



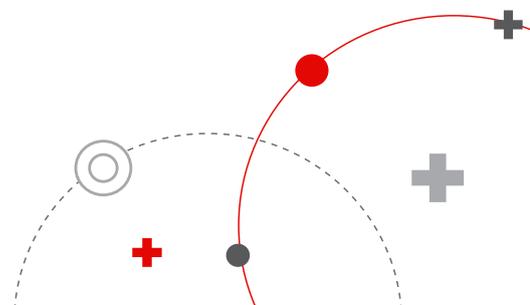
VITAMINA D

REVENDO O METABOLISMO E AS POSSÍVEIS NOVAS FUNÇÕES PARA CÃES E GATOS

PROF. DR. FABIO ALVES TEIXEIRA



- Médico-veterinário pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de Paulo (FMVZ-USP)
- Residência em Nutrição e Nutrição Clínica de Cães e Gatos pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FCAV-UNESP Jaboticabal)
- Mestre e doutor em Ciências, com ênfase em Clínica Veterinária pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Veterinária da FMVZ-USP
- Membro do Comitê Pet do Colégio Brasileiro de Nutrição Animal (CBNA) e membro fundador da Sociedade Brasileira de Nutrição e Nutrologia de Cães e Gatos (SBNutriPet) do CBNA
- Coordenador do curso de Pós-graduação em Nutrição e Nutrologia de Cães e Gatos da Associação Nacional dos Clínicos Veterinários de Pequenos Animais (Anclivepa-SP)
- Docente do curso de Graduação da Faculdade Anclivepa e responsável pelos projetos de extensão da instituição





Nos últimos anos, a vitamina D tem recebido mais atenção na medicina humana devido à descoberta de que ela não se limita apenas à homeostasia de cálcio^{1,2}. Para entender todo esse contexto, é importante lembrar os efeitos clássicos da vitamina D, seu metabolismo em cães e gatos e observar as novas evidências relacionadas a essas espécies.

Quando se fala em vitamina D, imediatamente há a vinculação com a exposição solar. Em muitas espécies, há a biossíntese endógena da vitamina D, por meio da ação da luz ultravioleta. Entretanto, especificamente para cães e gatos^{3,4}, essa via de síntese endógena de vitamina D parece não ser efetiva. Estudos realizados com as duas espécies mostram que, quando as células da pele de cães e gatos são expostas à luz ultravioleta, não há mudança significativa na concentração de colecalciferol (vitamina D₃), enquanto, sob as mesmas condições, em ratos verifica-se aumento de 40 vezes na concentração de vitamina D₃ na pele⁴. Dessa forma, para as espécies canina e felina, considera-se que todo o início do metabolismo da vitamina D é dependente de sua ingestão², ou seja, a vitamina D é considerada como nutriente essencial que deve ser fornecido na dieta de cães e gatos diariamente^{5,6}.

Nos alimentos pode haver dois tipos de vitamina D, chamados de ergocalciferol (vitamina D₂, presente nos ingredientes de origem vegetal) e colecalciferol (vitamina D₃, presente nos ingredientes de origem animal). Com o colecalciferol parece haver maior conversão da vitamina D em seus metabólitos mais ativos do que com o fornecimento da vitamina D₂, principalmente em gatos⁷. Assim, na alimentação de cães e gatos normalmente é acrescentada a vitamina D₃ sob a forma de vitamina purificada, visto que apenas ingredientes como carne bovina, fígado e derivados lácteos não seriam suficientes para seu adequado fornecimento⁸.

A vitamina D ingerida é absorvida no intestino delgado de maneira passiva e segue o caminho das gorduras dietéticas, até atingir o sangue⁹. Como ela possui baixa solubilidade aquosa, na circulação se mantém unida, sob alta afinidade, à proteína ligada à vitamina D (VDBP). Essa ligação permite proteção à vitamina D, para minimizar seu catabolismo, além de atuar na limitação de sua futura atividade, a qual só é realizada por sua porção livre, que corresponde a menos de 1% da vitamina D circulante^{9,9}. Enquanto não é destinada ao início de sua bioativação, a vitamina D pode ser mantida estocada, por exemplo, no tecido adiposo⁹.

Para sua ativação, a vitamina D precisa passar por dois processos. Inicialmente o complexo vitamina D-VDBP transporta esse nutriente para o fígado, onde a enzima 25-hidroxilase gera a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], também chamada de calcidiol. O calcidiol volta a se ligar à VDBP e mantém tempo de meia-vida de aproximadamente 2 a 3 semanas. A 25(OH)D é a forma predominante de vitamina D circulante e sua mensuração é considerada como uma boa forma de avaliar o *status* endógeno desse nutriente⁹.

Para sua bioativação propriamente dita, o complexo 25(OH)D-VDBP segue para o rim. Na borda em escova das células do túbulo proximal dos néfrons, esse complexo é degradado e o calcidiol [25(OH)D], por meio da enzima 1- α -hidroxilase, é hidroxilado em 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃], mais conhecida como calcitriol.

O calcitriol possui alta afinidade e elevada capacidade de ativação do receptor de vitamina D e, comparativamente ao colecalciferol (vitamina D₃) e a outros metabólitos da vitamina D, o calcitriol tem afinidade pelo receptor em torno de 500 a 1.000 vezes maior^{2,10}.

Após ativação do receptor, as ações da vitamina D são iniciadas e o objetivo clássico é o aumento da concentração sanguínea de cálcio¹¹. Para isso, o calcitriol atua no intestino por estimular maior permeabilidade intestinal ao cálcio e a produção de proteínas envolvidas no transporte de cálcio e fósforo para o enterócito¹¹.

Já nos rins o calcitriol estimula o aumento da expressão de proteínas que transportam o cálcio no túbulo distal, o que gera maior reabsorção renal e consequentemente diminui a calciúria⁹. A atividade do calcitriol nos rins também se dá pela inibição da enzima 1- α -hidroxilase, como forma de evitar que quantidades excessivas de vitamina D ativa (calcitriol) sejam produzidas¹¹.

Na paratireoide, o calcitriol, ao ativar o receptor de vitamina D, causa importante inibição da produção do paratormônio (PTH), além do efeito inibidor indireto que ocorre pela elevação da calcemia, secundária a maior absorção intestinal de cálcio^{9,11}. O PTH é importante na homeostasia do cálcio, pois interage com os osteoblastos e osteoclastos, para mobilizar o cálcio dos ossos para o sangue, e nos rins estimula a 1- α -hidroxilase a converter o calcidiol em calcitriol, ambas as funções com o intuito de aumentar a calcemia nos momentos de baixa concentração sanguínea de cálcio^{9,11-13}.

Por fim, o calcitriol também exerce atividades no osso, já que regula a síntese, realizada pelos osteoblastos, de proteínas que atuam no desenvolvimento e crescimento ósseo e participa na diferenciação de precursores celulares em osteoclastos¹¹.

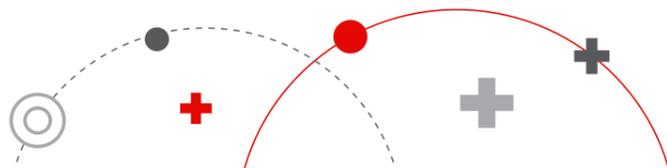
No contexto clínico, a primeira doença importante a ser citada é o raquitismo. Esta é causada pela deficiência dietética de vitamina D, é marcada pela baixa concentração sanguínea de calcidiol; dieta com baixa quantidade desse nutriente e por manifestações clínicas que envolvem letargia, perda de tônus muscular, dificuldade de locomoção, claudicação, desvio angular em rádio e ulna. No exame radiográfico, há os achados clássicos de adelgaçamento cortical ósseo, alargamento das regiões de metafise e da linha de crescimento epifisária^{5,14-16}. O relato da doença em cães é raro, mas parece ser de ocorrência mais provável em filhotes, principalmente nos que apresentam rápido crescimento¹⁵. Em filhotes de gatos também há ocorrência da doença induzida, com manifestações similares às descritas para cães, com acréscimo de hiporexia, ataxia, malformação do crânio e outras manifestações clínicas compatíveis com hipocalcemia, como fasciculações^{5,17,18}. Como a principal fonte de vitamina D é dietéti-

ca, o raquitismo ocorrerá pelo fornecimento de alimentações incompletas, que também podem culminar nos quadros de hiperparatireoidismo secundário nutricional. Nesses quadros, o tratamento resume-se a tornar a dieta completa como um todo, com o acréscimo da quantidade adequada de vitamina D. É importante lembrar que provavelmente outras deficiências nutricionais estão ocorrendo, mesmo que sem manifestações clínicas evidentes, e devem ser corrigidas^{16,19}. Hoje existem diretrizes claras com as recomendações mínimas dos nutrientes essenciais para cães e gatos, como a da Federação Europeia da Indústria de Alimentos para Animais de Estimação (FEDIAF)⁶ e a do Nutrient Research Council (NRC)⁵, que também apresentam as recomendações máximas de vitamina D, para evitar os possíveis efeitos tóxicos.

No contexto do raquitismo, há algumas doenças de caráter genético nas quais os animais apresentam conversão reduzida do calcidiol em calcitriol, baixa expressão ou mutações relacionadas ao receptor de vitamina D. Nessas situações, a recomendação é a suplementação da vitamina, preferencialmente o calcitriol em si, além de outras tentativas terapêuticas discutidas em mais detalhes na literatura^{2,16,20-25}.

Ainda no contexto da homeostasia do cálcio, há a recomendação de suplementação de vitamina D nos casos de hipoparatiroidismo primário ou de pós-cirúrgico de paratiroidectomia^{12,13}, com a dose variável de acordo com o metabólito fornecido. Nos casos de hipocalcemia, a recomendação é fornecer a vitamina em quantidade suficiente para estabilizar a calcemia nos menores valores do intervalo de referência, com o intuito de evitar intoxicação por vitamina D, além de acompanhar a calcemia dos animais para decisão de ajustes de dose ou suspensão da suplementação.

Ainda em relação à paratireoide, nos quadros de doença renal crônica (DRC), a suplementação de vitamina D poderia ser interessante, diante da possibilidade de ocorrência do hiperparatiroidismo secundário renal^{9,26}. Pesquisas já mostraram que animais com DRC possuem menor concentração plasmática dos metabólitos, principalmente calcitriol e calcidiol²⁶⁻³⁰, talvez pela menor ingestão de alimentos nos quadros de DRC e, consequentemente, menor ingestão de colecalciferol (vitamina D₃, precursora do calcidiol e calcitriol), menor conversão renal do calcidiol em calcitriol, maior inativação do calcidiol e calcitriol e, nos casos de proteinúria, possibilidade de perda urinária da proteína ligadora de vitamina D². Os possíveis benefícios da suplementação de vitamina D seriam justificados pela



ação do calcitriol na diminuição da produção de PTH, que é considerado toxina urêmica e fator de piora do prognóstico dos animais com DRC, e pelo fornecimento de mais substrato para a hidroxilação do calcidiol em calcitriol, que é inibida pela maior concentração de FGF-23 (substância que tem sua produção aumentada com o avançar da DRC)²⁹. Apesar desses possíveis benefícios, na literatura são encontrados poucos estudos com tal enfoque. Logo, essa suplementação, quando realizada, deve ser feita com cautela, visto que nos animais com DRC pode ocorrer a hipercalemia secundária à suplementação excessiva³¹.

Outra possível atuação da vitamina D é nos quadros de neoplasia. Alguns estudos mostram que a concentração sanguínea de vitamina D é diminuída em animais com mastocitoma, linfoma, hemangiossarcoma e neoplasias benignas^{28,32,33}, enquanto outros ensaios trazem evidências de que a redução sanguínea da concentração de calcidiol é um fator de risco para a ocorrência de neoplasias^{32,33}; além da possibilidade de uso terapêutico da vitamina D nos quadros de câncer. A teoria é de que o calcitriol pode afetar a taxa de proliferação, o grau de apoptose e o fenótipo das células neoplásicas de osteossarcoma, mastocitoma e carcinoma de células de transição caninas. Estas células tu-

morais expressam receptores para vitamina D³⁴⁻³⁶, e estudos *in vitro* mostraram efeitos benéficos com o acréscimo de calcitriol à cultura celular³⁶⁻³⁸. Apesar desses resultados promissores, foram encontradas na literatura apenas duas pesquisas clínicas que avaliaram a suplementação da vitamina D para cães com câncer. Esses ensaios demonstraram, ao utilizar o calcitriol associado aos medicamentos quimioterápicos, a existência de efeitos benéficos. Porém, um dos estudos³⁹ teve de ser interrompido, devido aos efeitos colaterais da hipercalemia.

Por sua vez, nos quadros de doenças que afetam o intestino, há evidências de que a suplementação pode ser interessante. Nas enteropatias crônicas, além das manifestações clínicas clássicas de diarreia e vômito, são descritas alterações neuromusculares, como convulsões^{40,41}, e achados radiográficos de osteopenia⁴², devido às modificações no metabolismo do cálcio e do magnésio. Isso pode acontecer como resposta aos achados de hipocalcemia, hipomagnesia, hipovitaminose D e modificações na concentração sérica de PTH em cães com enteropatia crônica⁴¹⁻⁴⁷, possivelmente relacionadas com dificuldade de absorção da vitamina D, que por ser lipossolúvel segue as vias linfáticas juntamente com os outros lipídeos dieté-

ticos². Apesar de poucas evidências de que a suplementação melhore o prognóstico do paciente, há dados que mostram que a hipovitaminose D é associada com maior risco de óbito e piora da inflamação intestinal^{47,48}.

Na questão imunológica e inflamatória, há a hipótese do envolvimento da vitamina D, pois os leucócitos expressam receptores para vitamina D e quando estes são ativados atuam minimizando a produção de citocinas inflamatórias em células caninas⁴⁹. Da mesma forma, a redução da concentração de vitamina D já foi constatada em gatos com neutrofilia⁵⁰ e em cães com aumento dos níveis de neutrófilos, monócitos e citocinas inflamatórias⁴⁸.

Para a avaliação do status de vitamina D e dos quadros inflamatórios cutâneos, um estudo recente⁵¹ observou que a suplementação de colecalciferol (vitamina D₃) pelo período de 8 semanas para cães com dermatite atópica foi benéfica para reduzir o escore de lesão e o escore de prurido em comparação ao fornecimento de placebo. Um ponto interessante é que a concentração sérica de calcidiol desses animais era baixa e o aumento foi relacionado com a melhora do quadro alérgico.

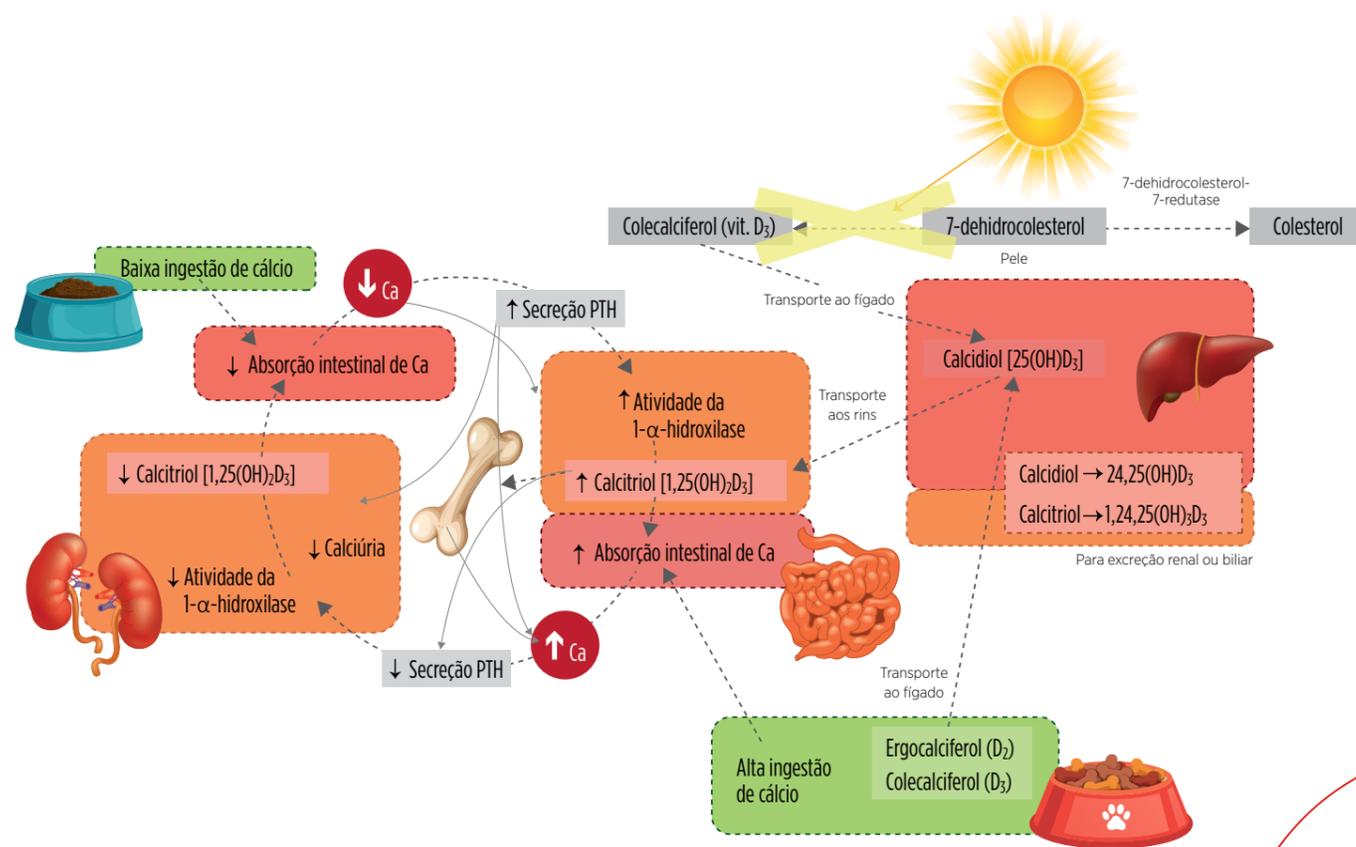
Em relação a situações infecciosas, a redução da concentração dos metabólitos da vitamina D, principalmente calcidiol, já foi relatada em cães com espirocercose⁵², leishmaniose⁵³ e em gatos com micobactéria⁵⁴ e com o vírus da imunodeficiência felina (FIV)⁵⁵. Entretanto, nos quadros de blastomicose, canina⁵⁶ e felina⁵⁷, e de linfadenite granulomatosa, relatou-se ocorrência de hipercalemia, relacionada à produção excessiva de calcitriol pelos granulomas⁵⁸.

Por fim, estudos mostram que cães e gatos cardiopatas apresentam menor concentração de vitamina D sérica⁵⁹⁻⁶¹, comparada a indivíduos saudáveis, de maior intensidade em animais mais gravemente doentes⁵⁹, provavelmente pela hiporexia ou pela inflamação crônica, ambas comuns nos indivíduos cardiopatas.

Assim, diversos estudos recentes demonstram que a vitamina D parece ter seu metabolismo alterado em indivíduos doentes, e alguns desses trabalhos observam que

gatos⁵⁰ e cães⁶² hospitalizados apresentam menor concentração sérica de vitamina D, além de a mensuração dessa vitamina servir como importante fator prognóstico, ou seja, animais com menores concentrações apresentam maior risco de óbito. Um dos mecanismos poderia ser o fato de as células de cães em estado crítico, quando suplementadas com calcitriol, apresentarem marcadores de resposta anti-inflamatória^{49,62,63}.

Apesar de todos os possíveis benefícios, é importante deixar claro que a vitamina D é um nutriente que pode causar intoxicação. Para evitar o excesso de calcitriol, o organismo possui algumas vias de controle e excreção da vitamina D. Quando há aumento da concentração de calcitriol, ocorre indução da atividade da enzima 24-hidroxilase, o que resulta na conversão do calcidiol no metabólito 24,25(OH)₂D₃ e do calcitriol no 1,24,25(OH)₃D₃ além da geração de outros metabólitos que são direcionados para excreção por via renal ou biliar. Acredita-se que isso ocorra para reduzir a quantidade de calcidiol disponível para transformação em calcitriol, minimizar a atividade do calcitriol e prevenir a ocorrência de hipercalemia²⁹. Em cães e gatos, as manifestações de intoxicação por vitamina D são relacionadas à calcificação de tecidos moles, à hipercalemia e, em doses altas e de maneira aguda, são relatadas situações como hiporexia, desidratação e fraqueza¹⁶. Em pesquisa recente⁶⁴, observaram-se evidências de menor conversão de calcidiol em metabólitos de excreção da vitamina D, como o 24,25(OH)₂D₃, em cães com histórico de urolitíase e hipercalemiúria, o que poderia denotar cuidados maiores na suplementação desses pacientes.



Assim, recomenda-se que a suplementação de vitamina D seja realizada pelo médico-veterinário, acompanhando a concentração sanguínea de cálcio total e iônico e as mensurações dos metabólitos da vitamina D. Entretanto, essa mensuração não é simples e nem todos os laboratórios que a realizam possuem validação adequada do método, portanto são análises de alto custo. Logo, cuidados devem ser tomados quanto à escolha do laboratório confiável

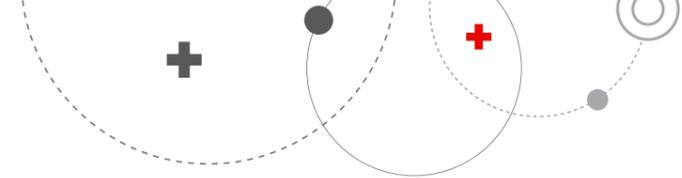
para realização da mensuração dos metabólitos de vitamina D. Além disso, a interpretação dos resultados deve ser feita com parcimônia, pois as classificações da concentração plasmática em excessiva, deficiente, adequada e ótima não são bem estabelecidas para cães e gatos, e parecem sofrer interferência da dieta, da faixa etária, do status fisiológico ou da doença, bem como da metodologia analítica utilizada^{2,66}.

PONTOS-CHAVE

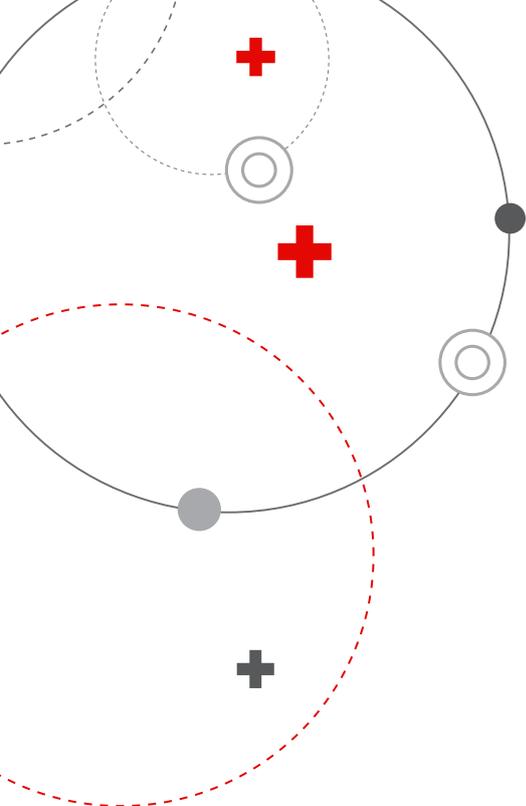
- A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel essencial para cães e gatos.
- Cães e gatos dependem da vitamina D ingerida, pois não realizam produção significativa mediante estímulo da irradiação solar.
- Classicamente, o principal papel da vitamina D é auxiliar na manutenção da homeostase do cálcio.
- Chamados de efeitos não clássicos, há novas evidências do envolvimento da vitamina D nas doenças cardíacas, neoplásicas, pancreáticas, intestinais, infecciosas, inflamatórias, renal crônica, bem como na dermatite atópica e nos pacientes hospitalizados.
- Cuidados devem ser tomados para evitar a intoxicação. A suplementação deve ser realizada sob supervisão profissional, com acompanhamento dos níveis séricos de vitamina D de modo individualizado, feito por meio de metodologia validada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev.* 2008;66(SUPPL.2). doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00105.x
2. Parker VJ, Rudinsky AJ, Chew DJ. Vitamin D Metabolism and Hormonal Influences Vitamin D metabolism in canine and feline medicine Vitamin D Roles. *J Am Vet Med Assoc.* 2017;250(11).
3. Morris JG. Ineffective Vitamin D Synthesis in Cats Is Reversed by an Inhibitor of 7-Dehydrocholesterol- 7-Reductase. *J Nutr.* 1999;129(4):903-908. doi:10.1093/jn/129.4.903
4. How KL, Hazewinkel HA, Mol JA. Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. *Gen Comp Endocrinol.* 1994;96(1):12-18. doi:10.1006/gc.1994.1154
5. NRC. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats.* 1st ed. (National Research Council, ed.). Washington, D.C.: National Academy Press; 2006.
6. FEDIAF. *Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs.* Brussels: Fédération Européenne de l'Industrie des Aliments pour Animaux Familiers; 2019.
7. Morris JG. Cats discriminate between cholecalciferol and ergocalciferol. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2002;86(7-8):229-238. doi:10.1046/j.1439-0396.2002.00379.x
8. Wedekind KJ, Yu S, Kats L, Paetau-Robinson I, Cowell CS. Micronutrients: Minerals and Vitamins. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, eds. *Small Animal Clinical Nutrition.* 5th ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2010:107-148.
9. de Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenck PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2013;23(2):134-162. doi:10.1111/vec.12036
10. Vieth R. Why "Vitamin D" is not a hormone, and not a synonym for 1,25-dihydroxy-vitamin D, its analogs or delta-noids. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:571-573. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.037
11. Schenck PA, Chew DJ, Nagode LA, Rosol TJ. Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. In: DiBartola SP, ed. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice.* 4th ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2012:120-194.
12. Feldman EC. Hypercalcemia and Primary Hyperparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, eds. *Canine and Feline Endocrinology.* 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2015:580-624.
13. Feldman EC. Hypocalcemia and Primary Hypoparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, eds. *Canine and Feline Endocrinology.* 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2015:625-646.
14. Malik R, Laing C, Davis PE, Allan GS, Wigney DI. Rickets in a litter of racing greyhounds. *J Small Anim Pract.* 1997;38(3):109-114. doi:10.1111/j.1748-5827.1997.tb03330.x
15. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet.* 1919;193(4985):407-412. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601254658>.
16. Dittmer KE, Thompson KG. Vitamin d metabolism and rickets in domestic animals: A review. *Vet Pathol.* 2011;48(2):389-407. doi:10.1177/0300985810375240
17. Morris JG, Earle KE, Anderson PA. Plasma 25-Hydroxyvitamin D in Growing Kittens Is Related to Dietary Intake of Cholecalciferol. *J Nutr.* 1999;129(4):909-912. doi:10.1093/jn/129.4.909
18. Gershoff SN, Legg MA, O'Connor FJ, Hegsted DM. The Effect of Vitamin D-Deficient Diets Containing Various Ca:P Ratios on Cats. *J Nutr.* 1957;63(1):79-93. doi:10.1093/jn/63.1.79
19. Teixeira FA, Santos ALS. Severe nutritional deficiencies in a dog receiving homemade elimination diet. *Vet Sci.* 2016;18:26-38.
20. Geisen V, Weber K, Hartmann K. Vitamin D-dependent hereditary rickets type I in a cat. *J Vet Intern Med.* 2009;23(1):196-199. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0220.x
21. Schreiner CA, Nagode LA. Vitamin D-dependent rickets type 2 in a four-month-old cat. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222(3):337-339. doi:10.2460/javma.2003.222.337



22. Malloy PJ, Feldman D. Genetic Disorders and Defects in Vitamin D Action. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(1):93-106. doi:10.1016/j.rdc.2012.03.009
23. Finotello R, Marchetti V, Nesi G, et al. Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets in a Pomeranian Dog Caused by a Novel Mutation in the Vitamin D Receptor Gene. *J Vet Intern Med.* 2009;56:1289-1292.
24. Teshima T, Kurita S, Sasaki T, et al. A genetic variant of CYP2R1 identified in a cat with type 1B vitamin D-dependent rickets: A case report. *BMC Vet Res.* 2019;15(1). doi:10.1186/s12917-019-1784-1
25. Phillips AM, Fawcett AC, Allan GS, Wilkinson M, Fraser DR, Malik R. Vitamin D-dependent non-type 1, non-type 2 rickets in a 3-month-old Cornish Rex kitten. *J Feline Med Surg.* 2011;13(7):526-531. doi:10.1016/j.jfms.2011.05.010
26. Parker VJ, Harjes LM, Dembek K, Young GS, Chew DJ, Toribio RE. Association of Vitamin D Metabolites with Parathyroid Hormone, Fibroblast Growth Factor-23, Calcium, and Phosphorus in Dogs with Various Stages of Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 2017;31(3):791-798. doi:10.1111/jvim.14653
27. Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J, Bayón A. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):73-79. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0415.x
28. Gerber B, Hauser B, Reusch CE. Serum levels of 25-hydroxycholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol in dogs with hypercalcaemia. *Vet Res Commun.* 2004;28(8):669-680. doi:10.1023/B:VERC.0000045954.71403.74
29. Gerber B, Hässig M, Reusch CE. Serum concentrations of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. *Am J Vet Res.* 2003;64(9):1161-1166. doi:10.2460/ajvr.2003.64.1161
30. Galler A, Tran JL, Krammer-Lukas S, et al. Blood vitamin levels in dogs with chronic kidney disease. *Vet J.* 2012;192(2):226-231. doi:10.1016/j.tvjl.2011.06.026
31. Rutherford WE, Bordier P, Marie P, et al. Phosphate control and 25 hydroxycholecalciferol administration in preventing experimental renal osteodystrophy in the dog. *J Clin Invest.* 1977;60(2):332-341. doi:10.1172/JCI108781
32. Wakshlag JJ, Rassnick KM, Malone EK, et al. Cross-sectional study to investigate the association between vitamin D status and cutaneous mast cell tumours in Labrador retrievers. *Br J Nutr.* 2011;106(S1):S60-S63. doi:10.1017/S000711451100211X
33. Selting KA, Sharp CR, Ringold R, Thamm DH, Backus R. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs – correlation with health and cancer risk. *Vet Comp Oncol.* 2016;14(3):295-305. doi:10.1111/vco.12101
34. Davies J, Heeb H, Garimella R, Templeton K, Pinson D, Tawfik O. Vitamin D receptor, retinoid X receptor, Ki-67, survivin, and ezrin expression in canine osteosarcoma. *Vet Med Int.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/761034
35. Russell DS, Rassnick KM, Erb HN, Vaughan MM, McDonough SP. An immunohistochemical study of vitamin D receptor expression in canine cutaneous mast cell tumours. *J Comp Pathol.* 2010;143(2-3):223-226. doi:10.1016/j.jcpa.2010.01.019
36. Kaewakhorn T, Kisseberth WC, Capen CC, Hayes KA, Calverley MJ, Inpanbutr N. Effects of calcitriol, seocalcitol, and medium-chain triglyceride on a canine transitional cell carcinoma cell line. *Anticancer Res.* 2005;25(4):2689-2696.
37. Barroga EF, Kadosawa T, Asano K, Okumura M, Fujinaga T. Apoptosis Induction of POS Canine Osteosarcoma cells by Vitamin D and Retinoids. *J Vet Med Sci.* 1998;60(11):1269-1272. doi:10.1292/jvms.60.1269
38. Barroga EF, Kadosawa T, Okumura M, Fujinaga T. Influence of vitamin D and retinoids on the induction of functional differentiation in vitro of canine osteosarcoma clonal cells. *Vet J.* 2000;159(2):186-193. doi:10.1053/tvjl.1999.0441
39. Malone EK, Rassnick KM, Wakshlag JJ, et al. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) enhances mast cell tumour chemotherapy and receptor tyrosine kinase inhibitor activity in vitro and has single-agent activity against spontaneously occurring canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* 2010;8(3):209-220. doi:10.1111/j.1476-5829.2010.00223.x
40. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet J.* 2011;187(2):272-275. doi:10.1016/j.tvjl.2009.10.023
41. Kimmel SE, Waddell LS, Michel KE. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;217(5):703-706. doi:10.2460/javma.2000.217.703
42. Simmerson SM, Armstrong PJ, Wünschmann A, Jessen CR, Crews LJ, Washabau RJ. Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in protein-losing enteropathy in yorkshire terrier dogs. *J Vet Intern Med.* 2014;28(2):331-337. doi:10.1111/jvim.12291
43. Bush WW, Kimmel SE, Wosar MA, Jackson MW. Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;219(12):1732-1734. doi:10.2460/javma.2001.219.1732
44. Mellanby RJ, Mellor PJ, Roulois A, et al. Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. *J Small Anim Pract.* 2005;46(7):345-351. doi:10.1111/j.1748-5827.2005.tb00331.x
45. Allenspach K, Rizzo J, Jergens AE, Chang YM. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: A retrospective study of 43 cases. *BMC Vet Res.* 2017;13(1). doi:10.1186/s12917-017-1022-7
46. Kull PA, Hess RS, Craig LE, Saunders HM, Washabau RJ. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996?1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2001;219(2):197-202. doi:10.2460/javma.2001.219.197
47. Gow AG, Else R, Evans H, Berry JL, Herrtage ME, Mellanby RJ. Hypovitaminosis D in dogs with inflammatory bowel disease and hypoalbuminaemia. *J Small Anim Pract.* 2011;52(8):411-418. doi:10.1111/j.1748-5827.2011.01082.x
48. Titmarsh HF, Gow AG, Kilpatrick S, et al. Low vitamin D status is associated with systemic and gastrointestinal inflammation in dogs with a chronic enteropathy. *PLoS One.* 2015;10(9):1-13.
49. Jaffey JA, Amorim J, Declue AE. Effects of calcitriol on phagocytic function, toll-like receptor 4 expression, and cytokine production of canine leukocytes. *Am J Vet Res.* 2018;79(10):1064-1070. doi:10.2460/ajvr.79.10.1064
50. Titmarsh HF, Cartwright JA, Kilpatrick S, et al. Relationship between vitamin D status and leukocytes in hospitalised cats. *J Feline Med Surg.* 2017;19(4):364-369. doi:10.1177/1098612X15625454
51. Klinger CJ, Hobi S, Johansen C, Koch HJ, Weber K, Mueller RS. Vitamin D shows in vivo efficacy in a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial on canine atopic dermatitis. *Vet Rec.* 2018;182(14):406. doi:10.1136/vr.104492
52. Rosa CT, Schoeman JP, Berry JL, Mellanby RJ, Dvir E. Hypovitaminosis D in dogs with spirocercosis. *J Vet Intern Med.* 2013;27(5):1159-1164. doi:10.1111/jvim.12161
53. Rodriguez-Cortes A, Martori C, Martinez-Florez A, et al. Canine leishmaniasis progression is associated with Vitamin D deficiency. *Sci Rep.* 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-03662-4
54. Lalor SM, Mellanby RJ, Friend EJ, Bowl KL, Berry J, Gunn-Moore D. Domesticated Cats with Active Mycobacteria Infections have Low Serum Vitamin D (25(OH)D) Concentrations. *Transbound Emerg Dis.* 2012;59(3):279-281. doi:10.1111/j.1865-1682.2011.01265.x
55. Titmarsh HF, Lalor SM, Tasker S, et al. Vitamin D status in cats with feline immunodeficiency virus. *Vet Med Sci.* 2015;1(2):72-78. doi:10.1002/vms3.11
56. Mellanby RJ, Mellor P, Villiers EJ, et al. Hypercalcaemia associated with granulomatous lymphadenitis and elevated 1,25 dihydroxyvitamin D concentration in a dog. *J Small Anim Pract.* 2006;47(4):207-212. doi:10.1111/j.1748-5827.2006.00019.x
57. Stern JA, Chew DJ, Schissler JR, Green EM. Cutaneous and systemic blastomycosis, hypercalcemia, and excess synthesis of calcitriol in a domestic shorthair cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011;47(6):116-120. doi:10.5326/JAHA-MS-5566
58. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: A clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(5):442-447. doi:10.1097/00063198-200009000-00010
59. Osuga T, Nakamura K, Morita T, et al. Vitamin D Status in Different Stages of Disease Severity in Dogs with Chronic Valvular Heart Disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29(6):1518-1523. doi:10.1111/jvim.13606
60. Kraus MS, Rassnick KM, Wakshlag JJ, et al. Relation of Vitamin D status to congestive heart failure and cardiovascular events in dogs. *J Vet Intern Med.* 2014;28(1):109-115. doi:10.1111/jvim.12239
61. Ware WA, Freeman LM, Rush JE, Ward JL, Makowski AJ, Zhang M. Vitamin D status in cats with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2020;1-10. doi:https://doi.org/10.1111/jvim.15833
62. Jaffey JA, Backus RC, McDaniel KM, DeClue AE. Serum Vitamin D concentrations in hospitalized critically ill dogs. *PLoS One.* 2018;13(3):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0194062
63. Jaffey JA, Amorim J, DeClue AE. Effect of calcitriol on in vitro whole blood cytokine production in critically ill dogs. *Vet J.* 2018;236:31-36. doi:10.1016/j.tvjl.2018.04.010



VETS
Info for Vets

AVERT[®]
SAÚDE ANIMAL

