

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**VITAMINA D, ALBUMINA E COBALAMINA COMO BIOMARCADORES DA  
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CÃES**

**BIBIANA PRODES RANGEL**

**PORTO ALEGRE**

**2020/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**VITAMINA D, ALBUMINA E COMALAMINA COMO BIOMARCADORES DA  
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CÃES**

**Autor: Bibiana Prodes Rangel**

**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para a  
obtenção da graduação em Medicina  
Veterinária.**

**Orientador: Dra. Profa. Anelise Bonilla  
Trindade Gerardi**

**PORTO ALEGRE**

**2020/1**

Aprovação do Trabalho de Conclusão do Curso

Bibiana Prodes Rangel

VITAMINA D, ALBUMINA E COBALAMINA COMO BIOMARCADORES DA DOENÇA  
INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CÃES

Aprovado em

APROVADO POR:

---

Dra. Profa. Anelise Bonilla Trindade Gerardi  
Orientadora e Presidente da Comissão

---

Dr. Prof. Daniel Gerardi  
Membro da Comissão

---

Ma. Gabriela Ledur  
Membro da Comissão

**PORTO ALEGRE**

**2020/1**

*Dedico esta conquista a meu avô, Décio Reichal Rangel (in memorian) e a meu avô Wilson Duarte Prodes (in memorian). Saudades eternas.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao meu avô Décio Reichal Rangel, que me incentivou a estudar desde pequena. Toda vez que percebia que eu estava com um livro nas mãos, me dizia: “O conhecimento é o maior tesouro que tu podes ter minha filha. Esse, ninguém pode te roubar!”. Em todos os momentos difíceis do curso, quando eu pensava em desistir, lembrava dele, isso me dava força para seguir em frente. Agradeço, também, ao meu avô Wilson Duarte Prodes que, apesar de não podermos ter convivido por muito tempo, sei que, de onde estiver, ele ilumina e guia meu caminho.

A minha mãe, Tirzá, que sempre foi meu porto seguro, me apoiando em todos os momentos e, mesmo nos dias mais difíceis, está sempre com um sorriso no rosto, oferecendo um abraço carinhoso e sempre tem o melhor conselho para dar. Ao meu pai, Leandro, por todos os esforços de acordar cedo nos finais de semana para me levar nos plantões, ou me buscar no final da tarde, mesmo estando cansado. Ao meu irmão, Rodrigo, por sempre conseguir fazer meu dia mais feliz, mesmo na época das provas mais difíceis. Sem vocês, eu não teria chegado onde cheguei, obrigada por todo o apoio emocional e financeiro, eu amo vocês.

Aos meus animais de estimação, que, hoje, fazem parte da família: Princesa, Amora, Luan, Blush, Julieta e Holligan. Por causa deles, esta caminhada se tornou mais leve e cheia de amor.

Agradeço a toda minha família por sempre me apoiar. A minha avó Nilva, por sempre me esperar com o almoço quentinho e um cafuné gostoso no intervalo da faculdade. A minha avó Anísia, por todas as palavras de carinho quando conta para alguém que tem uma neta médica veterinária, mesmo eu ainda não estando formada. Ao meu afilhado Pedro e aos meus primos Eduardo, Lídia e Vicente, por todos o amor e carinho. Aos meus tios Jailson, Lisiane e Tirzá; aos meus padrinhos Daniela e Gilson; as minhas primas Mariana e Natália por todo o apoio, carinho e conselhos.

A minhas irmãs de coração, Betina, Érica, Joana e Vitória, que sempre estiveram do meu lado escutando meus desabafos. Aos meus sobrinhos de coração, Murilo e Bibiana que fizeram os meus dias mais feliz.

As minhas amigas que conheci na faculdade e que quero levar comigo para o resto da vida: Alessandra, Anne, Camila Chamorro, Camila Lopes, Cláudia, Gabriella, Janaína, Karem, Maria Victória, Mariana, Milânia, Milena, Thamiris e Vanessa. Sem vocês, a faculdade não seria a mesma.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer a todos os meus professores, em especial a minha professora Anelise Bonilla Trindade Gerardi. Hoje, eu percebo que minha formação na Veterinária é dividida em duas partes: antes e depois de conhecê-la. Professora, muito obrigada por todo o carinho e por todo o conhecimento passado, obrigada por acreditar em mim.

## RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) em cães é uma enfermidade crônica caracterizada pela inflamação da mucosa do trato gastrointestinal e por sinais clínicos persistentes ou recorrentes. Sua origem ainda não está totalmente elucidada; por isso, o diagnóstico é desafiador. A mensuração de biomarcadores séricos é utilizada em humanos e pode ser clinicamente útil em cães para classificar a atividade da doença. O presente trabalho teve como objetivo determinar as concentrações séricas de vitamina D em cães portadores de DII e comparar com a atividade clínica da DII para cães com enteropatias crônica (*Canine Chronic Enteropathy Activity Index* – CCECAI), o qual classifica a doença clinicamente em insignificante ou discreta (escore 0-3), leve (escore 4-5), moderado (escore 6-8), severa (escore 9-11) ou muito severa (escore >12). Foram incluídos 13 cães com sinais clínicos de DII crônica, confirmada através de endoscopia e histopatologia. Todos os animais participaram do estudo sob consentimento de seus tutores. Amostras de sangue foram coletadas no momento do diagnóstico para a realização de exames laboratoriais como hemograma, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, cobalamina, vitamina D. Foram classificados com DII discreta 3/13 (23%) animais; 5/13 (38,4%) leve, 2/13 moderada (15,3%), 2/13 severa (15,3%) e 1/13 muito severa (7,69%). Destes, 3/13 (23%) tiveram a vitamina D reduzida, os escores desses animais foi leve, severa e muito severa. A albumina encontrava-se aumentada em 6/13 animais, sendo que destes, um animal apresentava escore severo (escore 10) e o outro muito severo (escore 13). Os leucócitos totais encontraram-se aumentados em 2/13 animais, sendo estes com atividade da DII severa (escore 10) e moderada (escore 8). A proteína C reativa encontrava-se aumentada em 1/3 animal. Em 3/13 animais, foram encontradas lesões endoscópicas, sendo estes com atividade da DII leve (escore 4 e 5) e severa (escore 11). Na histopatologia, 8/10 (80%) animais apresentaram infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos, sendo 3/8 (37,5%) associado a infiltrado de neutrófilos e 5/8 (62,5%) não associado a infiltrado de neutrófilos. Um (10%) animal apresentou infiltrado inflamatório de linfócitos e histiócitos e 1/10 (10%) não apresentou alterações evidentes no exame histopatológico. Os 2/9 cães que apresentaram dosagem do calcidiol (22,2%) abaixo dos valores de referência, tiveram escore clínico de atividade da doença severo (10) e muito severa (13). Em 1/5 (20%) cão que apresentou dosagem do calcitriol abaixo dos valores de referência, o escore CCECAI foi leve. A vitamina D apresentou resultados inversamente proporcionais à doença inflamatória intestinal e acredita-se ser um eficiente biomarcador inflamatório para estadiamento da doença em cães.

**Palavras-chave:** Enteropatia Crônica, Biomarcadores Inflamatórios, Escore Clínico das Enteropatias, Colecalciferol.

## ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) in dogs is a chronic disease characterized by inflammation of the gastrointestinal tract mucosa and persistent or recurrent clinical signs. Its origin is not yet fully elucidated; therefore, the diagnosis is challenging. The measurement of serum biomarkers is used in humans and can be clinically useful in dogs to classify disease activity. The present study aimed to determine serum vitamin D concentrations in dogs with IBD and to compare it with the clinical activity of IBD for dogs with chronic enteropathies (Canine Chronic Enteropathy Activity Index – CCECAI), which classifies the disease clinically as insignificant or mild (score 0-3), mild (score 4-5), moderate (score 6-8), severe (score 9-11) or very severe (score > 12). Thirteen dogs with clinical signs of chronic IBD, confirmed by endoscopy and histopathology, were included. All animals participated in the study with the consent of their guardians. Blood samples were collected at the time of diagnosis for laboratory tests such as blood count, albumin, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, cobalamin, vitamin D. 3/13 (23%) of the animals were classified with discrete IBD; 5/13 (38.4%) mild, 2/13 moderate (15.3%), 2/13 severe (15.3%) and 1/13 very severe (7.69%). Of these, 3/13 (23%) had vitamin D reduced, the scores of these animals were mild, severe and very severe. Albumin was increased in 6/13 animals, and of these, two animals had severe scores (score 10) and very severe (score 13). The total leukocytes were found to be increased in 2/13 animals, with severe (score 10) and moderate (score 8) activity. C-reactive protein was increased by 1/3 animal. In 3/13 animals, endoscopic lesions were found, with mild (score 4 and 5) and severe (score 11) IBD activity. In histopathology, 8/10 (80%) animals showed inflammatory infiltrate of lymphocytes and plasma cells, with 3/8 (37.5%) associated with neutrophil infiltrate and 5/8 (62.5%) not associated with neutrophil infiltrate. One (10%) animal presented inflammatory infiltrate of lymphocytes and histiocytes and 1/10 (10%) did not present evident changes in histopathological examination. The 2/9 dogs that presented calcidiol dosage (22.2%) below the reference values, had clinical score of severe (10) and very severe (13) disease activity. In 1/5 (20%) dog that presented calcitriol dosage below the reference values, the CCECAI score was mild. Vitamin D showed results inversely proportional to inflammatory bowel disease and is believed to be an efficient inflammatory biomarker for disease staging in dogs.

**Keywords:** Chronic Enteropathy, Inflammatory Biomarkers, Clinical Score of Enteropathies, Cholecalciferol.



## **LISTA DE SIGLAS**

CCECAI – Índice de Atividade da Enteropatia Crônica Canina

CIBDAI – Índice de Atividade da Doença Inflamatória Intestinal Canina

DII – Doenças Inflamatória Intestinal

ECC – Escore de Condição Corporal

EIC – Enterite Inflamatória Crônica

IPE – Insuficiência Pancreática Exócrina

PCR – Proteína C reativa

TGI – Trato Gastrointestinal

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis independentes utilizadas para o índice de atividade da doença inflamatória intestinal clinicamente.....	15
Tabela 2 – Valores referentes as concentrações séricas de calcitriol, albumina e cobalamina de cães portadores de Doença Inflamatória Intestinal.....	18
Tabela 3 – Exames de hemograma e bioquímico de 13 cães portadores de Doença Inflamatória Intestinal .....	19
Tabela 4 – Resultados dos escores do índice de atividade da enteropatia crônica canina de 13 cães portadores de Doença Inflamatória Intestinal.....	20
Tabela 5 – Lesões histopatológicas observadas na biopsia do trato gastrointestinal de 13 cães portadores de Doença Inflamatória Intestinal.....	21

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Animais .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Exame clínico geral.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Avaliação da concentração sérica de calcidiol e calcitriol .....</b>	<b>16</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Animais .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2 Exames laboratoriais .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3 Exame clínico .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4 Endoscopia .....</b>	<b>20</b>
<b>3.5 Histopatológico .....</b>	<b>20</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>25</b>
<b>ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO .....</b>	<b>27</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma inflamação idiopática que pode afetar qualquer parte do intestino canino. Ela é causada por uma resposta imune intestinal inadequada a antígenos bacterianos ou dietéticos (NELSON; COUTO, 2015). Segundo Titmarsh *et al.* (2016), a DII é uma doença com patogênese multifatorial, podendo acometer animais que apresentem fatores como anormalidade na imunidade da mucosa intestinal, alteração na barreira epitelial, microbiota intestinal alterada, predisposição genética e alterações referentes ao meio ambiente.

É caracterizada por sinais gastrointestinais inespecíficos e recorrentes ou persistentes por mais de três semanas, sendo os mais comuns: a diarreia, o vômito e a perda de peso; podendo, concomitantemente, ocorrer, ainda, melena, dor abdominal, ascite e edema periférico, em casos mais severos, devido à perda de proteínas. Os animais com DII, ainda, podem apresentar sinais clínicos referentes ao trato digestório inferior, como fezes com muco, hematoquezia, tenesmo, dor ao defecar, aumento da frequência de defecação com diminuição do volume fecal por evacuação (CERQUETELLA *et al.*, 2010; MALEWSKA *et al.*, 2011; DEFARGES, 2020).

O diagnóstico é baseado no histórico, em sinais clínicos, em exame físico e pela exclusão de outras doenças, podendo elas serem ou não gastrointestinais. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial de doenças parasitárias, insuficiência pancreática exócrina (IPE), neoplasias e corpos estranhos. A exclusão de enteropatias responsiva à dieta, enteropatias responsiva a antibiótico ou imunossupressora é feita com base na resposta ao tratamento por um ensaio clínico. Se não houver resposta na mudança de dieta ou no teste de antibióticos, deve-se optar por fazer uma biópsia, sendo ela por endoscopia ou cirurgia, para o diagnóstico histopatológico, seguido de um tratamento com imunossupressores, quando necessário. (SIMPSON; JERGENS, 2011; DEFARGES, 2020).

A classificação das DII é feita de acordo com a predominância de células inflamatórias na parede intestinal e pode ser dividida em doenças crônicas de intestino delgado e de intestino grosso. O infiltrado inflamatório pode ser classificado em linfocítico, plasmocítico, eosinofílico, neutrofílico, histiocítico ou a combinação desses. Essa doença pode acometer tanto o intestino delgado quanto o grosso ou os dois, simultaneamente, podendo, inclusive, acometer órgãos adjacentes como o pâncreas, o fígado e o estômago (CERQUETELLA *et al.*, 2010).

A avaliação da gravidade clínica da DII é feita através do índice de atividade da doença inflamatória intestinal canina (*Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index – CIBDAI*). Esse índice classifica de 0 a 3 (leve, moderado e severo) os sinais clínicos mais comuns da DII: atividade/atitude, apetite, vômito, consistência das fezes, frequência de defecação e perda de peso. Posteriormente, o índice de atividade da enteropatia crônica canina (*Canine Chronic Enteropathy activity index - CCECAI*) incluiu a avaliação da concentração sérica de albumina, a avaliação de ascite, edema periférico e prurido (MALEWSKA *et al.*, 2011; SIMPSON; JERGENS, 2011).

A mensuração de biomarcadores, tais como albumina, cobalamina, folato, proteína C reativa (PCR) e vitamina D, é utilizada para diagnosticar e monitorar a DII (TITMARSH *et al.*, 2016; WENNOGLE *et al.*, 2019). A hipoalbuminemia, assim como a hipocobalaminemia, são negativamente associadas com a gravidade da doença (HEILMANN *et al.*, 2014). As concentrações séricas de cobalamina e de folato podem estar diminuídas em pacientes com DII e isso está relacionado à má absorção (DEFARGES, 2020). A PCR é considerada o biomarcador mais bem estabelecido para avaliar DII (SILVA, 2013). Altas concentrações séricas de PCR em pacientes com DII grave podem indicar a resposta de uma doença inflamatória sistêmica (SIMPSON; JERGENS, 2011).

A vitamina D (calcidiol e calcitriol) é um importante biomarcador inflamatório, amplamente explorado na medicina humana, no entanto, é pouco utilizada para diagnosticar DII em cães. A baixa concentração sérica de vitamina D é associada negativamente com a DII e, quando dosada no diagnóstico, é um bom marcador prognóstico (TITMARSH *et al.*, 2016).

O objetivo do presente trabalho de conclusão de curso é mensurar o calcidiol - a forma mais abundante de vitamina D3 no sangue - ou o calcitriol - a forma ativa dessa vitamina - em animais com DII, associando-os a sinais clínicos, às alterações macro e microscópicas do exame histopatológico e à biópsia coletada através do exame de endoscopia.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Animais**

Foram incluídos, no estudo, o total de 13 cães com diagnóstico confirmatório de DII, atendidos no Serviço de Endoscopia e Gastroenterologia (ENDOGASTRO) do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), com sinais clínicos de DII (vômito, diarreia, perda de peso, anorexia, hematoquezia/melena, flatulência, borborigmo, distensão abdominal, aumento na frequência de defecação, dor abdominal e prurido anal) por mais de três semanas e, posteriormente, 10 animais foram submetidos a um procedimento endoscópico e 9 apresentaram inflamação de intestino delgado e/ou grosso no exame histopatológico.

Este trabalho foi avaliado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFRGS, seguindo princípios e normas para a utilização de animais em experimentação, sendo aprovado sob Protocolo 33381 (Anexo 1).

### **2.2 Exame clínico geral**

Todos os animais passaram por um exame clínico geral completo, no qual foi avaliado o escore de condição corporal (ECC) com uma escala de 1 a 9, em que 1 é considerado um animal caquético e 9, um animal obeso; o estado mental do paciente (alerta, deprimido, estupor, comatoso); turgor cutâneo, para avaliar a hidratação; mensuração da temperatura corporal; coloração e brilho da mucosa (hipocorada, normocorada, hiperacorada, ictérica) e o tempo de preenchimento capilar (TPC). Foram avaliados, também, os linfonodos palpáveis semiologicamente (mandibular, cervical superficial e poplíteos), além de ter sido feita a palpação abdominal e retal.

A gravidade da DII foi classificada em cada animal, através do CCECAI, em que o escore total pode ser classificado como: insignificante ou discreto (escore 0-3), leve (escore 4-5), moderado (escore 6-8), severo (escore 9-11) ou muito severo (escore >12), como descrito, detalhadamente, na Tabela 1.

Tabela 1 – Variáveis independentes utilizadas clinicamente para o índice de atividade da doença inflamatória intestinal

<i>Variável</i>	<i>Código</i>
<b>Atitude/atividade</b>	0= normal; 1= levemente diminuída; 2 = moderadamente diminuída; 3 = severamente diminuída.
<b>Apetite</b>	0= normal; 1= levemente diminuída; 2 = moderadamente diminuída; 3 = severamente diminuída.
<b>Vômito</b>	0= sem vômitos; 1= leve (1 vez por semana); 2= moderado (2 a 3 vezes por semana); 3= severo (>3 vezes por semana).
<b>Diarreia</b>	0= fezes bem formadas; 1= fezes levemente moles, hematoquezia, presença de muco ou frequência levemente aumentada (2 a 3 vezes por dia); 2= fezes muito moles ou com frequência de defecação moderadamente aumentada (4 a 5 vezes por dia); 3= diarreia líquida ou frequência severamente aumentada (>5 vezes por dia).
<b>Perda de Peso</b>	0= sem perda de peso; 1= leve (<5% de perda); 2= moderada (5 a 10% de perda); 3= severa (>10% de perda);
<b>Ascite</b>	0= não; 1= sim;
<b>Edema periférico</b>	0= não; 1= sim;
<b>Prurido</b>	0= não; 1= sim.
<b>Leucócitos totais (103/mL)</b>	0= normal; 1= aumentado;
<b>Hematócrito (%)</b>	0= normal; 1= aumentado;
<b>Proteína total (g/mL)</b>	0= normal; 1= aumentada;
<b>Albumina (g/mL)</b>	0= normal; 1= diminuída;
<b>ALT UI/L</b>	0= normal; 1= aumentado;
<b>FA UI/L</b>	0= normal; 1= aumentado;
<b>Fósforo (mg/mL)</b>	0= normal; 1= diminuído;
<b>Lesões endoscópicas (granulosidade, friabilidade, úlceras/erosões)</b>	0= não; 1= sim.

Fonte: Adaptado de Jergens *et al.* (2008; 2010) e Allenspach *et al.* (2007).

Em todos os pacientes, foram feitos exames laboratoriais como leucócitos totais, hematócrito, alanina aminotransferase (ALT), albumina, cobalamina, sendo que a vitamina D foi avaliada por meio da mensuração da concentração sérica de calcidiol (9/13) ou calcitriol (5/13). Dos 13 animais, 12 fizeram exame para a dosagem das proteínas totais, 10 dosaram a fosfatase alcalina (FA) e em 3 animais foi dosado a PCR e o folato. Foi feito exame parasitológico de fezes em todos os animais. Com relação aos exames de imagem, todos os 13 animais foram submetidos a exame de ultrassonografia, 9 animais foram submetidos a esofagogastroduodenoscopia e 2 deles foram submetidos a colonoscopia, para confirmar o diagnóstico de DII.

### **2.3 Avaliação da concentração sérica de calcidiol e calcitriol**

Amostras de sangue de 9 animais foram coletadas para a dosagem sérica de calcidiol e de 5 para a dosagem sérica de calcitriol, sendo que um animal dosou tanto calcidiol quanto o calcitriol. As amostras foram armazenadas em frascos estéreis sem anticoagulante e o método para análise foi o de quimioluminescência.

### **2.4 Análise dos resultados**

Devido ao pequeno número de animais incluídos no estudo, os resultados serão apresentados de forma descritiva, por meio da média e desvio padrão.



### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Animais

Dos 13 animais presentes no estudo, 9 eram machos, dentre eles 6 eram castrados e 3 não castrados; e 4 eram fêmeas, todas castradas. Quanto às raças, tem-se: 4 sem raça definida (30,7%); 3 Bulldog Francês (23%); 1 Yorkshire (7,6%); 1 Boxer (7,6%), 1 Lhasa Apso (7,6%), 1 Pinscher (7,6%), 1 Shih Tzu (7,6%) e 1 Cocker Spaniel (7,6%). A média de idade foi de 7,35 anos  $\pm$ 5,17 anos, sendo que 53,8% dos pacientes tinham idade acima de 8 anos.

#### 3.2 Exames laboratoriais

Todos os animais dosaram a concentração sérica de vitamina D3, 9 dosaram o calcidiol e 5 dosaram o calcitriol, um animal dosou tanto calcidiol como calcitriol. Ao todo 3/13 animais apresentaram concentrações séricas abaixo dos valores de referência, sendo 2/9 dos que dosaram o calcidiol e 1/5 dos que dosaram o calcitriol.

A albumina encontrava-se dentro dos valores de referência em 7/13 animais ( $x= 31,58 \pm 1,67$  g/L), e 6/13 animais apresentaram valores acima da referência ( $x= 36,05 \pm 1,53$  g/L).

Com relação à concentração sérica de cobalamina, 2/13 animais apresentaram valores abaixo da referência ( $x= 155,95 \pm 1,95$  pg/mL) e 11/13 animais apresentaram concentrações dentro dos valores de referência ( $x= 410 \pm 100,68$  pg/mL) (Tabela 2).

Tabela 2 – Valores referentes às concentrações séricas de calcitriol, albumina e cobalamina de cães portadores de Doença Inflamatória Intestinal

<i>Canino</i>	<i>Concentração Sérica de Calcidiol (ng/mL) (100,0 a 120,0)</i>	<i>Concentração Sérica de Calcitriol (pg/mL) (43 a 85)</i>	<i>Concentração Sérica de Albumina (g/L) (26 a 33)</i>	<i>Concentração Sérica de Cobalamina (pg/mL) (252 a 908)</i>
<b>Paciente 1</b>	-	50,1	33	499
<b>Paciente 2</b>	47,2	-	31	467
<b>Paciente 3</b>	20,7	-	36	296
<b>Paciente 4</b>	25,6	50,1	33	157,9
<b>Paciente 5</b>	42,3	-	32	326
<b>Paciente 6</b>	-	44,9	36,3	482
<b>Paciente 7</b>	72,3	-	35	619
<b>Paciente 8</b>	58,7	-	36	314
<b>Paciente 9</b>	24,3	-	39	154
<b>Paciente 10</b>	51,3	-	33	364
<b>Paciente 11</b>	-	45,9	31,1	422
<b>Paciente 12</b>	-	8,67	34	311
<b>Paciente 13</b>	46,1	-	28	781
<b>Média e Desvio Padrão</b>	43,1±16,16	39,9±15,77	33,64±2,74	367,66±131,95

Referências: calcidiol (deficiente: < 24,9 ng/mL; limítrofe: 25,0 a 99,9 ng/mL; desejável: 100 a 120 ng/mL; aumentado: >120 ng/mL) / calcitriol (desejável: 43 a 85 pg/mL).

Fonte: A própria autora (2020).

O ácido fólico foi dosado em 3 animais, sendo os valores 4, 6 e 11,8 ng/mL respectivamente, todos os resultados permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie (valor de referência 3,5 a 13,0 ng/mL). A PCR foi dosada em 3 animais, 1 paciente apresentou resultados acima do valor de referência (>1mg/dL) e os outros 2 dentro dos valores de referência (0,0 a 1,0 mg/dL).

No exame de hemograma realizado nos 13 animais, o hematócrito encontrava-se alterado em 4 deles, sendo que em 2 encontrava-se aumentado ( $x= 59,5\pm 0,5\%$ ) e, em 2, diminuído ( $x= 34,5\pm 1,5\%$ ). Onze animais fizeram contagem da proteína total sendo que todos ficaram dentro dos valores de referência ( $x= 68,5\pm 3,3$  valor de referência 60 a 80g/L).

Os leucócitos totais encontraram-se aumentados em 2 dos 13 animais ( $x= 18.650\pm 450/\mu\text{L}$ ).

No exame bioquímico, os 13 pacientes dosaram a ALT, dentre eles, 4 animais apresentaram valores aumentados ( $x= 244,4\pm 129,6$  UI/L). Dez cães dosaram a FA, dentre estes, 2 apresentaram valores aumentados ( $x= 489,5\pm 25,5$  U/L) (Tabela 3).

Tabela 3 – Valores de hematócrito, proteínas totais, leucócitos totais, Alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) dos 13 cães portadores de Doença Inflamatória Intestinal

<i>Canino</i>	<i>Hematócrito</i> (37 a 55%)	<i>Proteína</i> <i>Total</i> (60 a 80 g/L)	<i>Leucócitos</i> <i>Totais</i> (6.000 a 17.000 /μL)	<i>ALT</i> (<102 UI/L)	<i>FA</i> (<156 U/L)
<b>Paciente 1</b>	50	-	9.700	36	49
<b>Paciente 2</b>	48	64	10.200	46	54
<b>Paciente 3</b>	43	70	19.100	122	515
<b>Paciente 4</b>	40	60	14.800	423	104
<b>Paciente 5</b>	55	70	12.200	61	70
<b>Paciente 6</b>	50	66	11.900	42	<50
<b>Paciente 7</b>	48	70	8.900	43	-
<b>Paciente 8</b>	60	70	8.000	57	-
<b>Paciente 9</b>	59	72	6.800	84	66
<b>Paciente 10</b>	51	70	10.900	23	60
<b>Paciente 11</b>	36	70	13.800	119,5	128,6
<b>Paciente 12</b>	50	68	8.600	42	-
<b>Paciente 13</b>	33	72	18.200	313,36	464
<b>Média e</b>	48,3±4,1	68,5±3,3	11.777±3.650,9	108,6±116,4	156±168,8
<b>Desvio</b>					
<b>Padrão</b>					

Fonte: A própria autora (2020).

### 3.3 Exame clínico

Conforme ilustra a Tabela 4, os escores CCECAI dos 13 animais foram considerados: 3 insignificante ou discreto (23%); 5 leve (38,4%); 2 moderado (15,3%); 2 severo (15,3%) e 1 muito severo (7,6%).

Tabela 4 – Resultados dos escores do índice de atividade da enteropatia crônica canina de 13 cães portadores de Doença Inflamatória Intestinal

<i>Canino</i>	<i>Escore CCECAI</i>	<i>Classificação</i>
<b>Paciente 1</b>	2	Discreta
<b>Paciente 2</b>	4	Leve
<b>Paciente 3</b>	10	Severa
<b>Paciente 4</b>	11	Severa
<b>Paciente 5</b>	6	Moderada
<b>Paciente 6</b>	3	Discreta
<b>Paciente 7</b>	4	Leve
<b>Paciente 8</b>	5	Leve
<b>Paciente 9</b>	13	Muito Severa
<b>Paciente 10</b>	3	Discreta
<b>Paciente 11</b>	4	Leve
<b>Paciente 12</b>	4	Leve
<b>Paciente 13</b>	8	Moderada
<b>Média e Desvio Padrão</b>	5,92±3,3	

Fonte: A própria autora (2020).

Dentre os sinais clínicos apresentados pelos cães deste estudo, estão: 12/13 (92,3%) vômito, 9/13 (69,2%) flatulência, 9/13 (69,2%) borborigmos, 8/13 (61,5%) dor abdominal, 7/13 (53,8%) diarreia, 7/13 (53,8%) perda de peso, 6/13 (46,1%) anorexia ou hiporexia, 6/13 (46,1%) prurido, sendo 3/6 (23%) prurido anal e 3/6 (23%) prurido de pele, 5/13 (38,4%) distensão abdominal, 4/13 (30,7%) hematoquezia, 2/13 (15,3%) melena e 1/13 (7,6%) eructação.

### 3.4 Endoscopia

Dos 13 animais que participaram do estudo, 9 foram submetidos a esofagogastroduodenoscopia, 2 a colonoscopia (um paciente fez ambos os procedimentos) e 3 ainda não haviam sido submetidos a endoscopia. Dos animais que foram submetidos ao procedimento endoscópico, todos apresentaram hiperemia e edema de mucosa, 3/10 apresentaram mucosa friável, 2/10 áreas irregulares no duodeno, 1/10 áreas irregulares no cólon descendente e transversal, 1/10 lesões erosivas na mucosa, 1/10 mucosa hemorrágica, 1/10 apresentou áreas de coloração branca (evidenciação dos vasos linfáticos) no duodeno.

### 3.5 Histopatológico

A histologia revelou em que 8/10 animais as alterações eram discretas, em 1/10 moderada e em 1/10 as alterações não eram evidentes, os resultados encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 – Alterações histopatológicas observadas na biópsia do trato gastrointestinal de 10 cães portadores de Doença Inflamatória Intestinal

<i>Canino</i>	<i>Esofagogastroduodenoscopia</i>	<i>Colonoscopia</i>
<b>Paciente 1</b>	Gastrite Linfocítica Discreta; Enterite Linfoplasmocítica e Neutrofílica Discreta	-
<b>Paciente 2</b>	-	-
<b>Paciente 3</b>	Enterite Linfoplasmocítica e Neutrofílica Discreta	-
<b>Paciente 4</b>	Sem alterações	Colite Erosiva Linfo Histiocítica Discreta Associada a Traços Supurativos
<b>Paciente 5</b>	Enterite Linfoplasmocítica	-
<b>Paciente 6</b>	-	-
<b>Paciente 7</b>	-	Colite Linfoplasmocítica Crônica
<b>Paciente 8</b>	Enterite Linfoplasmocítica Crônica	-
<b>Paciente 9</b>	Enterite Linfocítica Plasmocítica Discreta	-
<b>Paciente 10</b>	Gastrite Crônica Discreta; Duodenite Linfoplasmocítica Discreta	-
<b>Paciente 11</b>	Gastrite Erosiva Superficial e Profunda Moderada Linfoplasmocitária, Multifocal, com Focos de Hiperplasia Linfofolicular Duodenite Erosiva Neutrofílica e Linfoplasmocítica, Moderada, Difusa, com Discreta Linfangectasia Focal	-
<b>Paciente 12</b>	-	-
<b>Paciente 13</b>	Sem alterações evidentes	-

Fonte: A própria autora (2020).

## 4 DISCUSSÃO

As baixas concentrações de vitamina D3 em cães com Doença Inflamatória Intestinal é bastante estudada na medicina humana (NARULA; MARSHALL, 2011; ULITSKY *et al.*, 2011; WHITE, 2016), porém na medicina veterinária, são escassos os trabalhos (TITMARSH *et al.*, 2016; WENNOGLE *et al.*, 2019), sendo que destes, poucos utilizando a dosagem da concentração sérica de calcidiol e, até o presente momento, não foram encontrados estudos dosando o calcitriol, a forma ativa dessa vitamina.

Foi observado que, dos 9 cães que dosaram calcidiol, os resultados foram 2 deficientes (22,2%) e 7 limítrofes (77,7%), nenhum paciente que dosou o calcidiol apresentou concentrações séricas desejáveis. Dos 5 animais que dosaram o calcitriol, apenas 1 (20%) apresentou resultados deficientes. São poucos os laboratórios que apresentam análise de ambas as formas da vitamina D, o que limitou o estudo em escolher apenas uma forma. Apesar do calcidiol ser mais abundante no sangue, o calcitriol, por ser a forma ativa, é a forma mais fidedigna de avaliação da vitamina D em pacientes que estão com a função renal adequada, porém é mais oneroso.

A hiperalbuminemia apresentada pelos animais (46,1%), pode ser decorrente da desidratação apresentada pelos mesmos já que os principais sinais clínicos apresentados foram vômito e diarreia. Apesar da albumina poder estar diminuída devida a perda pela diarreia ou decorrente da doença inflamatória (ROSA NETO, 2009), esse dado não foi observado no presente estudo, possivelmente porque a maioria dos animais apresentou a doença de forma leve (38,4%).

No que diz respeito às concentrações séricas de cobalamina, verificou-se que 2 dos 13 animais apresentaram valores deficientes. Estes 2 animais apresentaram escores CCECAI severo (escore 11) e muito severo (escore 13) respectivamente o que, possivelmente, danificou os receptores específicos da cobalamina, impedindo sua absorção no íleo (SUCHODOLSKI; STEINER, 2003; GOFF, 2017) já que a mesma é proveniente em sua maior parte pela dieta.

No presente estudo, apenas 3 animais dosaram o ácido fólico, contudo apesar destes animais apresentarem concentrações séricas dentro do valor de referência, um deles apresentou valores no limite superior (11,8 ng/mL) podendo ser justificada pela possibilidade deste animal estar apresentando um supercrescimento bacteriano. Este animal apresentou escore clínico severo (11), deficiência de cobalamina e vitamina D (calcidiol e calcitriol) no limite inferior, o que respalda o desequilíbrio da microbiota intestinal já que a vitamina D é importante para a homeostase do trato gastrointestinal (TGI), uma vez que regula as junções GAP, regulando

assim a função da barreira da mucosa intestinal, quando há deficiência nesse nutriente pode causar também disbiose na microbiota intestinal, assim como colite exacerbada e maior suscetibilidade a infecções no TGI (CERQUETELLA, 2010; CANTORNA; SNYDER; ARORA, 2019).

Três animais fizeram dosagem da PCR, 1 deles apresentou valores acima da referência (paciente 7), enquanto os outros 2 apresentaram valores dentro do normal (pacientes 10 e 12); o escore CCECAI do animal que apresentou a PCR aumentada foi leve. A PCR é uma proteína produzida pelo fígado em resposta a alguma inflamação crônica. Ela tem a função semelhante a um anticorpo, ligando-se a patógenos, células lesadas e/ou apoptóticas e eliminando-as através da ativação do sistema complemento e o de fagocitose. Essa proteína, portanto, não é específica para DII, podendo estar aumentada em infecções virais e bacterianas, por exemplo (ROSA NETO; CARVALHO, 2009; ISKANDAR; CIORBA, 2012).

A leucocitose observada em dois animais é justificada pela resposta exacerbada do organismo ao antígeno, já que os mesmos apresentam escores clínicos moderado e severo respectivamente, confirmando a intensidade do processo inflamatório intestinal (NELSON; COX, 2011).

No exame bioquímico, 4/13 animais apresentaram ALT aumentada e 2/13 a FA aumentada. Estes achados possivelmente foram decorrentes do processo inflamatório intestinal o que pode ter ocasionado ascensão bacteriana pelo ducto biliar, inflamando os mesmos e região periductal hepática justificando, portanto, o aumento nestas enzimas.

Na endoscopia, as principais lesões encontradas foram edema e hiperemia da mucosa gástrica, decorrente da cronicidade da DII apresentados pelos animais associada a gastrite, já que 12/13 animais também apresentaram vômito, um dos principais sinais clínicos desta doença (NELSON; COUTO, 2015).

O infiltrado inflamatório na lâmina própria das amostras intestinais dos cães submetidos à endoscopia foi predominantemente de linfócitos e plasmócitos, esse tipo de infiltrado inflamatório é a forma mais relatada de animais com DII (SIMPSON; JERGENS, 2011), possivelmente por essas células serem as primeiras a migrarem para o intestino inflamado. O resultado do exame histopatológico pode ser muito variável em biópsias coletadas por endoscopia e depende muito da avaliação do patologista (ALLENSPACHE *et al.*, 2007).

## **5 CONCLUSÃO**

Conclui-se que cães com DII grave e muito grave tiveram baixas concentrações séricas de vitamina D, dessa maneira, sugerindo a possibilidade deste biomarcador inflamatório poder ser utilizado como fator prognóstico da doença em cães. Porém, estudos com um número maior de animais faz-se necessário.



## REFERÊNCIAS

- ALLENSPACH, K. *et al.* Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome - **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 4, p. 700-708, 2007.
- CANTORNA, M. T.; SNYDER, L.; ARORA, J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function and the mucosal immune responses to insure intestinal homeostasis. **National Library of Medicine**, v. 54, n. 2, p. 184-192, abr. 2019.
- CERQUETELLA, M. *et al.* Inflammatory bowel disease in the dog: Differences and similarities with humans. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 9, p. 1050-1056, 2010.
- DEFARGES, A. **Inflammatory Bowel Disease in Small Animals: Digestive System**. MSD Manual, 2020. Disponível em: <https://www.msddvetmanual.com/digestive-system/diseases-of-the-stomach-and-intestines-in-small-animals/inflammatory-bowel-disease-in-small-animals>. Acesso em: 23 ago. 2020.
- GOFF, J. P. Vitaminas. In: REECE, W. O. *et al.* **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan, 2017. p. 905-926.
- HEILMANN R. M. *et al.* Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 158, n. 3/4, p. 156-166, 2014.
- ISKANDAR, H. N.; CIORBA, M. A. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. **Translational Research**, v. 159, n. 4, p. 313- 325, jan. 2012.
- JERGENS, A. E. *et al.* A Clinical Index for Disease Activity in Cats with Chronic Enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 5, p. 1-23, jun. 2010.
- JERGENS, A. E. *et al.* A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inammatory Bowel Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 3, p. 1-15, jun. 2008.
- MALEWSKA, K. *et al.* Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs and cats: Review. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 14, n. 1, p. 165-171, 2011.
- NARULA, N.; MARSHALL, J. K. Management of inflammatory bowel disease with vitamin D: beyond bone health. Journal of Crohn's & colitis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 6, n. 4, p. 397-404, out. 2011.
- NELSON, D. L., COX, M. M. **Função Proteica: princípios da Bioquímica de Lehninger**. 5 ed. São Paulo: ARTMED, 2011.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ROSA NETO, N. S.; CARVALHO, J. F. O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 4, p. 413-30, mar. 2009.

SILVA, M. M. **Biomarcadores na Doença Inflamatória Intestinal**. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2013.

SIMPSON, K. W.; JERGENS, A. E. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. **The Veterinary Clinics of North America**, v. 41, n. 2, p. 381-398, 2011.

SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M. Laboratory Assessment of Gastrointestinal Function. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 4, p. 203-210, nov. 2003.

TITMARSH, H. *et al.* Association of Vitamin D Status and Clinical Outcome in Dogs with a Chronic Enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 1473-1478, 2016.

ULITSKY, A. *et al.* Vitamin D Deficiency in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Association with Disease Activity and Quality of Life. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v. 35, n. 3, p. 308-316, maio 2011.

WENNOGLE, S. A. *et al.* Comparison of clinical, clinicopathologic, and histologic variables in dogs with chronic inflammatory enteropathy and low or normal serum 25-hydroxycholecalciferol concentrations. **Journal of Veterinary Sciences**, v. 33, n. 5, p. 1995-2004, set. 2019.

WHITE, J. H. Vitamin D deficiency and the pathogenesis of Crohn's disease. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 175, p. 23-28, dez. 2016.

## ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO



**U F R G S**  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA**

Comissão De Ética No Uso De Animais



### CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 33381

Título: Associação entre a concentração de biomarcadores séricos inflamatórios e severidade clínica, endoscópica e histológica da doença inflamatória intestinal em cães e gatos

Vigência: 01/08/2017 à 31/07/2022

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

ANELISE BONILLA TRINDADE GERARDI - coordenador desde 01/08/2017  
CARLOS AFONSO DE CASTRO BECK - pesquisador desde 01/08/2017  
EMERSON ANTONIO CONTESINI - pesquisador desde 01/08/2017  
CRISTIANO GOMES - pesquisador desde 01/08/2017  
Franciele Maboni Siqueira - pesquisador desde 01/08/2017  
DANIEL GUIMARÃES GERARDI - pesquisador desde 01/08/2017

**Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo, em reunião realizada em 09/10/2017 - SALA 330 DO ANEXO I DO PRÉDIO DA REITORIA - CAMPUS CENTRO DA UFRGS, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 28 cães e 28 gatos, sendo 20 cães e 20 gatos com doença inflamatória intestinal e oito cães e oito gatos saudáveis, alocados em grupo de cães doentes (GCD), grupo de felinos doentes (GFD) e grupo de cães controle (GCC) e grupo de felinos doentes (GFD), provenientes do atendimento no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS/ FAVET/UFRGS, de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.**

Porto Alegre, Sexta-Feira, 13 de Outubro de 2017

MARCELO MELLER ALIEVI  
Coordenador da comissão de ética