corporais, com base nas recomendações do *Gastrointestinal Laboratory, Texas A&M University*..... 32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	HISTÓRICO E ORIGEM DA COBALAMINA.....	11
3	FONTES DIETÉTICAS DE COBALAMINA.....	12
4	METABOLISMO DA COBALAMINA.....	14
4.1	Absorção.....	14
4.2	Armazenamento.....	16
4.3	Excreção.....	16
5	TESTES LABORATORIAIS PARA AVALIAÇÃO DE <i>STATUS</i>.....	17
5.1	Concentração de cobalamina sérica total.....	17
6	<i>STATUS</i> DE COBALAMINA E CONDIÇÕES ASSOCIADAS.....	19
6.1	Hipocobalaminemia.....	19
6.1.1	Predisposições.....	20
6.1.1.1	Racial.....	21
6.1.1.2	Idade.....	22
6.1.1.3	Má absorção seletiva de cobalamina.....	22
6.1.2	Desordens pancreáticas.....	23
6.1.2.1	Insuficiência pancreática exócrina (IPE).....	23
6.1.3	Desordens gastrointestinais.....	23
6.1.3.1	Enteropatias crônicas.....	24
6.1.3.2	Disbiose intestinal.....	25
6.1.4	Deficiência dietética.....	25
6.1.5	Condições oncológicas.....	26
6.1.5.1	Linfoma multicêntrico.....	26
6.1.6	Doenças infecciosas.....	27
6.1.6.1	Leishmaniose canina.....	27
6.1.7	Desordens endócrinas.....	27
6.1.7.1	Hipertireoidismo.....	27
6.2	Normocobalaminemia.....	28
6.3	Hipercobalaminemia.....	28
7	TRATAMENTO PARA <i>STATUS</i> DEFICIENTE.....	30
8	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

As vitaminas são moléculas orgânicas complexas essenciais para o adequado funcionamento do metabolismo humano e animal, desempenhando importante papel em diversos processos, sínteses e vias metabólicas, em variados tecidos e órgãos (MCDOWELL, 2000). A classificação geral das vitaminas compreende a divisão em dois grupos: as lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K) e as hidrossolúveis (complexo B e vitamina C). Em maioria, as vitaminas não podem ser sintetizadas pelo organismo, sendo assim, necessário o fornecimento e obtenção através da alimentação (CASE *et al.*, 2011).

A cobalamina (Cbl), conhecida popularmente como vitamina B12, é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, sendo esta a última vitamina descoberta no ano de 1948 e que possui características únicas quando em comparação com as demais: é sintetizada apenas por microrganismos, possui baixa concentração requerida para atender as necessidades diárias do organismo e contém o elemento cobalto em sua estrutura (MCDOWELL, 2000). Alimentos de origem animal são boas fontes de vitamina B12, enquanto vegetais e plantas praticamente não contêm em sua composição (KATHER *et al.*, 2019). Na espécie canina e felina, a absorção da vitamina oriunda da dieta ocorre na região intestinal do íleo e é um processo complexo e mediado por receptores (RUAUX, 2013; KEMPF *et al.*, 2018).

Atualmente, distúrbios do metabolismo de cobalamina são cada vez mais reconhecidos na medicina veterinária, especialmente em pequenos animais, e os níveis inadequados de vitamina B12 resultam em implicações clínicas, terapêuticas e metabólicas (KATHER *et al.*, 2019). Também, a mensuração de cobalamina sérica pode ser utilizada clinicamente na forma de marcador diagnóstico e para auxiliar na determinação do prognóstico do paciente (GRÜTZNER *et al.*, 2012; RUAUX, 2013), porém, a interpretação do *status* e manejo dos níveis inadequados da vitamina podem ser um desafio (KATHER *et al.*, 2019).

Os níveis ou *status* de cobalamina sérica, mensurados através de amostra sanguínea, são classificados em normocobalaminemia, hipocobalaminemia e hipercobalaminemia, correspondendo respectivamente a concentração sérica de cobalamina dentro do intervalo de referência, abaixo e acima (KATHER *et al.*, 2019). A deficiência de vitamina B12 pode ser um fator prognóstico desfavorável e levar a consequências graves no organismo, sendo assim, é importante não somente diagnosticar a hipocobalaminemia, mas também se faz necessário realizar a correção desses níveis inadequados (WATSON, 2015). As implicações da hipercobalaminemia na medicina veterinária ainda não foram investigadas extensivamente como na medicina humana (TREHY *et al.*, 2014).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca da cobalamina (vitamina B12) na espécie canina e felina, abordando sua importância, metabolismo, absorção, desordens associadas com cada *status*, exames laboratoriais, interpretação dos *status*, manejo da reposição da vitamina, bem como a importância da sua mensuração e correção nas dosagens recomendadas para cada paciente.

2 HISTÓRICO E ORIGEM DA COBALAMINA

A descoberta da cobalamina é marcada por contribuições de diversas áreas e campos da ciência como a nutrição animal e humana, medicina, química e a microbiologia e, resultou até mesmo no recebimento de prêmios Nobel. A motivação original e primária da descoberta da B12 surgiu em meados dos anos 1800 a partir da necessidade de encontrar uma cura para uma doença fatal, a anemia perniciosa em humanos, um tipo de anemia grave que frequentemente levava a complicações neurológicas e parecia estar relacionada com distúrbios do sistema digestório. Após anos do surgimento da doença e diversos óbitos, foi observado que pacientes que recebiam fígado em suas dietas evoluíam para a cura ou melhora (MCDOWELL, 2000).

Diante da constatação que através de uma intervenção nutricional era possível curar ou promover uma sobrevida maior para os pacientes com anemia perniciosa, iniciou uma disputa entre os cientistas afim de encontrar o fator desconhecido presente no fígado que era eficaz como tratamento. Por muitos anos o progresso das pesquisas foi lento e somente em 1948, foi possível isolar e determinar um fator hepático que tornava a anemia perniciosa curável, fator esse que foi nomeado de vitamina B12. Nesse período também foi descoberto que existia um fator gástrico em humanos que desempenhava um papel na absorção do possível fator antianêmico contido no fígado, o que depois se confirmou ser o fator intrínseco (FI), indispensável para absorver cobalamina (GREEN; MILLER, 2007).

Posteriormente, em excrementos de animais de produção, ocorreu o isolamento de microrganismos que quando cultivados por fermentação simples eram capazes de produzir vitamina B12. Essa constatação culminou no início da produção industrial da cobalamina, que é baseada totalmente em fermentação bacteriana (MCDOWELL, 2000). Em 1964, cientistas conseguiram elucidar a estrutura da vitamina, o que resultou no recebimento do Prêmio Nobel de química e finalmente, foi possível determinar como ocorria a sua síntese por meio de um estudo que levou mais de uma década para a sua conclusão (GREEN; MILLER, 2007).

Atualmente se sabe que a vitamina B12 é essencial para múltiplos sistemas enzimáticos que são responsáveis por funções metabólicas variadas e importantes para o organismo, incluindo o sistema nervoso. Ela está relacionada ao metabolismo de outros nutrientes essenciais como a colina e metionina e, embora suas principais inter-relações sejam com ácidos nucleicos e proteínas, a cobalamina também atua no metabolismo de gorduras e carboidratos. Uma função geral e resumida da B12 é a promoção da síntese de células sanguíneas e manutenção da integridade do sistema nervoso (MCDOWELL, 2000).

3 FONTES DIETÉTICAS DE COBALAMINA

A vitamina B12 é encontrada em alimentos de origem animal como carnes, aves, peixes, ovos e laticínios (CASE *et al.*, 2011). Plantas e vegetais praticamente não possuem nenhum teor de cobalamina e, apesar de ser encontrada em alimentos de origem animal, a vitamina presente nesses alimentos na verdade foi sintetizada por microrganismos procarióticos (GREEN; MILLER, 2007). É importante destacar que o corpo humano e animal não possui capacidade de produzir a vitamina e assim, a ingestão via alimentação é a única forma de obtenção (HERRMANN; OBEID, 2012). Todas espécies monogástricas, incluindo cães e gatos, submetidas a uma dieta exclusivamente vegetal estão susceptíveis a desenvolverem deficiência de vitamina B12 (MCDOWELL, 2000).

A melhor fonte de obtenção de vitamina B12 é por meio da biossíntese microbiana que ocorre através de duas rotas alternativas, de acordo com o tempo de inserção do cobalto e a exigência molecular de oxigênio. A via aeróbica foi mais estudada em *Pseudomonas dentrificans*, enquanto a via anaeróbica é mais bem elucidada em *Salmonella typhimurium*, *Bacillus megaterium* e *Propionibacterium shermanii* (FANG; KANG; ZHANG, 2017). Após sintetizada, a cobalamina é transferida e acumulada nos tecidos dos animais que servirão como fonte de alimento, o que também pode ocorrer em algumas plantas ou cogumelos pela interação ambiental. Quanto aos peixes, a B12 é produzida por algumas bactérias e seres do reino archaea e transferidas aos animais via fitoplâncton ou predação de peixes menores (WATANABE; BITO, 2017).

Diversos estudos indicam que carne, leite e peixe representam as principais fontes de cobalamina na alimentação humana, mas a biodisponibilidade na carne parece ser inferior entre os três alimentos (VOGIATZOGLOU *et al.*, 2009). Comparando os tipos de proteína animal, o teor de B12 das carnes cruas tende a ser maior na bovina do que na suína, o que sugere que as carnes de ruminantes como bovinos e ovinos contém maior quantidade de cobalamina em comparação com as de animais onívoros como galinhas e suínos (WATANABE; BITO, 2017). O consumo de ovos de galinha não parece contribuir de maneira significativa nos níveis de cobalamina em humanos (BROUWER-BROLSMA *et al.*, 2015). Em localidades como Japão e França, a maior parte de obtenção diária de B12 da população é através da alimentação com peixes e mariscos, sendo que peixes carnívoros maiores possuem maior teor vitamínico do que peixes menores (WATANABE; BITO, 2017).

Os ruminantes configuram a espécie exceção capaz de realizar a síntese de B12 no seu próprio organismo, desde que recebam um fornecimento adequado de cobalto via dieta e que o

rúmen funcione normalmente. A síntese ocorre no rúmen dos animais, local repleto de microrganismos, incluindo bactérias sintetizadoras que são capazes de produzir vitamina B12 na presença do cobalto. A cobalamina é sintetizada pela microbiota ruminal local, absorvida pelo do sistema digestório e transportada para os tecidos como fígado e músculo onde se acumula. Quantidades significantes de B12 também compõem o leite de ruminantes (ORTIGUES-MARTY *et al.*, 2005).

Embora usualmente e popularmente as fontes alimentares de cobalamina são alimentos de origem animal, há alguns alimentos à base de plantas e vegetais que contêm quantidades variáveis da vitamina. Sugere-se que o consumo de vegetais fermentados, vegetais artificialmente enriquecidos com B12, cogumelos e, especialmente, algas comestíveis podem contribuir para reduzir a incidência de deficiência de vitamina B12 em pessoas vegetarianas ou veganas (WATANABE *et al.*, 2014). Além disso, alguns alimentos produzidos teoricamente somente com ingredientes vegetais, podem conter pequenas quantidades por contaminação durante seu processamento ou a adição de algum ingrediente derivado de um alimento de origem animal. Entretanto, na maioria desses alimentos o teor encontrado é insignificante (PAWLAK *et al.*, 2012).

4 METABOLISMO DA COBALAMINA

4.1 Absorção

A cobalamina é absorvida através de um processo complexo (Figura 1) que é mediado por receptores e dependente de um sistema gastrointestinal funcionando adequadamente (SUCHODOLSKI; STEINER, 2003; RUAUX, 2013). A vitamina B12 da dieta, ingerida via oral, está ligada as proteínas dos alimentos. Ao chegar no estômago, a cobalamina que está complexada com proteína dietética é liberada pelo efeito da combinação de ácido gástrico e pepsina (MCDOWELL, 2000). Livre no estômago, imediatamente após sua liberação, se liga a primeira proteína ligadora, a haptocorrina, também chamada de proteína-R e transcobalamina I (KATHER *et al.*, 2019), que será responsável pelo seu transporte até a região duodenal (RUAUX, 2013).

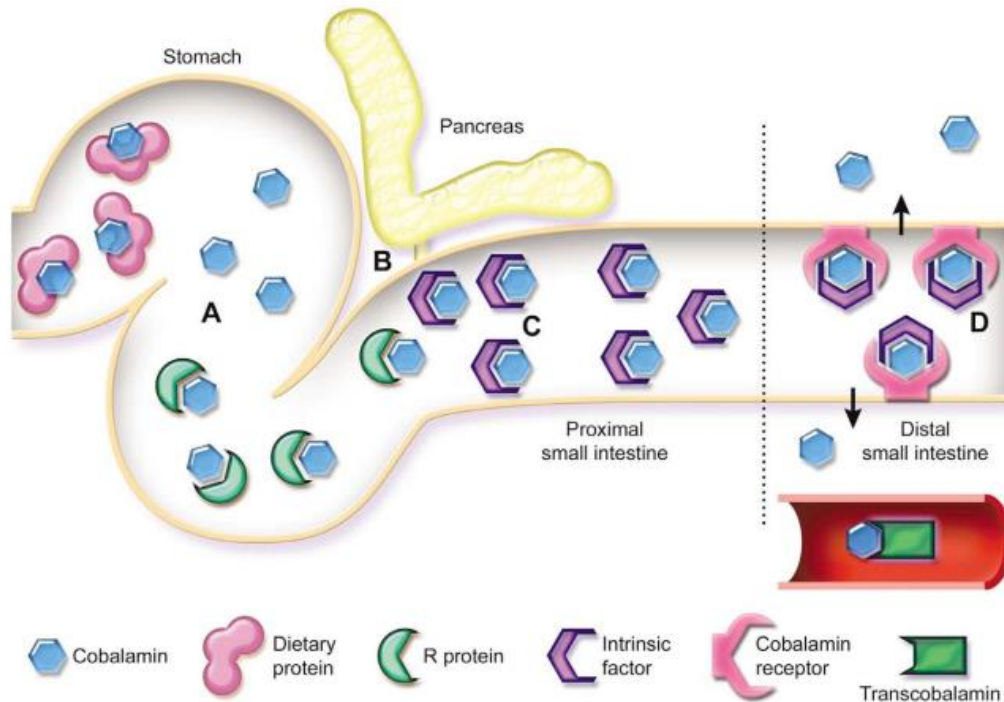
No duodeno, as proteases pancreáticas (tripsina e quimiotripsina) são responsáveis por decompor o complexo formado pela proteína e B12, deixando novamente a vitamina livre e que agora será complexada com um fator intrínseco (FI) (SUCHODOLSKI; STEINER, 2003; KATHER *et al.*, 2019). O FI é uma glicoproteína que facilita a absorção da cobalamina originária da dieta e que protege a mesma da degradação ou utilização bacteriana durante seu transporte até o íleo, sítio em que ocorre sua absorção (MCDOWELL, 2000). O principal local de síntese do fator intrínseco é variável entre as espécies: em humanos ocorre principalmente na mucosa gástrica, enquanto nos cães em pâncreas e estômago (BATT *et al.*, 1989) e em gatos domésticos, o pâncreas é o órgão exclusivo de síntese (FYFE, 1993 *apud* RUAUX, 2013).

O complexo cobalamina-fator intrínseco é transportado até o íleo, onde ocorrerá finalmente, e exclusivamente, o reconhecimento do complexo e sua absorção (RUAUX, 2013). Na região ileal, a fração do fator intrínseco se liga em uma proteína receptora específica que está presente nas bordas em escova das células epiteliais intestinais do íleo (MCDOWELL, 2000) e assim, ocorre a absorção da cobalamina por endocitose mediada por receptores (KATHER *et al.*, 2019). O destino exato do IF após a internalização da vitamina é desconhecido, mas acredita-se que o mesmo sofra degradação proteolítica dentro do lisossomo (GREEN; MILLER, 2007).

Seguidamente da absorção na mucosa intestinal ileal, a B12 é vinculada com outra proteína ligadora, a transcobalamina II, e é transportada pela corrente sanguínea até seus tecidos-alvos (RUAUX, 2013). Nos tecidos, a transcobalamina II é liberada e a vitamina penetra nas células através de receptores específicos (KATHER *et al.*, 2019). Em humanos apenas 20-30% da cobalamina circulante no soro está ligada a transcobalamina II, enquanto a maioria (70-

80%) é encontrada ligada a transcobalamina I e, portanto, não disponível para a captação pelos tecidos (QUADROS; SEQUEIRA, 2013). Em contrapartida nos cães, a transcobalamina II parece ser mais abundante do que a transcobalamina I (RAPPAZZO; HALL, 1972).

Figura 1 – Ilustração do processo de absorção normal da cobalamina



Desenho esquemático do processo e trajeto da absorção normal de cobalamina no sistema digestório, sua ligação com proteínas e fator intrínseco até a região intestinal do íleo onde ocorre sua absorção.

Fonte: Suchodolski & Steiner (2003).

A região intestinal do íleo possui um número limitado de receptores no local, o que torna sua capacidade de absorção de cobalamina relativamente restrita. Após a apresentação de uma dose da vitamina na região, as células ileais se tornam refratárias a captação adicional de um novo complexo cobalamina-fator intrínseco. Apesar das limitações, a absorção de vitamina B12 que ocorre no íleo é extremamente eficaz para pequenas doses que são fornecidas via oral, sendo incontestável que a funcionalidade e integridade do íleo é indispensável para a ocorrência do processo absorptivo normal (GREEN; MILLER, 2007).

Além da captação da cobalamina mediada por receptor no epitélio ileal, ainda há a absorção do tipo passiva em toda superfície do trato gastrointestinal. Apesar deste segundo modo ser um processo absorptivo rápido, ele é considerado ineficiente pois apenas aproximadamente 1% da cobalamina fornecida via oral será absorvida desse modo (MCDOWELL, 2000; KATHER *et al.*, 2019). Assim, a absorção por endocitose mediada por receptor na região do íleo fica responsável por basicamente toda absorção da vitamina

fornecida. A absorção passiva também pode ocorrer em outras membranas mucosas além do intestino, como em mucosa oral e nasal (GREEN; MILLER, 2007).

4.2 Armazenamento

Na maioria das espécies mamíferas, o fígado é considerado o local de armazenamento primário e desempenha um papel central na homeostase corporal da vitamina, pois possui uma elevada disponibilidade de cobalamina hepática para utilização do organismo quando o nível de B12 se encontrar abaixo do ideal. Musculatura, ossos e pele também possuem cobalamina armazenada, porém em pequenas quantidades. Além disso, já foram encontradas quantidades significantes da vitamina armazenada em rins de morcegos (SCOTT *et al.*, 1984; MCDOWELL, 2000; CASE *et al.*, 2011).

Mesmo que a vitamina B12 seja hidrossolúvel, há uma considerável capacidade de armazenamento nos tecidos e longa meia-vida biológica, podendo chegar até 400 dias em humanos. A duração das reservas de armazenamento da cobalamina em cães e gatos ainda não são bem compreendidas, mas segundo Maunder *et al.* (2012) a espécie felina tem capacidade reduzida de armazenamento e possivelmente as reservas tendem a se esgotarem em torno de um mês nos casos de má absorção grave. Essa característica de armazenamento promove uma proteção ao organismo em períodos de privação de recebimento de quantidades adequadas do nutriente. Para que essa cobalamina armazenada se torne metabolicamente ativa novamente, é necessário a conversão em uma das suas várias formas de coenzima, transformação essa que é majoritariamente hepática mas que também ocorre nos rins (MCDOWELL, 2000).

4.3 Excreção

As reservas corporais de cobalamina são muito superiores as quantidades perdidas. As principais formas de excreções da vitamina B12 absorvida são através das via urinárias, biliares e fecais, sendo que as perdas através das fezes são consideradas as mais expressivas. A filtração glomerular renal permite a reabsorção tubular da cobalamina, minimizando as perdas. Além disso, a maior parte (65-75%) da vitamina excretada através da bile será conservada pela recirculação entero-hepática através da reabsorção na mucosa ileal (MCDOWELL, 2000; HERRMANN; OBEID, 2012; KATHER *et al.*, 2019).

5 TESTES LABORATORIAIS PARA AVALIAÇÃO DE *STATUS*

Para pacientes humanos, os principais métodos para diagnosticar níveis alterados de vitamina B12 incluem uma avaliação clínica, análise de plasma e soro, exame de análise urinária e testes de capacidade de absorção da vitamina (teste de Schilling), além de dosagem de holotranscobalamina, ácido metilmalônico (MMA) e homocisteína, indicadores considerados sensíveis e precoces para a deficiência da cobalamina (GREEN; MILLER, 2007). Em mamíferos, a cobalamina é um cofator essencial para diversas reações químicas e enzimas e, em casos de deficiência, essas reações ficam prejudicadas e resultam em um acúmulo de produtos finais alternativos como o ácido metilmalônico e a homocisteína (TORESSON *et al.*, 2018). Já a holotranscobalamina, é a fração biologicamente ativa da cobalamina que está ligada a transcobalamina II, ou seja, que pode entrar no interior das células (HVAS; NEXO, 2005).

Apesar de ideal e usual na medicina humana, na medicina veterinária ainda não é rotineiro e não está disponível amplamente uma análise tão detalhada para diagnosticar níveis inadequados de B12, ficando assim, a investigação basicamente restrita a mensuração da concentração de cobalamina sérica (KATHER *et al.*, 2019). A literatura sobre a mensuração de ácido metilmalônico, homocisteína e holotranscobalamina em cães e gatos é de certa maneira limitada e mais estudos são necessários para uma melhor interpretação dos testes em conjunto nas espécies. Mas, por exemplo, estudos já existentes demonstram concentrações de ácido metilmalônico significativamente mais altas em animais que apresentam níveis mais baixos de cobalamina, em ambas espécies (RUAUX; STEINER; WILLIAMS, 2009; BERGHOFF; SUCHODOLSKI; STEINER, 2012).

5.1 Concentração de cobalamina sérica total

A medição da concentração sérica total da vitamina B12 é o método mais utilizado para avaliação de *status* na medicina humana e medicina veterinária através de amostras de soro dos pacientes (GREEN; MILLER, 2007). Voltados inicialmente para a medicina humana, há disponível comercialmente diversos imunoenaios para a realização dessa mensuração. No campo da medicina veterinária ainda não foram idealmente e amplamente realizados estudos voltados para a validação analítica desses ensaios, mas basicamente toda literatura disponível faz a utilização dos mesmos imunoenaios de quimioluminescência humana e estes, são reconhecidamente como satisfatórios e precisos para mensuração de cobalamina sérica em animais (MCLEISH; BURT; PAPASOULIOTIS, 2019).

A cobalamina é estável no soro, mesmo que as amostras não sejam totalmente e idealmente protegidas de luz. Assim, a análise da cobalamina sérica pode ser realizada em amostras armazenadas por até cinco dias, mas não por um período mais longo (KATHER *et al.*, 2019). No estudo de Kempf *et al.* (2018) os quais utilizaram amostras sanguíneas de caninos e felinos, a concentração sérica de B12 foi estável nas amostras refrigeradas por cinco dias e a degradação da cobalamina ao longo do tempo foi mínima naquelas amostras que ficaram expostas a luz e temperatura ambiente durante o mesmo período, sugerindo que idealmente as amostras deverão estarem protegidas de luz e refrigeradas mas, que é justificável em algumas situações o envio para análise de soro coletado previamente (até cinco dias) e que não foi refrigerado e totalmente protegido de luminosidade.

Embora mais usual e disponível, o método possui limitações para um diagnóstico preciso da deficiência de cobalamina. Por trazer resultados da concentração apenas no sangue, sua mensuração quando não associada à outras técnicas e mensurações pode de certa forma mascarar os níveis intracelulares inadequados, resultando em uma classificação e interpretação de *status* que não define a concentração de B12 em todo o organismo do paciente. Isso pode ocorrer pela possibilidade de alterações no transporte da vitamina para o interior das células sem que ocorram alterações em níveis sanguíneos, resultado em uma concentração sérica normal (normocobalaminemia) quando mensurada, mesmo que esteja presente uma deficiência em nível celular (GREEN; MILLER, 2007; SOLOMON, 2007).

6 STATUS DE COBALAMINA E CONDIÇÕES ASSOCIADAS

Os intervalos de referência (IR) para as concentrações séricas de cobalamina variam entre os laboratórios e localidades, mas em geral, são semelhantes e aproximados (KATHER *et al.*, 2019). Por exemplo, Kather *et al.* (2020) propõem o intervalo de referência estabelecido pelo Laboratório Gastrointestinal da Universidade do Texas (*Gastrointestinal Laboratory, Texas A&M University*), de 270 - 1334 ng/L para felinos e 251 - 908 ng/L para caninos. Já McLeish *et al.* (2019), se baseia em outro laboratório utilizando diferente RI e unidades: 220 – 500 pmol/L e 200 – 400 pmol/L para cobalamina felina e canina, respectivamente. De qualquer forma, valores abaixo do RI do laboratório configuram o *status* de hipocobalaminemia, enquanto acima de hipercobalaminemia e, dentro da faixa referida de normocobalaminemia.

6.1 Hipocobalaminemia

A hipocobalamina é o *status* em que a concentração de cobalamina sérica está abaixo dos níveis ideais. Essa condição possui uma variável e longa lista de possíveis causas, incluindo principalmente insuficiência pancreática exócrina (IPE), doenças ileais, doença inflamatória intestinal (DII), linfoma alimentar e até mesmo condições hereditárias. Na medicina humana, alguns autores ainda classificam o *status* “deficiência de cobalamina” além da hipocobalaminemia, mas o termo ainda não está bem elucidado na literatura veterinária e é frequentemente usado como um sinônimo de hipocobalamina (KATHER *et al.*, 2019).

Anormalidades na contagem de células sanguíneas como anemia não regenerativa com megaloblastose, neutropenia e neutrófilos hipersegmentados podem sugerir precocemente a ocorrência de distúrbios e níveis baixos de vitamina B12. Com a progressão da deficiência, os animais podem apresentar letargia, inapetência, anorexia, vômitos, diarreia, déficit de crescimento e problemas reprodutivos. Apesar de mais raro do que em humanos, sinais neurológicos podem ocorrer por consequência das acidemias orgânicas ocasionadas pela hipocobalaminemia (MCDOWELL, 2000; KATHER *et al.*, 2019).

Embora pareça lógico associar patologias gastrointestinais em geral com *status* deficiente de cobalamina, nem todas alterações de sistema digestório resultarão em uma hipocobalaminemia. Por exemplo, a baixa vitamina B12 parece não estar relacionada com felinos que receberam diagnóstico de linfoma alimentar em um estudo. Segundo os autores, isso pode ser explicado pelo fato de que a disfunção em questão tende a progredir rapidamente e agressivamente, e assim, no momento do seu diagnóstico, ainda não houve tempo suficiente

para o esgotamento das reservas de cobalamina e os resultados da mensuração serão dentro do intervalo de referência (MAUNDER *et al.*, 2012).

Partindo do mesmo raciocínio acima de uma associação entre distúrbios gastrointestinais e níveis baixos de cobalamina, também é possível inferir que pacientes com gastrite crônica tenham uma absorção prejudicada de B12, especialmente em cães, onde uma parte do fator intrínseco é secretada no estômago. Entretanto, a associação em animais de companhia não foi encontrada na literatura. Inclusive, em um trabalho, a concentração mediana sérica de cobalamina não variou significativamente entre grupos de cães com carcinoma gástrico, gastrite crônica e controle (saudáveis), embora os autores não descartem a possibilidade de que uma diferença seria detectável se a amostra do estudo fosse maior (SEIMWIKSE *et al.*, 2019).

Assim, mesmo que o achado de hipocobalaminemia seja um bom indicador de possível disfunção gastrointestinal ou pancreática, o teste de mensuração de cobalamina não é suficiente para diagnosticar qualquer uma dessas patologias, sendo necessária uma investigação posterior e exames complementares para identificar a doença primária. Do mesmo modo, níveis normais de B12 não podem servir como justificativa para excluir a possibilidade de disfunções em trato gastrointestinal em pacientes com sintomatologia e clínica compatível (RUAUX, 2013; KATHER *et al.*, 2019). Diante da prevalência e potencial impacto clínico da deficiência de vitamina B12, abaixo serão listadas as principais condições associadas a esse *status* de hipovitaminose nas espécies caninas e felinas.

6.1.1 Predisposições

Algumas raças de cães são predispostas ao desenvolvimento de hipocobalaminemia e o mecanismo exato dessa predisposição ainda não está completamente descrito, mas a condição é classificada em distúrbio hereditário ou seletivo no metabolismo da cobalamina. A idade como um fator de predisposição ainda não é um tema amplamente estudado em animais, mas alguns estudos sugerem uma associação entre o aumento de idade e a hipocobalaminemia em felinos (HILL; CAVE; FORSYTH, 2017). Além disso, há ainda outra condição genética rara associada a hipocobalaminemia em cães, a má absorção seletiva de cobalamina, alteração que está relacionada por exemplo, com algum tipo de mutação nos receptores responsáveis pela absorção da vitamina B12. É possível também associar a síndrome da má absorção com algumas raças caninas (KATHER *et al.*, 2019).

6.1.1.1 Racial

Nas últimas décadas, foram relatados casos de deficiência de B12 em diferentes raças caninas, como em cães da raça Schnauzer Gigante (FYFE *et al.*, 1991), Beagle (FORDYCE; CALLAN; GIGER, 2000), Border Collie (MORGAN; MCCONNELL, 1999; BATTERSBY; GIGER; HALL, 2005; LUTZ *et al.*, 2013), Shar-Pei Chinês (BISHOP *et al.*, 2012; GRÜTZNER *et al.*, 2010) e Yorkshire Terrier (MCLAUHLAN *et al.*, 2015). Desse modo, duas grandes pesquisas (GRÜTZNER *et al.*, 2012; DANDRIEUX *et al.*, 2013), publicadas nos anos de 2012 e 2013 respectivamente, foram motivadas pelos relatos citados acima e buscaram encontrar as raças de cães mais associadas a níveis de hipocobalaminemia dentro de suas populações locais. Apesar da existência dos estudos que associam algumas raças de cães com o *status* deficiente, é importante destacar que as pesquisas podem retratar a proporção da localidade do estudo e assim, podem não refletir uma prevalência mundial (DANDRIEUX *et al.*, 2013).

Em um primeiro estudo de Dandrieux *et al.* (2013), no Reino Unido, com 9.960 cães de 127 diferentes raças, foi possível associar quatro raças (Shar-Pei, Staffordshire Bull Terrier, Pastor Alemão e Sem Raça Definida (SRD)) com uma maior predisposição ao *status* de hipocobalamina. Já segundo Grützner *et al.* (2012), em uma pesquisa norte-americana, os resultados de análise de cobalamina sérica de 28.675 cães, de 164 raças, demonstraram um risco maior de níveis baixos da vitamina (<251 ng/L) em cinco raças (Akita, Shar-Pei Chinês, Pastor Alemão, Galgo e Labrador Retriever), além de quatro (Akita, Border Collie, Shar-Pei Chinês e Pastor Alemão) que se associaram a uma concentração sérica de cobalamina indetectável (<150 ng/L).

Em felinos, não há ampla literatura sobre a associação de níveis de cobalamina com raças da espécie. Mas, em um estudo no Reino Unido realizado por Ibarrola *et al.* (2005), gatos da raça Birmanês e *Maine Coon* participantes da pesquisa tinham concentração de vitamina B12 superior as outras diferentes raças. Assim, surge a possibilidade da existência de variações do *status* de vitamina B12 em determinadas raças felinas, no entanto, segundo os autores, pode ser apenas que as duas raças em questão sejam menos propensas a desenvolverem doenças gastrointestinais e conseqüentemente sofram menos com uma absorção prejudicada de cobalamina.

6.1.1.2 Idade

Em um estudo de Hill, Cave e Forsyth (2017) com felinos, os resultados sugerem que gatos mais velhos possuem maior risco de desenvolverem deficiência de vitamina B12. Curiosamente, em um estudo anterior de Ibarrola *et al.* (2005), se obteve resultados semelhantes, indicando que os gatos mais jovens da população tinham níveis de cobalamina mais elevados quando comparados aos níveis dos animais mais velhos. Em pacientes humanos, há uma alta prevalência da deficiência em idosos (GREEN; MILLER, 2007). Dessa forma, o achado chama atenção e é interessante a realização de novas pesquisas em maiores populações de pacientes de espécie canina e felina, com o objetivo de investigar essa possível associação entre a progressão da idade dos animais e *status* deficiente de B12.

6.1.1.3 Má absorção seletiva de cobalamina

A má absorção seletiva de cobalamina é uma rara doença congênita relatada em humanos e em cães que pode ser transferida de maneira hereditária. Ela resulta em níveis deficientes de B12 por uma incapacidade de absorção da cobalamina dietética, condição ocasionada por uma mutação em alguma subunidade do receptor presente na região intestinal ileal onde ocorre a absorção da vitamina (ERLES *et al.*, 2017). A forma análoga da doença em pacientes humanos se chama síndrome de Imerslund-Gräsbeck (IGS). Relatos na literatura descrevem a má absorção seletiva de cobalamina associada com raças caninas como Border Collie, Beagle, Shar-Pei Chinês, Pastor Australiano, Schnauzer Gigante e Komondor (FYFE *et al.*, 2018; KATHER *et al.*, 2019).

Os principais sinais clínicos são observados em cães jovens e incluem diarreia intermitente, inapetência, déficit de crescimento, má condição corpórea, intolerância ao exercício ou fadiga e dificuldade de ganho de peso (LUTZ *et al.*, 2013; KATHER *et al.*, 2019). Entretanto, os cães portadores da doença podem receber um diagnóstico errôneo, pois a hipocobalaminemia cursa com sinais clínicos inespecíficos e desordens secundárias no metabolismo, resultando por exemplo, no desenvolvimento de hipoglicemia, cetoacidose e hiperamonemia (BATTERSBY; GIGER; HALL, 2005; KATHER *et al.*, 2019). Assim, é importante incluir a síndrome como diagnóstico diferencial em caninos, especialmente jovens, com suspeita de malformações congênitas (*shunt* portossistêmico e hidrocefalia), infecções, intoxicações por toxinas ou distúrbios metabólicos (hipoglicemia e insuficiência renal) (FORDYCE; CALLAN; GIGER, 2000).

6.1.2 Desordens pancreáticas

6.1.2.1 Insuficiência pancreática exócrina (IPE)

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) é caracterizada por uma produção inadequada de enzimas digestivas pelas células acinares pancreáticas, ocasionando má digestão dos alimentos e sinais clínicos como perda ou dificuldade de ganho de peso, polifagia, aumento de volume fecal e diarreia. Embora menos comum e estudada do que na espécie canina e outrora considerada rara em felinos, o diagnóstico de IPE em gatos é crescente possivelmente pela atual maior disponibilidade de testes diagnósticos e maior difusão de conscientização sobre a relevância na espécie (XENOULIS, 2020).

A etiologia da doença em cães está relacionada principalmente com a atrofia acinar pancreática e, em felinos, é sugerido que a pancreatite crônica é a principal causa (XENOULIS, 2020). O pâncreas é o principal local de síntese do fator intrínseco (FI) em cães e gatos, sendo que em felinos a produção é totalmente e exclusivamente pancreática. O FI é indispensável para a ocorrência do processo de absorção de B12 e com sua produção diminuída ou ausente, a absorção da vitamina fica prejudicada ou nula (RUAUX, 2013). Além disso, as proteases pancreáticas também desempenham um papel importante nesse processo e podem inibir ainda mais sua absorção. Na ausência dessas proteases, a vitamina não pode se dissociar das proteínas ligantes no duodeno e sua absorção também fica igualmente impedida ou diminuída (BERGHOFF; STEINER, 2011).

Assim, fica evidente que em alterações pancreáticas em ambas espécies, especialmente na insuficiência pancreática exócrina, a hipocobalamina está comumente associada e, dados encontrados na literatura demonstram essa associação. No estudo de Xenoulis *et al.* (2016) com felinos, a concentração sérica de cobalamina estava diminuída na maioria dos gatos com IPE incluídos na pesquisa (77%). No estudo de Batchelor *et al.* (2007) com a espécie canina, a maioria dos animais com IPE também apresentavam hipocobalaminemia (82%), além de que 36% desses cães apresentaram uma concentração de cobalamina gravemente baixa (<100 ng/L).

6.1.3 Desordens gastrointestinais

É esperado encontrar níveis baixos de vitamina B12 em um grande número de pacientes acometidos por doenças do sistema gastrointestinal. E mais do que esperado, é demasiadamente sugestivo que os pacientes que apresentam essas desordens e concomitantemente hipocobalaminemia, estão mais propensos a serem menos responsivos as terapias instituídas se

não forem corrigidos seus níveis de cobalamina juntamente com o tratamento da doença primária (RUAUX, 2013). Além da maior propensão a não responderem ao tratamento, a deficiência de B12 pode levar a atrofia das vilosidades intestinais, bem como redução da função gastrointestinal. Assim, mais do que diagnosticar a hipovitaminose, é preciso realizar a correção adequadamente com o objetivo de alcançar um prognóstico mais promissor (WATSON, 2015).

Nem todas alterações entéricas são suficientemente graves ou duradouras para esgotam todas reservas e capacidade de absorção de cobalamina e, nem todos pacientes com doenças intestinais possuem anormalidades morfológicas nos receptores da B12 localizados no intestino delgado (SUCHODOLSKI; STEINER, 2003). Mas, a mensuração de cobalamina deve ser sempre incluída na avaliação e investigação de animais com sinais gastrointestinais, embora não seja um marcador específico para nenhum tipo de doença de trato gastrointestinal (ALLENSPACH *et al.*, 2007; ALLENSPACH, 2013).

6.1.3.1 Enteropatias crônicas

As enteropatias crônicas são caracterizadas por sinais clínicos crônicos, persistentes ou recorrentes de trato gastrointestinal como vômitos, diarreia, perda de peso, borborigmo, hiporexia, dor e náuseas, presentes por pelo menos três semanas. As manifestações clínicas podem ocorrer individualmente ou de maneira combinada. O diagnóstico é realizado somente após a exclusão de causas extras-intestinais que cursam com sintomatologia semelhante (como doença hepática ou pancreática), doenças infecciosas ou parasitárias e doenças intestinais de outra etiologia como intussuscepção e neoplasias (DANDRIEUX, 2016).

Diversos exames e testes com possíveis terapias para avaliar a resposta são empregados afim de identificar a causa primária das enteropatias crônicas, por exemplo, a utilização de antibióticos ou mudança na dieta do animal. Lembrando que, só é possível denominar o quadro de enteropatia crônica como doença inflamatória intestinal idiopática (DII) após a exclusão e descarte de toda e qualquer causa subjacente que pode levar a inflamação intestinal. Por essa razão, o termo “enteropatia crônica” é amplamente utilizado para descrever doenças gastrointestinais crônicas no geral que poderão ser classificadas de acordo com sua resposta aos tratamentos instituídos em enteropatia responsiva a alimentos, responsiva a antibióticos, responsiva a imunossuppressores ou não responsiva (MAUNDER *et al.*, 2012; DANDRIEUX, 2016).

O *status* deficiente pode se desenvolver durante uma doença crônica intestinal como consequência de danos no intestino delgado onde estão presentes os receptores de mucosa (íleo)

que recebem o complexo fator intrínseco-cobalamina. Assim, com receptores não funcionais ou com função diminuída, a absorção da vitamina B12 fica reduzida ou até mesmo ausente e, a deficiência se manifestará uma vez que os estoques armazenados se esgotem. Desse modo, uma mensuração de cobalamina que resulte em níveis baixos pode indicar alguma doença com gravidade e cronicidade envolvendo o intestino delgado distal (BERGHOFF; STEINER, 2011).

Além do achado de hipocobalaminemia ser um marcador intestinal indireto que sugere uma doença entérica, também pode ser utilizado para auxiliar no prognóstico dos pacientes já diagnosticados com enteropatias. Ou seja, animais acometidos por doenças intestinais e que possuem níveis de cobalamina abaixo do intervalo de referência, possivelmente possuem quadros mais avançados, prognósticos mais reservados e estão mais propensos a refratariedades aos tratamentos, sendo assim, a hipocobalamina é reconhecida como um fator negativo nas enteropatias crônicas. As concentrações séricas da vitamina devem ser medidas em qualquer paciente com doença crônica gastrointestinal, especialmente de intestino delgado (ALLENSPACH *et al.*, 2007; ALLENSPACH, 2013).

6.1.3.2 Disbiose intestinal

A microbiota intestinal é composta por diversos microrganismos que habitam naturalmente o sistema gastrointestinal. O termo disbiose intestinal é utilizado para caracterizar alterações nesta microbiota, em composição ou numeração de microrganismos como bactérias, fungos, vírus e protozoários. Em casos de disbiose em nível de intestino delgado, a alteração pode diminuir a absorção da cobalamina por uma diminuição na disponibilidade da mesma, pois a vitamina B12 ingerida via oral pode ser utilizada e consumida pelas bactérias presentes de maneira e numeração desordenada (SUCHODOLSKI, 2016). O diagnóstico de disbiose intestinal é desafiador e, a constatação de hipocobalaminemia não deve ser utilizada como justificativa para a prescrição de antibioticoterapia (KATHER *et al.*, 2019).

6.1.4 Deficiência dietética

Atualmente na nutrição humana, cada vez mais indivíduos adotam uma alimentação que limita ou evita todos os produtos e alimentos derivados de animais e conseqüentemente, vem aumentando o número de tutores que aplicam essa dieta também aos seus animais. Assim, a indústria *pet food* vem buscando atender esse público lançando rações comerciais de origem somente vegetal para cães e gatos. Neste cenário, surge a preocupação se essas dietas são

adequadamente formuladas para cada espécie, especialmente para os gatos que são considerados carnívoros estritos e alguns de seus nutrientes essenciais são encontrados naturalmente somente em fontes alimentares de origem animal (WAKEFIELD; SHOFER; MICHEL, 2006).

A maioria dos alimentos comerciais para animais de estimação, incluindo vegetarianos ou veganos, são suplementados com cobalamina, mas esse conteúdo é variável entre as dietas (KATHER *et al.*, 2019). Alguns autores afirmam que o teor de B12 nos alimentos comerciais caninas e felinas é abundante em maioria e que, uma dieta deficiente seria incomum (SUCHODOLSKI; STEINER, 2003; BERGHOFF; STEINER, 2011). Entretanto, algumas publicações mais recentes trazem a possibilidade de um *status* de hipocobalaminemia ocasionado pelo fornecimento de rações comerciais veganas, especialmente para felinos, contrapondo a ideia de que a hipovitaminose não poderiam ser uma consequência dietética em animais (FANTINATI *et al.*, 2021).

Na França, um estudo conduzido por Fantinati *et al.* (2021), relatou dois felinos domésticos, do mesmo tutor, com deficiências nutricionais, anemia e sinais clínicos como perda muscular, letargia e pelagem opaca após cinco meses da transição alimentar para uma dieta comercial vegana. A análise da ração constatou diversos nutrientes abaixo das recomendações mínimas, incluindo a cobalamina. Porém, a concentração sérica da B12 em ambos os gatos estava dentro do intervalo de referência. Curiosamente, comparando os resultados da mensuração da primeira consulta com a segunda (30 dias após), os níveis de cobalamina diminuíram em mais de 40%, o que sugere que no primeiro momento os valores foram mantidos normais pela capacidade de liberação da vitamina armazenada. Assim, segundo os autores, é possível inferir que a ingestão atual de cobalamina estava abaixo do ideal na ração vegana.

6.1.5 Condições oncológicas

6.1.5.1 Linfoma multicêntrico

Em um estudo de Cook *et al.* (2009) com cães acometidos por linfoma multicêntrico, a hipocobalaminemia foi associada a um fator prognóstico negativo, embora tenha sido um achado incomum na população da pesquisa. Não foram excluídas todas as possíveis etiologias da deficiência de cobalamina nos pacientes, mas segundo os autores, possivelmente, os níveis baixos são ocasionados por uma infiltração ileal pelos linfócitos neoplásicos, resultando em uma absorção intestinal deficiente. A hipocobalamina nesses pacientes oncológicos pode afetar

diretamente o apetite e comportamento dos animais, impactando no prognóstico e qualidade de vida. Além disso, também é levantada a possibilidade no estudo de que a hipovitaminose tenha algum efeito negativo sobre a ação da quimioterapia, porém sem comprovação até o momento.

6.1.6 Doenças infecciosas

6.1.6.1 Leishmaniose canina

Um estudo atual de Chatzis *et al.* (2021) teve como objetivo determinar a prevalência de hipocobalaminemia em cães positivos para leishmaniose em diferentes etapas do tratamento para a doença (dia 0, 14 e 28). Além disso, os resultados dos cães doentes foram comparados com os de animais saudáveis e negativos para a doença. A prevalência de hipocobalaminemia foi significativamente maior nos cães positivos. Entre todos os cães com *status* de hipocobalamina, os resultados de B12 mais baixos foram encontrados nos cães com leishmaniose e, na comparação durante o tratamento, houve um aumento significativo nas concentrações comparando antes do tratamento e após as duas primeiras semanas.

Até o presente momento, não foram encontrados dados na literatura que possam explicar a razão exata da relação entre hipocobalamina e cães acometidos por leishmaniose. No estudo em questão, os autores também não conseguiram determinar essa associação, mas descartaram que os cães soropositivos possuíam outras doenças concomitantes ou sinais de doenças gastrointestinais que poderiam explicar a hipovitaminose. Mais estudos são necessários para determinar a relação entre a doença infecciosa e o *status* de hipocobalamina, bem como a relevância clínica do achado e o valor terapêutico da suplementação da vitamina juntamente ao tratamento padrão para a leishmaniose (CHATZIS *et al.*, 2021).

6.1.7 Desordens endócrinas

6.1.7.1 Hipertireoidismo

Um estudo por Cook *et al.* (2011) buscou avaliar a prevalência e relação entre hipocobalamina e hipertireoidismo (moderado a grave) em felinos. A média dos resultados da mensuração de B12 foi de 409 ng/L para os gatos com a disfunção endócrina e 40,8% desse grupo tinha níveis baixos da vitamina. Em contrapartida, no grupo controle, a mediana foi significativamente maior (672 ng/L) juntamente com uma prevalência menor de hipocobalamina (25 %). Apesar dos resultados demonstrarem uma correlação negativa entre as concentrações

de cobalamina e T4, não foi possível determinar a razão exata entre a doença tireoidiana e os níveis baixos de B12. Essa pesquisa parece ser a primeira tentativa de realizar essa associação em felinos e os autores recomendam a realização de mais estudos.

6.2 Normocobalaminemia

A normocobalamina se refere a uma concentração sérica de cobalamina dentro do intervalo de referência recomendado para animais saudáveis (KATHER *et al.*, 2019). No entanto, como citado anteriormente, a concentração sérica da vitamina pode não refletir com precisão o *status* de B12 em níveis intracelulares e a deficiência não pode ser descartada. Animais portadores de patologias e condições que são frequentemente associadas a níveis diminuídos de vitamina B12 mas que estão com valores normais (dentro do intervalo de referência) na mensuração, podem ainda não ter tido tempo suficiente para o desenvolvimento de uma hipocobalamina. Se apenas houver um impedimento ou alteração no transporte de cobalamina para dentro das células, a concentração no soro permanece normal enquanto existe uma deficiência intracelular subclínica (SOLOMON, 2007; KATHER *et al.*, 2019).

Outro ponto importante é que o organismo possui grande capacidade de armazenamento de B12, por um longo período, especialmente no fígado. A cobalamina tecidual se esgota antes que a hipocobalaminemia seja visualizada na mensuração sérica, pois em períodos de privação há a liberação das reservas corpóreas da vitamina, que são colocadas em recirculação para manter a homeostase do organismo. Somente após o esgotamento da cobalamina armazenada será possível obter um resultado de concentração sérica baixa no soro dos pacientes. Para que a reserva da vitamina seja liberada e seu metabolismo funcione adequadamente novamente, é preciso a sua conversão em uma das suas formas de coenzima, processo que ocorre principalmente no fígado (MCDOWELL, 2000; SOLOMON, 2007; BERGHOFF; STEINER, 2011; KATHER *et al.*, 2019).

6.3 Hipercohalaminemia

O termo hipercohalaminemia classifica aqueles animais com uma concentração sérica de cobalamina acima do intervalo de referência normal. Anteriormente, os níveis elevados de vitamina B12 eram considerados como um achado sem relevância clínica e de certa forma negligenciado em animais de companhia (KATHER *et al.*, 2019; KATHER *et al.*, 2020). No entanto, dados atuais da literatura de medicina humana sugerem que a hipercohalamina é

subestimada e que pode estar associada ou resultar em condições graves, especialmente neoplasias, hepatopatas e nefropatas (ARENDR; NEXO, 2013).

Uma análise retrospectiva de Kather *et al.* (2020) selecionou cães e gatos na Universidade de Leipzig na Alemanha que tiveram suas concentrações séricas de cobalamina mensuradas. Foram incluídos 654 cães e 315 gatos que se adequavam as exigências do estudo. Dos cães, apenas 3% estavam com níveis elevados de cobalamina mas, 48% destes apresentavam sinais gastrointestinais crônicos e, dois foram diagnosticados com hipoadrenocorticismo. Quanto aos gatos, 11% (n = 34) tinham hipercobalaminemia e dentro do grupo, 65% foram diagnosticados com enteropatia crônica, 24% com pancreatite, 18% com colangiohepatite, 6% com linfoma gástrico e 3% com hipertireoidismo. O resultado do estudo chama atenção pois a grande maioria dos diagnósticos e sinais clínicos dos pacientes se relacionam com hipocobalaminemia, sugerindo assim, que nem todos animais com doenças em sistema digestório ou pancreático terão uma cobalamina baixa.

Em outro estudo retrospectivo conduzido por Trehy *et al.* (2014) na Universidade de Liverpool na Inglaterra, se buscou determinar a associação entre hipercobalaminemia e doenças em felinos domésticos. Dos 156 gatos incluídos, 44 (28%) estavam com aumento da concentração sérica de cobalamina sem suplementação prévia. Entre os animais com *status* elevado, foi possível concluir um diagnóstico em 33 destes (75%), sendo a neoplasia a principal patologia associada (n = 15), seguida de doença hepática não neoplásica (n = 8). Assim, os achados se assemelham a literatura humana e sugerem que gatos com hipercobalamina estão mais propensos a serem diagnosticados com neoplasias sólidas e doenças hepáticas.

As relações entre o aumento de B12 e as doenças associadas ainda não estão completamente elucidadas, mas em doenças hepáticas, possivelmente ocorre por um extravasamento da cobalamina hepática (armazenada) após lesão hepatocelular, além do comprometimento da capacidade de captação hepática (TREHY *et al.*, 2014). Dados já existentes com animais de companhia sugerem que um aumento na concentração sérica de cobalamina sem histórico de suplementação prévia deve evoluir para uma investigação de doenças subjacentes. A suposição de que não há significância clínica de hipercobalaminemia em cães e gatos deve ser questionada e estudos futuros possivelmente confirmarão esses achados preliminares (TREHY *et al.*, 2014; KATHER *et al.*, 2020).

7 TRATAMENTO PARA *STATUS DEFICIENTE*

Concentrações de cobalamina abaixo do limite inferior do intervalo de referência indicam a necessidade de suplementação da vitamina (BERGHOFF; STEINER, 2011). Uma variedade de doses e frequência de administração é sugerida na literatura, entretanto, na grande maioria, a eficácia não foi avaliada profundamente e individualmente. A frequência e dosagem são dependentes da etiologia da hipocobalaminemia em cada paciente, bem como da resposta clínica do mesmo para a doença primária. A partir dessas variáveis individuais e início da suplementação, o intervalo e as doses serão ajustados com base nos resultados de novos testes de mensuração da vitamina após um período mínimo de suplementação instituída (RUAUX, 2013).

É importante destacar que os produtos comerciais multivitamínicos normalmente não possuem uma concentração suficiente para suprir deficiências vitamínicas, sendo indicada a utilização de formulações com dose e frequência conforme escolha e recomendação do profissional para cada paciente. Majoritariamente em cães e gatos, a cianocobalamina produzida por fermentação bacteriana é a forma escolhida para a suplementação e sua principal vantagem é ser a opção mais econômica e disponível. As formas hidroxocobalamina ou adenosilcobalamina também podem ser usadas, especialmente se o tratamento iniciado com cianocobalamina não demonstra bons resultados para subir os níveis, embora tenham custo mais elevado e disponibilidade menor (RUAUX, 2013).

Na medicina humana, em protocolos de suplementação, as taxas de absorção e retenção tecidual de hidroxocobalamina são superiores quando comparadas as de cianocobalamina. A cianocobalamina é a forma de escolha majoritária para suplementação em pacientes da medicina veterinária e, a utilização da hidroxocobalamina é basicamente nula. Um estudo recente avaliou a suplementação parenteral com hidroxocobalamina em gatos acometidos por doenças gastrointestinais concomitantemente com níveis baixos de B12 e os resultados demonstraram que o esquema de suplementação foi eficaz para corrigir a deficiência. Mais estudos comparativos entre hidroxocobalamina e cianocobalamina são necessários na medicina veterinária (KOOK; MELLIGER; HERSBERGER, 2020).

O protocolo parenteral é o mais utilizado e, em geral, é realizada uma administração semanalmente na forma de injeções subcutâneas na dose recomendada, aproximadamente 50 µg/kg (Tabela 1), por um período de seis semanas consecutivas. Após 30 dias do fim do protocolo inicial, se administra mais uma única dose e, após mais 30 dias passados da administração adicional, se realiza um novo exame de mensuração de cobalamina sérica para

avaliar a resposta ao tratamento. Caso o resultado do novo teste tenha resultado satisfatório com níveis dentro do intervalo de referência, o paciente seguirá recebendo apenas uma dose mensal. Isso é um indício de que, possivelmente o animal está tendo um manejo bem sucedido da sua doença primária (RUAUX, 2013; KATHER *et al.*, 2019).

Em cães e gatos com doença de trato gastrointestinal expressiva ou grave, há uma grande probabilidade de que mesmo com a realização de um protocolo adequado inicial, o resultado da segunda dosagem terá um resultado indesejável e ainda abaixo do intervalo de referência como na primeira mensuração. Nesses casos, é mais comum seguir uma suplementação a cada duas semanas, embora alguns profissionais e autores relatam que pode ser utilizada uma frequência semanal a longo prazo para esses animais, principalmente aqueles com resultado de concentração sérica drasticamente baixa (<150ng/L) nesse segundo momento de mensuração (RUAUX, 2013).

Tabela 1 — Recomendações de doses para protocolo parenteral (injetável - subcutâneo) semanal de suplementação de cobalamina para cães e gatos de diferentes pesos corporais, com base nas recomendações do *Gastrointestinal Laboratory, Texas A&M University*

Espécie	Peso corporal	Dose recomendada
Canina	<5 kg	250 µg
	5-10 kg	400 µg
	10-20 kg	600 µg
	20-30 kg	800 µg
	30-40 kg	1000 µg
	40-50 kg	1200 µg
	>50 kg	1500 µg
Felina	Independente do peso	250 µg

Fonte: Cobalamin... (©2022).

Embora a maioria da literatura recomende a suplementação de maneira injetável, em alguns estudos encontrados com caninos e felinos, as concentrações séricas de cobalamina aumentaram significativamente após suplementação via oral em animais com hipocobalaminemia. Os resultados sugerem que a administração oral parece eficaz independente do diagnóstico dos pacientes. Segundo os autores, a possível explicação pela qual

a B12 oral foi capaz de subir os níveis até mesmo em pacientes com enteropatias crônicas é a possibilidade da existência de uma via alternativa absorptiva (relatada em humanos), além do transporte mediado por receptores em cães e gatos. Apesar das limitações dos estudos já existentes, os autores enfatizam que os resultados são encorajadores e que a investigação deve prosseguir com novos estudos que validem totalmente a suplementação oral nas espécies, bem como determinem as doses recomendadas para diferentes vias (TORESSON *et al.*, 2016; TORESSON *et al.*, 2017).

O protocolo para suplementação via oral ainda não é amplamente estudado e definido para animais de companhia como para pacientes humanos, não havendo uma diretriz oficial até o momento. Os benefícios de terapia oral são principalmente o custo mais baixo e a facilidade de administração, bem como a ausência de dor e incômodo ocasionados pela aplicação de injeções e consequentemente provável maior adesão e comprometimento de tutores com o tratamento (TORESSON *et al.*, 2016; HANISCH; TORESSON; SPILLMANN, 2018). Utilizando o *Gastrointestinal Laboratory Texas A&M University*, como referência, fica recomendada administrações via oral diariamente por 12 semanas consecutivas, nas doses sugeridas (Tabela 2), aproximadamente 50 µg/kg, conforme peso corpóreo. Após uma semana do fim da suplementação de 12 semanas, reavaliar a concentração sérica da cobalamina através de nova mensuração.

Tabela 2 — Recomendações de doses para protocolo oral de suplementação diária de cobalamina para cães e gatos de diferentes pesos corporais, com base nas recomendações do *Gastrointestinal Laboratory, Texas A&M University*

Espécie	Peso corporal	Dose recomendada
Canina	<9 kg	250 µg
	9-18 kg	500 µg
	>18 kg	1000 µg
Felina	Independente do peso	250 µg

Fonte: Cobalamin... (©2022).

Se ao final do tratamento, a concentração de B12 continuar subnormal, uma investigação mais detalhada da causa subjacente deve ser instituída. A suplementação só deve ser interrompida diante da constatação de que a concentração de cobalamina do paciente retornou ao normal e sua a condição ou doença subjacente está resolvida e controlada e, o tutor

do animal deve ser comunicado de que os sinais clínicos e deficiência poderão reaparecer. Em muitos animais, a má absorção da vitamina B12 segue inadequada por um longo período ou não retorna sua funcionalidade totalmente, sendo necessário uma suplementação contínua (BERGHOFF; STEINER, 2011).

8 CONCLUSÃO

Ademais, embora seja um assunto relativamente recente na medicina veterinária, há um número substancial de evidências na literatura que elucidam e comprovam a importância da vitamina B12 e as consequências dos seus níveis deficientes em cães e gatos. Mesmo que a disponibilidade seja relevante e crescente, se espera o surgimento de novos estudos nos próximos anos afim de difundir ainda mais esse conhecimento e enriquecer mais o assunto. A interpretação dos diferentes *status* de cobalamina e o conhecimento acerca das condições patológicas que se associam a cada um deles são ferramentas importantes e potenciais para auxiliar no diagnóstico, na determinação de prognóstico, para estadiamento de doenças e para monitorar a avaliação da resposta clínica. Além disso, o reconhecimento da deficiência e a correta suplementação resulta em um impacto considerável e positivo no prognóstico e recuperação dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALLENSPACH, K. Diagnosis of small intestinal disorders in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 43, n. 6, p. 1227–1240, 2013. DOI: 10.1016/j.cvsm.2013.07.001.
- ALLENSPACH, K. *et al.* Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 21, n. 4, p. 700–708, 2007. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03011.x.
- ARENDT, J. F. B.; NEXO, E. Unexpected high plasma cobalamin - Proposal for a diagnostic strategy. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 51, n. 3, p. 489–496, 2013. DOI: 10.1515/cclm-2012-0545.
- BATCHELOR, D. J. *et al.* Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 21, p. 54–60, 2007. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb02928.x.
- BATT, R. M. *et al.* Identification and characterization of a pancreatic intrinsic factor in the dog. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 256, n. 3, p. 517–523, 1989. DOI: 10.1152/ajpgi.1989.256.3.G517.
- BATTERSBY, I. A.; GIGER, U.; HALL, E. J. Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border collie. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 46, n. 7, p.339–344, July 2005. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00330.x
- BERGHOFF, N.; STEINER, J. M. Laboratory tests for the diagnosis and management of chronic canine and feline enteropathies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, n. 2, p. 311–328, 2011. DOI: 10.1016/j.cvsm.2011.01.001
- BERGHOFF, N.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M. Association between serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs. **The veterinary Journal**, Londres, v. 191, n. 3, p. 306–311, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.03.005>.
- BISHOP, M. A. *et al.* Partial characterization of cobalamin deficiency in Chinese Shar Peis. **The Veterinary Journal**, Londres, v. 191, n. 1, p. 41–45, 2012. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.05.008.
- BROUWER-BROLSMA, E. M. *et al.* Dietary sources of vitamin B-12 and their association with vitamin b-12 status markers in healthy older adults in the b-proof study. **Journal Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 7781–7797, 2015. DOI: 10.3390/nu7095364.
- CASE, L. P. *et al.* Vitamins. In: CASE, L. P. *et al.* **Canine and Feline Nutrition: a resource for companion animals professionals**. 3 ed. Maryland Heights: Mosby Elsevier, 2011. cap. 5, p. 30–35.
- CHATZIS, M. K. *et al.* Serum cobalamin concentrations in dogs with leishmaniosis before and during treatment. **Elsevier: Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, Oxford, v. 78, n. 101686, 2021. DOI: 10.1016/j.cimid.2021.101686.
- COBALAMIN** information. Colege Station: Texas A&M College of Veterinary Medicine & Biomedical Science, Gastrointestinal Laboratory, ©2022. Disponível em: <https://vetmed.tamu.edu/gilab/research/cobalamin-information/>. Acesso em: 19 abr. 2022.

COOK, A. *et al.* Prevalence and prognostic impact of hypocobalaminemia in dogs with lymphoma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 235, n. 12, p. 1437–1441, Dec. 2009. DOI: 10.2460/javma.235.12.1437

COOK, A. *et al.* The prevalence of hypocobalaminaemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. **Journal of Small Animal Practice**, Inglaterra, v. 52, n. 2, p. 101–106, 2011. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2010.01027.x

DANDRIEUX, J. R. S. *et al.* Canine breed predispositions for marked hypocobalaminaemia or decreased folate concentration assessed by a laboratory survey. **Journal of Small Animal Practice**, Inglaterra, v. 54, p. 143-148, Jan. 2013. DOI: 10.1111/jsap.12039.

DANDRIEUX, J. R. S. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 57, n. 11, p. 589–599, 2016. DOI: 10.1111/jsap.12588

ERLES, K., *et al.* Systemic *Scedosporium prolificans* infection in an 11-month-old Border collie with cobalamin deficiency secondary to selective cobalamin malabsorption (canine Imerslund-Gräsbeck syndrome). **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 59, n. 4, p. 253-256, 2017. DOI:10.1111/jsap.12678.

FANG, H.; KANG, J.; ZHANG, D. Microbial production of vitamin B12: a review and future perspectives. **Microbial Cell Factories**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2017. DOI: 10.1186/s12934-017-0631-y.

FANTINATI, M. *et al.* Relationship between a plant-based ‘vegan’ pet food and clinical manifestation of multiple nutrient deficiencies in two cats. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, Feb. 2021. DOI: 10.1111/jpn.13510.

FORDYCE, H. H.; CALLAN, M. B.; GIGER, U. Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 41, n. 9, p. 407-410, Sept. 2000. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03233.x.

FYFE, J. C. *et al.* Inherited Selective Intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 29, n. 1, p. 24-31, 1991. DOI: 10.1203/00006450-199101000-00006.

FYFE, J. C. *et al.* Inherited selective cobalamin malabsorption in Komondor dogs associated with a CUBN splice site variant. **BMC Veterinary Research**, v. 14, n. 418, 2018. DOI: 10.1186/s12917-018-1752-1

GREEN, R.; MILLER, J. W. Vitamin B12. *In*: ZEMPLINI, J. *et al.* **Handbook of vitamins**. 4 ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2007. cap. 13, p. 413-457.

GRÜTZNER, N. *et al.* Association study of cobalamin deficiency in the Chinese Shar Pei. **Journal of Heredity**, Cary, v. 101, n. 2, p. 211-217, 2010. DOI: 10.1093/jhered/esp100

GRÜTZNER, N. *et al.* Evaluation of serum cobalamin concentrations in dogs of 164 dog breeds (2006–2010). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 24, n. 6, p. 1105–1114, 2012. DOI: 10.1177/1040638712461250.

HANISCH, F.; TORESSON, L.; SPILLMANN, T. Cobalaminmangel bei hund und katze. **Tierärztliche Praxis Kleintiere**, v. 46, n. 5, p. 309-314, 2018. DOI: 10.15654/TPK-180458.

- HERRMANN, W.; OBEID, R. Cobalamin deficiency. *In*: STANGER, O. **Water soluble vitamins**. Clinical research and future application. 1 ed., Springer, 2012. cap. 16, p. 301-322.
- HILL, S. A.; CAVE, N. J.; FORSYTH, S. Effect of age, sex and body weight on the serum concentrations of cobalamin and folate in cats consuming a consistent diet. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 2, p. 135-141, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X17699680>.
- HVAS, A.-M.; NEXO, E. Holotranscobalamin – a first choice assay for diagnosing early vitamin B12 deficiency? **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 257, n. 3, p. 289-298, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01437.x.
- IBARROLA, P. *et al.* Hypocobalaminaemia is uncommon in cats in the United Kingdom. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 7, n. 6, p. 341-348, feb. 2005. DOI: 10.1016/j.jfms.2005.02.001.
- KATHER, S. *et al.* Prevalence and clinical relevance of hypercobalaminaemia in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, Londres, v. 105547, 2020. DOI: 10.1016/j.tvjl.2020.105547.
- KATHER, S. *et al.* Review of cobalamin status and disorders of cobalamin metabolism in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, p. 1-16, 2019. DOI: 10.1111/jvim.15638.
- KEMPF, J. *et al.* Effects of storage conditions and duration on cobalamin concentration in serum samples from cats and dogs. **Small Animals & Exotic**, v. 252, n. 11, p. 1368-1371, June 2018. DOI: 10.2460/javma.252.11.1368.
- KOOK, P. H.; MELLIGER, R. H.; HERSBERGER, M. Efficacy of intramuscular hydroxocobalamin supplementation in cats with cobalamin deficiency and gastrointestinal disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 34, p. 1872-1878, 2020. DOI: 10.1111/jvim.15865.
- LUTZ, S. *et al.* Clinical and laboratory findings in Border Collies with presumed hereditary juvenile cobalamin deficiency. **American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 49, n. 3, p. 197-203, 2013. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-5867.
- MAUNDER, C. L. *et al.* 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, n. 10, p. 686-693, 2012. DOI: 10.1177/1098612X12447730.
- MCDOWELL, L. R. Introduction and Historical Considerations. *In*: MCDOWELL, L. R. **Vitamins in animal and human nutrition**. 2 ed. Iowa: Iowa State University Press, 2000. cap. 1, p. 3-13.
- MCDOWELL, L. R. Vitamin B12. *In*: MCDOWELL, L. R. **Vitamins in animal and human nutrition**. 2 ed. Iowa: Iowa State University Press, 2000. cap. 13, p. 523-559.
- MCLAUHLAN, G. *et al.* Methylmalonic aciduria secondary to selective cobalamin malabsorption in a Yorkshire Terrier. **American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 51, n. 4, p. 285-288, 2015. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-6195.
- MCLEISH, S. A.; BURT, K.; PAPASOULIOTIS, K. Analytical quality assessment and method comparison of immunoassays for the measurement of serum cobalamin and folate in dogs and cats. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1177/1040638718824073.

MORGAN, L. W.; MCCONNELL, J. Cobalamin deficiency associated with erythroblastic anemia and methylmalonic aciduria in a Border Collie. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 35, n. 5, p. 392-395, Sept./Oct. 1999. DOI: 10.5326/15473317-35-5-392.

WATSON, P. J. O pâncreas exócrino. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5 ed. Elsevier, 2015. cap. 40, p. 1768-1835.

ORTIGUES-MARTY, I. *et al.* Nutritional value of meat: the influence of nutrition and physical activity on vitamin B12 concentrations in ruminant tissues. **Reproduction Nutrition Development merged with Animal Research and Animal Science**, v. 45, p. 453-467, 2005. DOI: 10.1051/rnd:2005038.

PAWLAK, R. *et al.* Understanding Vitamin B12. **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 7, n. 1, p. 60-65, Jan. 2013. DOI: 10.1177/1559827612450688.

QUADROS, E. V.; SEQUEIRA, J. M. Cellular uptake of cobalamin: Transcobalamin and the TCbIR/CD320 receptor. **Biochimie**, Paris, v. 95, p. 1008-1018, 2013. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.02.004.

RAPPAZZO, M. E.; HALL, C. A. Cyanocobalamin transport proteins in canine plasma. **American Journal Of Physiology**, Baltimore, v. 222, n. 1, p. 202-206, Jan. 1972. DOI: 10.1152/ajplegacy.1972.222.1.

RUAUX, C. G. Cobalamin in companion animals: diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. **The Veterinary Journal**, Londres, v. 196, p. 145-152, 2013. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.01.025.

RUAUX, C. G.; STEINER, J. M.; WILLIAMS. D. A. Relationships between low serum cobalamin concentrations and methylmalonic acidemia in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 23, n., p. 472-475, 2009. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2009.0308.x.

SCOTT, J. S. D. *et al.* The regulatory roles of liver and kidney in cobalamin (vitamin B12) metabolism in the rat: the uptake and intracellular binding of cobalamin and the activity of the cobalamin-dependent enzymes in response to varying cobalamin supply. **Clinical Science**, Brisbane, v. 67, n. 3, p. 299-306, Feb./Mar.1984. DOI: 10.1042/cs0670299.

SEIM-WIKSE, T. *et al.* Comparison of body condition score and other minimally invasive biomarkers between dogs with gastric carcinoma and dogs with chronic gastritis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg v. 254, n. 2, p. 226-235, 2016. DOI: 10.2460/javma.254.2.226.

SOLOMON, L. R. Disorders of cobalamin (Vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. **Blood Reviews**, Edinburgh, v. 21, n. 3, p. 113-130, 2007. DOI: 10.1016/j.blre.2006.05.001.

SUCHODOLSKI, J. S. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, Londres, v. 215, p. 30-37, 2016. DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.04.011.

SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M. Laboratory assessment of gastrointestinal function. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 18, n. 4, p. 203-210, Nov. 2003. DOI: 10.1016/s1096-2867(03)00075-6.

TORESSON, L. *et al.* Oral cobalamin supplementation in dogs with chronic enteropathies and hypocobalaminemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 30, p. 101-107, 2016. DOI: 10.1111/jvim.13797.

TORESSON, L. *et al.* Oral cobalamin supplementation in cats with hypocobalaminemia: a retrospective study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.19, n. 12, p. 1-5, 2017. DOI: 10.1177/1098612x16689406.

TREHY, M. R. *et al.* Hypercobalaminemia is associated with hepatic and neoplastic disease in cats: a cross sectional study. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 175, 2014. DOI: 10.1186/s12917-014-0175-x.

VOGIATZOGLOU, A. *et al.* Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: the Hordaland Homocysteine Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Nova York, v. 89, n. 4, p. 1078–1087, 2019. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26598.

WAKEFIELD, L. A.; SHOFER, F. S.; MICHEL, K. E. Evaluation of cats fed vegetarian diets and attitudes of their caregivers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 229, n. 1, p. 70–73, July 2006. DOI: 10.2460/javma.229.1.70.

WATANABE, F. *et al.* Vitamin B12-containing plant food sources for vegetarians. **Journal Nutrients**, Tottori, v. 6, n. 5, p. 1861-1873, May 2014. DOI: 10.3390/nu6051861.

WATANABE, F.; BITO, T. Vitamin B12 sources and microbial interaction. **Experimental Biology and Medicine**, v. 243, n. 2, p. 148-158, 2018. DOI: 10.1177/1535370217746612.

XENOULIS, P. G. *et al.* Feline exocrine pancreatic insufficiency: a retrospective study of 150 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 30, n. 6, p. 1790-1797, 2016. DOI: 10.1111/jvim.14560.

XENOULIS, P. G. Exocrine pancreatic insufficiency in dogs and cats. **Clinical Small Animal Internal Medicine**, v. 1, 1. ed., p. 583-590, 2020. DOI: 10.1002/9781119501237.ch54.