

## **Metabolismo da vitamina D em cães e gatos e sua relação com o câncer e desordens inflamatórias intestinais**

### **Resumo**

Cães e gatos apresentam síntese cutânea de vitamina D (vD) ineficiente, portanto, são dependentes da ingestão dietética desse nutriente. A vD, através de seus receptores presentes em células de inúmeros tecidos corporais, desempenha efeitos pleiotrópicos e está associada a várias funções fisiológicas que vão muito além da regulação da fisiologia osteomineral. O papel dessa vitamina no controle da divisão e diferenciação celular já foi comprovado há muito tempo, bem como no controle da inflamação, de modo que a deficiência de vitamina D tem sido associada ao maior risco de câncer e desordens inflamatórias em seres humanos e animais de companhia. Esse trabalho teve como objetivo revisar o metabolismo da vD em cães e gatos e, com base em publicações atuais, enfatizar a relação dessa vitamina com o câncer e enfermidades inflamatórias intestinais, doenças diagnosticadas com frequência cada vez maior na prática clínica de cães e gatos.

**Palavras-chave:** 1,25(OH)<sub>2</sub>D; 25(OH)D; calcidiol; calcitriol; colecalciferol; hipovitaminose D; pequenos animais.

### **1. Introdução**

A vitamina D (vD) desempenha papel na regulação da fisiologia osteomineral bem conhecida há quase 100 anos e, por muito tempo, acreditou-se que essa era a única função desse nutriente no organismo de seres humanos e animais. No entanto, após a descoberta da presença de receptores para vitamina D (RVD) em várias células imunológicas humanas (PROVVEDINI et al., 1983), as

pesquisas sobre os efeitos pleiotrópicos da vD foram intensificadas e, descobriu-se que células de quase todos os tecidos corporais expressam RVD e que ela está envolvida na homeostase de vários outros processos celulares (Castro, 2011).

O reconhecimento da importância da vD no controle da divisão e diferenciação celular tem sido evidenciado pelo crescente número de estudos em seres humanos e animais de companhia sobre a relação dessa vitamina com o câncer. Vários autores observaram associação entre baixas concentrações de vD e alguns tipos de câncer em cães (GERBER et al., 2004; WAKSHLAG et al., 2011; SELTING et al., 2016; WEIDNER et al., 2017), além de efeitos antineoplásicos da vitamina D *in-vitro* e *in-vivo* (BARROGA et al., 1999; KUNAKORNSAWAT et al., 2001; KUNAKORNSAWAT et al., 2002; KUNAKORNSAWAT et al., 2004; RASSNICK et al., 2008; MALONE et al., 2010).

Com a descoberta dos efeitos antiinflamatórios da vD, também houve crescente interesse no estudo da relação entre essa vitamina e inflamação em cães e gatos nos últimos anos, nesse âmbito vários autores encontraram associação entre deficiência de vD e desordens inflamatórias intestinais (GOW et al., 2011; LALOR et al., 2014; TITMARSH et al., 2015a; TITMARSH et al., 2015b; ALLENSPACH et al., 2017).

Essa revisão teve como objetivo elucidar o metabolismo da vitamina D em pequenos animais, levantar as evidências demonstradas até o momento em relação ao papel da vD no câncer e desordens inflamatórias intestinais, bem como destacar pontos de questionamentos em relação ao assunto, embasados nas mais recentes publicações em cães e gatos.

## 2. Desenvolvimento

### 2.1. Metabolismo da vitamina D em cães e gatos

Em cães e gatos, de forma diferente do que ocorre em outros mamíferos como ovinos, bovinos, equinos, suínos, ratos e seres humanos, a síntese cutânea de vitamina D através da exposição solar é limitada (HOW et al., 1994), portanto, essas espécies são dependentes da ingestão dietética desse nutriente. Em várias espécies, a biossíntese cutânea dessa vitamina ocorre através da conversão do 7-dihidrocolesterol em colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) quando a pele é exposta aos raios solares ultra-violeta B. Cães e gatos possuem baixa habilidade em realizar essa síntese, em decorrência da alta atividade da enzima 7-dihidrocolesterol- $\Delta$ 7-redutase (ROW et al., 1994). A vD apresenta-se de duas formas na natureza: colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), encontrada em produtos de origem animal e, ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), encontrada em produtos de origem vegetal.

Após a ingestão e absorção da vitamina D, tanto o colecalciferol quanto o ergocalciferol são transportados por uma glicoproteína, a proteína ligadora de vitamina D (PLD), até o fígado, onde ocorre uma hidroxilação no carbono 25, através de uma enzima microssomal da família citocromo P450, a CYP2R1, dando origem ao 25-hidroxivitaminaD (25(OH)D), também chamado de calcidiol. O 25(OH)D, após ser formado no fígado, é transportado até os rins pela PLD, onde sofre mais uma hidroxilação, sob ação da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, dessa vez no carbono 1, formando o 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], também chamado de calcitriol, o principal metabólito ativo da vD. Apesar desse composto ser formado principalmente nos rins, essa síntese pode ocorrer em qualquer tecido constituído por células que expressam a 1 $\alpha$ -hidroxilase. O 1,25(OH)<sub>2</sub>D exerce efeitos pleiotrópicos através do RVD, um fator de transcrição que pertence

à família de receptores hormonais nucleares. A síntese de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nos túbulos renais é regulada pelas concentrações séricas de cálcio, paratormônio (PTH), pelo próprio  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF-23) e pelo gene *klotho* (SHIMADA et al., 2004), através da regulação da atividade da enzima  $1\alpha$ -hidroxilase. Tanto o  $25(\text{OH})\text{D}$ , quanto o  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  são inativados pela enzima 24-hidroxilase e, como resultado, são formados os compostos 24,25 dihidroxivitamina D [ $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] e 1,24,25-trihidroxivitamina D [ $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ ], que podem ser excretados através da urina e da bile (CHRISTAKOS et al., 2010).

## **2.2. Concentrações séricas e recomendações nutricionais de vitamina D para cães e gatos**

O calcidiol, apesar de não ser a forma ativa da vD, é o metabólito utilizado para avaliação do *status* de vD de seres humanos e animais de companhia, devido à sua meia vida biológica mais longa, que pode variar de 10 dias a três semanas (VICCHIO et al., 1993). Além disso, a mensuração do calcitriol é mais complicada, por estar presente na circulação em concentrações picomolares, portanto, cerca de 1000 vezes menores que as concentrações circulantes de calcidiol (SOUBERBIELLE et al., 2015).

Em relação às concentrações séricas de  $25(\text{OH})\text{D}$ , não há consenso a respeito do que se considera suficiente para cães e gatos saudáveis. Isso se deve, em parte, pelo fato dos laboratórios utilizarem metodologias variadas para mensuração e, este aspecto impacta nos resultados. Para seres humanos, a *United States Endocrine Society* considera como suficiente, concentrações séricas de  $25(\text{OH})\text{D} \geq 30\text{ng/mL}$ . Entretanto, para essa classificação leva-se em consideração apenas a função da vD relacionada à homeostase do cálcio e fósforo no organismo, não havendo consenso em relação às concentrações ideais

para otimização das funções não clássicas dessa vitamina (STOCKLIN; EGGERSDORFER, 2013). Selting et al. (2016) investigaram as concentrações séricas de 25(OH)D ideais para cães. Para isso, esses autores utilizaram a abordagem que determina como suficiente, as menores concentrações necessárias para suprimir a síntese do PTH. Assim embasados, os autores recomendaram concentrações séricas de 25(OH)D entre 100 e 120ng/mL (mensuradas por imunoensaio quimioluminescente), muito superiores às recomendações para seres humanos. No entanto, esses valores não podem ser extrapolados para a população canina como um todo, em consequência às diferentes metodologias utilizadas para mensurar o 25(OH)D. Em relação às recomendações de vitamina D para cães e gatos adultos, diante da falta de informação a respeito dos teores adequados para essa fase de vida, as recomendações do NRC (2006) são baseadas em estudos que determinaram os teores mínimos adequados para o crescimento de filhotes. Portanto, para cães é considerado adequado o teor de 110UI de colecalciferol para cada 1000kcal de energia metabolizável (EM) e o limite máximo é de 800UI/1000kcal de EM. Para gatos, considera-se adequado o teor de 56UI/1000kcal de EM e o limite máximo é de 7520UI/1000kcal de EM. A FEDIAF (2018) recomenda para cães adultos o teor mínimo de 159UI/1000kcal de EM e 138UI/1000kcal de EM, levando-se em consideração as equações de necessidade energética diária:  $95 \text{ kcal} \times (\text{peso corporal})^{0,75}$  e  $110 \text{ kcal} \times (\text{peso corporal})^{0,75}$ , respectivamente.

Para gatos adultos, as recomendações mínimas de vitamina D estabelecidas pela FEDIAF (2018) são de 83,3 e 62,5UI/1000kcal de EM, levando-se em consideração as equações de necessidade energética:  $75 \times (\text{peso corporal})^{0,67}$  e  $100 \times (\text{peso corporal})^{0,67}$ , respectivamente. A FEDIAF (2018) não

informa na sua última publicação quais trabalhos foram levados em consideração para determinação dessas recomendações. Os limites máximos para cães e gatos são os mesmos recomendados pelo NRC (2006). Não se sabe se essas recomendações são suficientes para que os animais alcancem concentrações séricas de 25(OH)D entre 100 e 120ng/mL, as quais foram sugeridas para cães (SELTING, 2016). Sharp et al. (2015) mensuraram as concentrações séricas de 25(OH)D (através de imunoensaio quimioluminescente) em 292 cães saudáveis que consumiam dietas comerciais. Estas variaram de 47,4 a 100,1ng/mL e o valor médio encontrado foi de 67,9ng/mL. Porém, não foram analisados os teores de vitamina D nos alimentos consumidos pelos animais que participaram desse experimento, portanto, não foi possível concluir se as quantidades mínimas recomendados de vitamina D são insuficientes para alcançar concentrações séricas de 25(OH)D acima de 100ng/mL, uma vez que esses alimentos poderiam não atender ao mínimo recomendado.

### **2.3. Vitamina D e desordens inflamatórias intestinais**

Em cães, a relação entre vD e enfermidades intestinais vem sendo estudada nos últimos anos. Gow et al. (2011) observaram que em cães com doença inflamatória intestinal (DII) que apresentavam hipoalbuminemia, as concentrações séricas de 25(OH)D eram inferiores às de cães saudáveis, cães hospitalizados por outras causas não relacionadas com a DII e cães com DII normoalbuminêmicos. Em um segundo estudo desenvolvido por Titmarsh et al. (2015a), foram estudados 39 cães com confirmação histopatológica de enteropatia crônica. Os autores observaram associação negativa entre as concentrações séricas de 25(OH)D e marcadores de inflamação gastrointestinal e sistêmica, como contagem de monócitos e eosinófilos, parâmetros

histopatológicos duodenais e concentrações séricas de interleucina-2 e interleucina-8.

Dois estudos avaliaram a relação do *status* de vD no momento do diagnóstico de enteropatias com a sobrevida desses animais e, ambos observaram que o 25(OH)D pode ser considerado um preditor do resultado clínico. Titmarsh et al. (2015b) desenvolveram um estudo com 41 cães diagnosticados com enteropatia crônica e observaram concentrações séricas de 25(OH)D inferiores, no momento do diagnóstico, em cães que vieram a óbito ou foram eutanasiados em decorrência dessa doença, quando comparados com cães que estavam vivos ou morreram devido a outras causas não relacionadas com essa enfermidade. Em um estudo mais recente desenvolvido por Allenspach et al. (2017), 43 cães diagnosticados com enteropatia perdedora de proteína foram avaliados e divididos em dois grupos: grupo que veio a óbito até 4 meses após o diagnóstico (grupo com resultado negativo, n=22) e grupo de cães que estavam vivos ou que vieram a óbito por outras causas não relacionadas à enteropatia perdedora de proteína, até um ano após o diagnóstico (grupo com resultado positivo, n=21). Esses autores observaram que as concentrações séricas de 25(OH)D foram inferiores nos cães do grupo com resultado negativo. Em gatos, pacientes com DII ou linfoma de intestino delgado apresentaram concentrações séricas de 25(OH)D inferiores às encontradas em animais saudáveis e em animais hospitalizados por outras causas (LALOR et al., 2014). Nenhum desses estudos monitorou o *status* de vitamina D dos animais antes do desenvolvimento da doença. Portanto, não se sabe se a deficiência de vD é a causa ou apenas uma consequência das enfermidades intestinais. Acredita-se que a diminuição na ingestão de vitamina D, ocasionada pela doença, pode estar

associada. Porém, os resultados encontrados por Gow et al. (2011) e Lalor et al. (2014) sugeriram que outros mecanismos estão envolvidos, visto que pacientes hospitalizados em decorrência de outras causas não relacionadas com enteropatias, que também poderiam causar redução de apetite, apresentaram concentrações séricas de 25(OH)D superiores.

Além disso, a inflamação da mucosa gastrintestinal pode prejudicar a absorção de vitamina D, contribuindo para a diminuição do seu *status* no organismo. Entretanto, há evidências de que baixas concentrações de 25(OH)D podem influenciar no desenvolvimento do processo inflamatório do intestino, pois sabe-se que as concentrações de 25(OH)D podem ser associadas de forma negativa com mediadores inflamatórios como a IL-8 (TITMARSH et al., 2015a) e, essa citocina exerce papel importante na iniciação e manutenção da doença inflamatória intestinal em seres humanos, através do recrutamento de neutrófilos para o trato gastrintestinal inflamado (MAZZUCHELLI et al., 1994). Como já mencionado anteriormente, Titmarsh et al. (2015a) demonstraram associação negativa entre as concentrações séricas de 25(OH)D com a IL-8 circulante, fato que poderia sustentar essa hipótese. Hidaka et al. (2013) observaram efeitos anti-inflamatórios da vitamina D, ao diminuir a produção de IL-8 em cultura de células intestinais.

Estudos com modelos experimentais de DII evidenciaram efeitos anti-inflamatórios da vitamina D. Em um estudo com camundongos, foi demonstrado que o 1,25(OH)<sub>2</sub>D inibiu vários genes envolvidos na regulação da produção e sinalização do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (FNT-  $\alpha$ ) (ZHU et al., 2005). Em outro estudo desenvolvido por Froicu e Cantorna (2007), camundongos geneticamente modificados que não possuíam RVD, quando foram submetidos à inflamação



gastrintestinal induzida, produziram maiores quantidades de citocinas pró-inflamatórias, comparados a camundongos selvagens. Esses resultados sugerem que a vD tem papel importante na regulação do processo inflamatório gastrointestinal, no entanto, talvez isso não possa ser extrapolado para cães e gatos.

São necessários estudos que avaliem os efeitos da suplementação de vitamina D em cães e gatos com DII. Em seres humanos, Yang et al. (2013) não observaram mudanças nas concentrações de mediadores inflamatórios após os pacientes com DII receberem suplementação de vD, porém, não se sabe se a dose necessária deveria ser mais alta. Vale ainda ressaltar que pessoas com DII apresentaram diminuição da expressão de RVD nas células intestinais em estudo publicado por Abreu-Delgado et al. (2016). Este achado pode comprometer o possível efeito positivo da suplementação de vitamina D. No entanto, em cães, Cartwright et al. (2018) não observaram diminuição da expressão de RVD em células duodenais de indivíduos com DII, quando comparados com animais saudáveis, o que na opinião dos autores, pode configurar uma vantagem para o tratamento destes animais através da suplementação de vitamina D.

#### **2.4. Vitamina D e câncer**

A relação entre vitamina D e câncer vem sendo amplamente estudada nas últimas décadas em seres humanos e como resultado, dados epidemiológicos demonstraram que a deficiência de vD está associada ao aumento do risco de vários tipos de câncer (WELSH, 2012). Além disso, as concentrações de 25(OH)D foram inversamente associadas à incidência total e mortalidade por câncer em uma meta- análise (YIN et al., 2013).

Vários trabalhos têm mensurado as concentrações circulantes de metabólitos da vitamina D em cães acometidos por alguns tipos de câncer. Gerber et al. (2004) observaram concentrações inferiores de 25(OH)D em cães com linfoma (n=12), comparados com cães saudáveis (n=24). Wakshlag et al. (2011) também observaram essa diferença ao compararem labradores retrievers com mastocitoma (n=33) com cães saudáveis (n=54). Em outro estudo desenvolvido por Selting et al. (2016), observou-se aumento do risco relativo para câncer, à medida que as concentrações séricas de 25(OH)D diminuíram e, especificamente em relação ao hemangiossarcoma esplênico, foi demonstrado que o risco relativo diminuiu à medida que as concentrações séricas de 25(OH)D aumentaram, com possível efeito protetor quando essas concentrações excederam 100ng/mL. Em contrapartida, Willcox et al. (2016) não encontraram diferença nas concentrações séricas de 25(OH)D entre cães com osteossarcoma (n=20) e cães saudáveis.

Assim como na DII, não está claro se o baixo *status* de vitamina D em cães com neoplasias é a causa ou apenas uma consequência da doença, tampouco quais mecanismos estariam envolvidos nesse processo. Todos os estudos que investigaram a relação entre vD e incidência de câncer apresentaram uma ou mais limitações, tais como: não padronização das dietas; não análise do teor de vitamina D das dietas; pequeno número de animais e impossibilidade de padronização racial. Além disso, todos os trabalhos avaliaram as concentrações de 25(OH)D apenas no momento do diagnóstico, sem inclusão de avaliações anteriores ao desenvolvimento da neoplasia.

Em relação à atividade antineoplásica, o calcitriol tem demonstrado efeito *in vitro* contra vários tipos de tumores caninos, incluindo osteossarcoma

(BARROGA et al., 1999), carcinoma de células escamosas (KUNAKORNSAWAT et al., 2001), tumor epitelial prostático (KUNAKORNSAWAT et al., 2004), adenocarcinoma do saco anal (KUNAKORNSAWAT et al., 2002), câncer de glândula mamária (RASSNICK et al., 2008) e mastocitoma (MALONE et al., 2010). Em um estudo *in vivo* desenvolvido por Rassnick et al. (2008), observou-se efeito sinérgico do calcitriol com o fármaco quimioterápico cisplatina, em cães com vários tipos de tumores, incluindo osteossarcoma e condrossarcoma. Em um outro estudo *in vivo*, Malone et al. (2010) revelaram que o calcitriol utilizado isoladamente para tratamento de mastocitoma, induziu remissão em 4 (uma remissão completa e três remissões parciais) dos 10 cães que participaram do experimento. Esses achados podem ser explicados por vários efeitos já conhecidos do calcitriol, como indução de apoptose e diferenciação celular, inibição de metástase e proliferação celular, contribuição para o processo de reparação do DNA (FLEET et al., 2012), e ainda, esse metabólito desempenha atividade antiangiogênica (CHUNG et al., 2009).

Esses dados poderiam reforçar a hipótese de que a deficiência de vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento de vários tipos de câncer, porém isso ainda não foi comprovado. Mesmo se verdadeiro, restaria ainda saber quais mecanismos estão envolvidos na diminuição das concentrações de 25(OH)D, que poderiam contribuir para o desenvolvimento tumoral. Isso porque a maioria dos trabalhos que avaliaram o *status* de vD em cães com câncer, não realizaram análise laboratorial dos teores deste metabólito nos alimentos consumidos pelos animais que participaram dos experimentos. Portanto, não se sabe se a deficiência de vitamina D foi causada, simplesmente, por menor ingestão dietética ou se há outros mecanismos envolvidos. Weidner et al. (2017) observaram que

cães com linfoma (n=27), osteossarcoma (n=21) e mastocitoma (n=21) apresentavam concentrações séricas de 25(OH)D inferiores, quando comparados a um grupo controle composto por cães saudáveis (n= 23). Esses autores não observaram influência da ingestão dietética de vitamina D nas concentrações de 25(OH)D e, sugeriram possível relação entre câncer e alteração no metabolismo da vD, ao observarem que as concentrações plasmáticas de 25(OH)D aumentaram à medida que o cálcio ionizado aumentou, enquanto que em cães saudáveis, as concentrações plasmáticas de 25(OH)D diminuíram com o aumento das concentrações de cálcio ionizado. Nesse estudo, apenas cães com baixas concentrações de cálcio ionizado apresentaram diminuição significativa das concentrações plasmáticas de 25(OH)D, quando comparados com os cães saudáveis. Mas, também não foi possível determinar se essa alteração no metabolismo, observada nos cães com câncer, está associada ao desenvolvimento da neoplasia, ou se é consequência da doença.

### **3. Considerações finais**

Baixas concentrações de 25(OH)D podem estar associadas ao câncer e desordens inflamatórias intestinais. Com base nos dados que se tem até o momento, não é possível concluir se há relação causa e efeito entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento dessas enfermidades. Para isso, são necessários estudos que monitorem em longo prazo as concentrações dos metabólitos da vitamina D, assim como o consumo dessa vitamina por animais saudáveis, para poder observar possível efeito protetor contra o desenvolvimento dessas afecções. Cães e gatos apresentam metabolismo diferente, portanto, são dependentes da ingestão dietética de vitamina D. Dessa forma, os alimentos

comerciais possuem papel fundamental na manutenção do *status* dessa vitamina em cães e gatos, aspecto atual e bastante discutido pela comunidade científica. Nesse âmbito, são necessários mais estudos para elucidar as concentrações ideais dos metabólitos da vitamina D para otimização das funções não associadas ao metabolismo ósseo, bem como o teor adequado desse nutriente na dieta.

#### 4. Referências bibliográficas

ABREU-DELGADO, Yamilka et al. Serum vitamin D and colonic vitamin D receptor in inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 13, p. 3581, 2016.

ALLENSPACH, K. et al. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. **BMC veterinary research**, v. 13, n. 1, p. 96, 2017.

BARROGA, E. F. et al. Effects of vitamin D and retinoids on the differentiation and growth in vitro of canine osteosarcoma and its clonal cell lines. **Research in veterinary science**, v. 66, n. 3, p. 231-236, 1999.

CARTWRIGHT, J. A. et al. Vitamin D Receptor Expression in Dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 2, p. 764-774, 2018.

CHRISTAKOS S, AJIBADE DV, DHAWAN P, et al. Vitamin D: metabolism. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, 39:243–253, 2010.

CHUNG, Ivy et al. Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. **Cancer research**, v. 69, n. 3, p. 967-975, 2009.

CASTRO, L. C. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivo brasileiro de endocrinologia e metabolismo**, v. 55, n. 8, p. 566-75, 2011.

FEDIAF - **Nutritional guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs**. Brussels: European pet food industry federation, 2018. 100 p.

FLEET, James C. et al. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. **Biochemical journal**, v. 441, n. 1, p. 61-76, 2012.

FROICU, Monica; CANTORNA, Margherita T. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. **BMC immunology**, v. 8, n. 1, p. 5, 2007.

GERBER, B.; HAUSER, B.; REUSCH, C. E. Serum levels of 25-hydroxycholecalciferol and 1, 25-dihydroxycholecalciferol in dogs with hypercalcaemia. **Veterinary research communications**, v. 28, n. 8, p. 669-680, 2004.

GOW, A. G. et al. Hypovitaminosis D in dogs with inflammatory bowel disease and hypoalbuminaemia. **Journal of small animal practice**, v. 52, n. 8, p. 411-418, 2011.

HIDAKA, Mayumi et al. Vitamin D3 derivatives increase soluble CD14 release through ERK1/2 activation and decrease IL-8 production in intestinal epithelial cells. **European journal of pharmacology**, v. 721, n. 1-3, p. 305-312, 2013.

HOW, K. L.; HAZEWINDEL, H. A. W.; MOL, J. A. Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. **General and comparative endocrinology**, v. 96, n. 1, p. 12-18, 1994.

KUNAKORNSAWAT, S. et al. Effects of 1, 25 (OH) 2D3, 25OHD3, and EB1089 on cell growth and Vitamin D receptor mRNA and 1 $\alpha$ -hydroxylase mRNA expression in primary cultures of the canine prostate. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 89, p. 409-412, 2004.

KUNAKORNSAWAT, Sunee et al. Effects of 1, 25 (OH) 2D3, EB1089, and analog V on PTHrP production, PTHrP mRNA expression and cell growth in SCC 2/88. **Anticancer research**, v. 21, n. 5, p. 3355-3363, 2001.

KUNAKORNSAWAT, Sunee et al. Effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 [1, 25 (OH) 2D3] and its analogues (EB1089 and analog V) on canine adenocarcinoma (CAC-8) in nude mice. **Biological and pharmaceutical bulletin**, v. 25, n. 5, p. 642-647, 2002.

LALOR, S. et al. Cats with inflammatory bowel disease and intestinal small cell lymphoma have low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 28, n. 2, p. 351-355, 2014.

MALONE, E. K. 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. **Veterinary and comparative oncology**, v. 8, n. 3, p. 209-220, 2010.

MAZZUCHELLI, Luca et al. Expression of interleukin-8 gene in inflammatory bowel disease is related to the histological grade of active inflammation. **The american journal of pathology**, v. 144, n. 5, p. 997, 1994.

NRC - **NATIONAL RESEARCH COUNCIL** et al. Nutrient requirements of dogs and cats. National Academies Press, 2006.

PROVVEDINI, Diego M. et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. **Science**, v. 221, n. 4616, p. 1181-1183, 1983.

RASSNICK, Kenneth M. et al. In vitro and in vivo evaluation of combined calcitriol and cisplatin in dogs with spontaneously occurring tumors. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 62, n. 5, p. 881-891, 2008.

SELTING, K. A. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs—correlation with health and cancer risk. **Veterinary and comparative oncology**, v. 14, n. 3, p. 295-305, 2016.

SHARP, Claire R.; SELTING, Kim A.; RINGOLD, Randy. The effect of diet on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs. **BMC research notes**, v. 8, n. 1, p. 442, 2015.

SHIMADA, Takashi et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. **Journal of bone and mineral research**, v. 19, n. 3, p. 429-435, 2004.

SOUBERBIELLE, Jean-Claude et al. Serum calcitriol concentrations measured with a new direct automated assay in a large population of adult healthy subjects and in various clinical situations. **Clinica chimica acta**, v. 451, p. 149-153, 2015.

STOCKLIN, E.; EGGERSDORFER, Manfred. Vitamin D, an essential nutrient with versatile functions in nearly all organs. **International journal for vitamin and nutrition research**, v. 83, n. 2, p. 92-100, 2013.

TITMARSH, Helen F. et al. Low vitamin D status is associated with systemic and gastrointestinal inflammation in dogs with a chronic enteropathy. **PloS one**, v. 10, n. 9, p. e0137377, 2015a.

TITMARSH, H. et al. Association of vitamin D status and clinical outcome in dogs with a chronic enteropathy. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 29, n. 6, p. 1473-1478, 2015b.

VICCHIO, Domenick et al. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D3 by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry. **Biological mass spectrometry**, v. 22, n. 1, p. 53-58, 1993.

WAKSHLAG, Joseph J. et al. Cross-sectional study to investigate the association between vitamin D status and cutaneous mast cell tumours in Labrador retrievers. **British journal of nutrition**, v. 106, n. S1, p. S60-S63, 2011.

WEIDNER, N. et al. Influence of Various Factors on Circulating 25 (OH) Vitamin D Concentrations in Dogs with Cancer and Healthy Dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 31, n. 6, p. 1796-1803, 2017.

WELSH, JoEllen. Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 523, n. 1, p. 107-114, 2012.

WILLCOX, Jennifer L.; HAMMETT-STABLER, Catherine; HAUCK, Marlene L. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs with osteosarcoma do not differ from those of age-and weight-matched control dogs. **The veterinary journal**, v. 217, p. 132-133, 2016.

YANG, Linlin et al. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients. **Clinical and translational gastroenterology**, v. 4, n. 4, p. e33, 2013.

YIN, Lu et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: a systematic review and met analysis. **Preventive medicine**, v. 57, n. 6, p. 753-764, 2013.

ZHU, Yan et al. Calcium and 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF- $\alpha$  pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. **European journal of immunology**, v. 35, n. 1, p. 217-224, 2005.