

NUTRIÇÃO E INTEGRIDADE DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA INATA EM CÃES E GATOS

RESUMO

O sistema imunológico inato é um elemento-chave para a resistência imunológica do hospedeiro, visto que é responsável pela primeira resposta rápida contra agentes invasores e pelo recrutamento, se necessário, das células do sistema imune adaptativo. Pacientes caninos e felinos em situação de enfermidade apresentam-se em estado de hipermetabolismo concomitante a disorexia e desnutrição, que além de favorecer o balanço energético negativo, compromete a manutenção de diversas funções fisiológicas, especialmente a ativação e controle da resposta imune, capaz de ser modulada pelos macro e micronutrientes da dieta. De acordo com os dados da literatura até o presente momento, conclui-se que o fornecimento de um alimento completo e balanceado é superior ao fornecimento único de calorias e torna necessário incorporar métodos de alimentação assistida que garantam o suprimento de todas as exigências nutricionais designadas para cada espécie, principalmente, em situações de doença.

Palavras-chave: imunonutrição, canino, felino, alimento, estímulo.

1. INTRODUÇÃO

O termo imunidade foi definido por ABBAS et al. (2016) como a resistência à doenças infecciosas que ameaçam um organismo. A coleção de células, tecidos e moléculas que desempenham estas funções são chamadas de sistema imune e, a reação coordenada dessas células e moléculas é denominada como resposta imune. Ainda, de acordo com os mesmos autores, este sistema tem como função

substancial proteger o organismo contra invasores nocivos e é composto por dois mecanismos principais de ação que agem de forma integrada: a imunidade inata e a adaptativa.

A resposta inata desencadeada ocorre localmente e de forma rápida, horas após o contato e também é reconhecida como primeira linha de defesa responsável por conferir resistência primária do indivíduo. Já a resposta adaptativa, é essencialmente mediada por células e caracterizada por apresentar resposta tardia e específica quando o agente invasor resiste à primeira resposta. Além disso, esta é capaz de gerar memória (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Como qualquer componente de um organismo, o sistema imunológico bem como as suas respostas são regulados pela metabolização de nutrientes provenientes dos alimentos (SAKER, 2006). Além de cães e gatos apresentarem exigências nutricionais diferentes de humanos (NRC, 2006), situações de estado crítico ou crônicas favorecem a disorexia e a desnutrição, que podem prejudicar o fornecimento de substratos para garantir a integridade e regulação do sistema imunológico natural do hospedeiro e, em consequência, a sua recuperação (SATYARAJ, 2011).

Médicos veterinários enfrentam dificuldades distintas de médicos humanos para o fornecimento da nutrição adequada, uma vez que a orientação verbal que visa a complacência do paciente não é possível e, por isso, necessitam procurar métodos de alimentação assistida com maior frequência para garantir que as exigências nutricionais e não somente energéticas, sejam atendidas para possibilitar a recuperação do animal.

Esta revisão detalhará os componentes alimentares de destaque que influenciam nos mecanismos de proteção primária (resposta inata) de cães e gatos enfermos.

2. DESENVOLVIMENTO

A intersecção entre nutrição e *status* imune já é conhecida há muito tempo (TIZARD, 2014) e apropriadamente enraizada no conhecimento de leigos de forma a ser motivo de grande preocupação destes em situações de doença. Entretanto, compreender os mecanismos imunológicos pelo qual a nutrição pode influenciar na progressão ou remissão de alguma enfermidade, reduzir o tempo de hospitalização e o risco de morbi/mortalidade ainda é de difícil compreensão e pouco abordado nas disciplinas convencionais que buscam formar profissionais da área da saúde, inclusive médicos veterinários.

As preocupações com relação às deficiências nutricionais iniciaram-se no século XX, quando foram identificadas as primeiras duas doenças causadas por consumo prolongado de dieta deficiente: o escorbuto (deficiência de ácido ascórbico) e béri-béri [deficiência de tiamina (SEGAL, 1945; CARPENTER, 2012)]. Na mesma época, ainda se investigavam outras doenças cujo cerne também aparentava ser de origem nutricional como, por exemplo, a pelagra (deficiência de ácido nicotínico), raquitismo e doença celíaca, embora ainda sem comprovação (ZILVA, 1919).

Alguns anos mais tarde, ZILVA (1919) questionou pela primeira vez a interferência do *status* nutricional em aspectos considerados “não visíveis” (sistêmicos) após observações empíricas de indivíduos mal alimentados que eram mais susceptíveis à infecções. Quantificar de alguma forma estas alterações imunes, no entanto, ainda era um desafio, embora o autor tenha sido pioneiro ao

dedicar-se à avaliação da capacidade fagocítica, de fixação de sistema complemento e aglutinação em porquinhos-da-índia colocados em privação experimental de cálcio, ferro, potássio, cloro, fósforo, sódio, aminoácidos, vitaminas B1, C, e A.

Em linhas gerais, o autor supracitado avaliou pela primeira vez o que se conhece nos dias atuais como imunidade inata, a qual é constituída por barreiras físicas e químicas (ex: epitélio), células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos), células dendríticas (*Natural Killer – NK*) e sistema complemento, capaz de destruir a membrana plasmática e opsonizar microrganismos invasores com rapidez, antes que seja recrutada a resposta celular. Defeitos neste sistema são, de fato, os principais precursores de alterações na resistência imunológica (SAKER, 2006; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O sistema complemento é formado por proteínas plasmáticas circulantes produtoras de peptídeos que estimulam a inflamação e o mencionado complexo de ataque à membrana descrito contra invasores, cuja ativação pode ocorrer por três formas: via clássica (com ação principal da C1q para identificar anticorpos), a via alternativa (com ação da C3, a qual reconhece estruturas microbianas) e a via da lectina ligante de manose [receptor de reconhecimento de padrão molecular presente em células fagocíticas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015)] e são capazes de ativar linfócitos através de ligações cruzadas ao TCR (receptores de células T) e agem como mitógenos, ou seja, indutores de proliferação e, conseqüentemente, fagocitose (MACIEL, 2002).

SANTOS (2018), ao avaliar os efeitos da inclusão de teores crescentes de prebióticos nas dietas de cães adultos (levedura com metabólitos ativos 0,3% e 0,6%) observou aumento no índice de atividade fagocitária. Resultados

semelhantes também foram relatados em gatos alimentados com dieta com baixa inclusão de proteína bruta (PB) (22,7% na MS), mas com suplementação de L-arginina somente, um aminoácido condicionalmente essencial para mamíferos, mas essencial para gatos (NRC, 2006), em comparação a dieta com mistura de diversos aminoácidos (arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, cistina, fenilalanina, tirosina, triptofano, valina e taurina). Além do aumento da atividade fagocitária, os autores descreveram aumento de fito hemaglutinina, uma lectina mitógena em ambos os tratamentos em comparação a dieta com alto teor de PB, somente (53% na MS) (RUTHERFURD-MARKWICK et al., 2013). Este estudo evidenciou a capacidade imunomodulatória do sistema inato por meio da nutrição e a importância da qualidade aminoacídica dos ingredientes proteicos em detrimento somente, do seu teor de inclusão ou suplementação de um único aminoácido, visto que a capacidade fagocítica do tratamento com a mistura de aminoácidos foi superior ao tratamento com suplementação isolada de arginina.

A arginina possui ainda um papel importante no desenvolvimento da imunidade inata e adaptativa em humanos, nos quais a sua deficiência dificulta a síntese de óxido nítrico (NO) que possibilita a eliminação de patógenos por sua ação citotóxica (LI et al., 2007) e, viabiliza os mecanismos fisiológicos de vasodilatação e reperfusão tecidual em situações de choque septicêmico e hemorrágico em humanos e caninos, respectivamente (YOO et al., 2007; VISSER et al., 2012).

A influência imunológica deste aminoácido ainda não foi reportada em cães, entretanto, cabe recordar que além do sistema imunológico, as recomendações de inclusão da arginina devem acompanhar as inclusões de proteína, a fim de possibilitar o ciclo da ornitina, essencial para a excreção de

metabólitos urêmicos (EVOY et al., 1998; NRC, 2006) em cães e, principalmente gatos, que possuem baixa atividade das enzimas pirrolina-5-carboxilase sintase e ornitina aminotransferase, que sintetizam a ornitina a partir do ácido glutâmico, no intestino. A deficiência de arginina em gatos culmina em hiperamonemia e repercute em alterações do sistema nervoso central que favorecem o prolongamento da anorexia e desnutrição (BAKER, 2005) e a necessidade de introduzir técnicas de alimentação assistida.

Ainda com relação ao sistema imune inato que, além do sistema complemento e células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos), é composto pelas células dendríticas, como as “*Natural Killer*” (NK), barreiras físicas (epitélio, mucosas e muco) e químicas (ácido clorídrico estomacal, lisozima presente no suor e lágrimas) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015), que serão abordados na sequência.

As células dendríticas (ex.: Langherhans e microglíócitos), são consideradas as mais poderosas do sistema imune, residem nos tecidos e expressam receptores de membrana como, por exemplo, lectina do tipo C e receptor tipo *Toll*, capturam os antígenos e microrganismos do ambiente externo, sofrem maturação a fim de aumentar suas propriedades imunoestimulatórias e apresentam os peptídeos ao complexo MHC (acrônimo do inglês “*major histocompatibility complex*”) de células T imaturas nos tecidos linfóides ou também, como no caso das NKs, produzem IFN- γ que ativa macrófagos e podem promover a morte de uma bactéria fagocitada (PEDERSEN; CLAEISSON; ZOCCA, 2011; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Este tipo de célula expressa ainda receptor nuclear do tipo VDR (“*vitamin D receptor*”) para 1,25-

dihidroxitamina D3 (PEDERSEN; CLAEISSON; ZOCCA, 2011) que, na presença desta, altera o seu fenótipo e função.

Estudos *in vitro* demonstraram que o tratamento de células dendríticas derivadas de humanos com agonistas do VDR inibiram a diferenciação e maturação fenotípica destas, observadas pela alta expressão de moléculas co-estimuladoras MHC-II, CCR7, CD80, CD86 e CD40 (BERER et al., 2000; PIEMONTI et al., 2000; DALOD et al., 2014) e, portanto, desempenham papel imunoregulador e imunossupressor de forma a beneficiar humanos com doenças autoimunes como, por exemplo, diabetes tipo 1 e modelos animais no controle de alergias (PEDERSEN; CLAEISSON; ZOCCA, 2011) e, em caninos com anemia hemolítica imuno-mediada e poliartrites (GROBMAN et al., 2017).

Além do mecanismo acima descrito, CHAMBERS et al. (2014) observaram que, em meio apropriado *in vitro*, a presença de 1,25 (OH)₂D₃ em condições fisiológicas para induzir a expansão clonal de células TCD4⁺ (células T auxiliares) aumentou a frequência destas células com a marcação Foxp3, característica de células reguladoras que suprimem respostas imunológicas exageradas, ou seja, são capazes de gerar uma resposta denominada tolerogênica. Tal conhecimento permitiu entender que a influência deste metabólito pode superar a imunidade inata e interferir na imunidade adaptativa.

Diversos estudos neste campo ainda são essenciais a fim de averiguar em quais situações fisiológicas e em quais dosagens a suplementação de vitamina D exercerá os mencionados benefícios em cada espécie. Entretanto, é importante considerar que, ao menos, em condições de saúde e, principalmente hipermetabolismo, as necessidades mínimas recomendadas pelo NRC (2006) para cães e gatos sejam atendidas, uma vez que a hipovitaminose D já foi

reportada em pacientes caninos em estado crítico e com câncer (WEIDNER et al., 2017; JAFFEY et al., 2018), em felinos com vírus da imunodeficiência felina (FIV) (TITMARSH et al., 2015) e pode contribuir como marcador prognóstico em humanos (CZARNIK et al., 2018).

Até o momento, não foi possível definir se a deficiência é causa ou consequência do estado geral do indivíduo, uma vez que os trabalhos citados não avaliaram a ingestão de vitamina D pelo animal ou a sua inclusão nos alimentos fornecidos mas, desde que seja detectada deficiência ou estado de desnutrição prolongado, a realimentação com um alimento completo deve ser realizada o quanto antes, uma vez que esta vitamina pode necessitar de diversas semanas para atingir o equilíbrio entre a concentração plasmática e tecidual (CZARNIK et al., 2018).

Por fim, com relação à manutenção das barreiras físicas do sistema imune inato, relevância deve ser dada ao trato gastrointestinal, um dos sítios mais complexos de elaboração de respostas inatas e adaptativas através do GALT, acrônimo do inglês "*Gut Associated Lymphoid Tissue*", em interação com a microbiota residente e sistema nervoso central. As células intestinais mantêm a sua integridade por meio da assimilação direta do conteúdo intraluminal. Em humanos bem nutridos, a presença dos nutrientes na luz intestinal promove estímulo trófico para a mucosa, cujas células apresentam a maior taxa de multiplicação e renovação do organismo. Estes nutrientes chegam a atender por volta de 70% das necessidades energéticas dos colonócitos e 50% dos enterócitos (ROEDIGER, 1990; ARGENZIO, 2004; BRUNETTO et al., 2010).

BRUNETTO et al. (2010) ao avaliarem os efeitos do suporte nutricional assistido sobre a alta hospitalar de cães e gatos e concluíram que o fornecimento

de alimento, mesmo que em quantidade próxima ao gasto energético de repouso, apresentou associação com a alta hospitalar, especialmente para aqueles que receberam alimento por via enteral em comparação à via parenteral. Apesar da diferença não ter sido significativa, os autores atribuíram este resultado aos efeitos imunológicos e anti-inflamatórios que os nutrientes alimentares promovem quando estão em contato com a mucosa intestinal.

Além dos nutrientes presentes, o trato gastrointestinal é colonizado por uma variada população de microrganismos que desempenham relação simbiótica com o hospedeiro, principalmente pela produção de compostos fermentativos, conhecidos como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC): propionato, acetato e butirato, cuja produção está intimamente dependente da composição de macronutrientes do alimento, principalmente as fibras. A produção dos AGCC pode reduzir o pH do microambiente intestinal que, conseqüentemente, inibe o crescimento de bactérias patogênicas, as quais se beneficiam do pH alcalino (TOPPING, 1996; OREL; TROP, 2014).

Adicionalmente, o butirato em específico, desempenha papel imprescindível na nutrição de colonócitos e, este contribui para o reparo tecidual após a injúria, age diretamente como anti-inflamatório ao inativar o fator de transcrição intracelular NF- κ B (MATSUOKA; KANAI, 2015), cuja regulação incorreta pode estar relacionada a doenças inflamatórias autoimunes, choque séptico e alterações do desenvolvimento imunitário (LIU; MALIK, 2006; PAI; THOMAS, 2008), favorece a produção de mucina (assim como o propionato) que ajuda a manter a integridade da mucosa e facilita a polarização de macrófagos do tipo M2 [imunomodulatórios (JI et al., 2016)].

Os AGCCs, em geral, transcendem os impactos da imunidade inata e podem induzir a diferenciação de células T reguladoras (SMITH et al., 2013; MATSUOKA; KANAI, 2015). As fibras que favorecem a fermentação seletiva de bactérias benéficas são denominadas prebióticos e configuram uma alternativa promissora para o caso de doenças crônicas imunomediadas, como por exemplo, a doença inflamatória intestinal e dermatites atópicas (ROSSI et al., 2014; CRAIG, 2016). A inclusão destas na alimentação de pacientes em estado crítico, no entanto, ainda carece de estudos e necessita ser avaliada com cautela, visto que podem limitar o consumo e tais pacientes necessitam de alimentos com alta densidade calórica.

O aumento da densidade calórica pode ser alcançado pela incorporação de gorduras, cuja composição e proporção de ácidos graxos também pode ser adequada para promover imunomodulação. Como exemplo, é possível citar os ácidos graxos da família ômega-3 (18:3n-6): ácido eicosapentaenóico e docosahexaenóico (EPA; 20:5n-3 e DHA; 22:6n-3, respectivamente). Componentes do sistema imune como, monócitos, macrófagos e granulócitos são capazes de sintetizar ácidos graxos não esterificados (AGNE) para seu metabolismo, embora ainda dependam dos lipídeos plasmáticos como fonte principal de AGNE (BOWER, 1990) e, portanto, a composição lipídica dos componentes celulares imunes reflete a composição lipídica da dieta (SAKER, 2006).

Em situações de inflamação ou estresse metabólico, a incorporação majoritária de EPA e DHA na membrana celular compete com o ácido araquidônico pelas enzimas cicloxigenases e lipoxigenases para a produção de prostaglandinas da série 3 e, leucotrienos da série 5, que são menos inflamatórias

do que os produzidos pelo ácido linoleico (Ômega 6; 18:2n-6) e produção de mediadores de pró-resolução (resolvinas), importantes no controle do processo inflamatório (HAN et al., 2012). Tais mediadores atuam via receptores (GPR32, ALX/FPR2, ChemR23 e BLT1) localizados na membrana de células do sistema imune inato e limitam a ativação de polimorfonucleares e recrutamento de macrófagos para a região (HAN et al., 2012).

Os mecanismos supracitados desafiam a compreensão acerca dos limites da imunidade. Por um lado, a inflamação é uma resposta protetora necessária para a manutenção da homeostase, que deve ser favorecida. Entretanto, falhas no processo de resolução podem resultar em danos extensivos aos tecidos e prejudicar o estado geral do paciente. De acordo com a literatura citada, pacientes caninos e felinos podem beneficiar-se do consumo de macro e micronutrientes da dieta, quando esta é adequadamente formulada para manter sua capacidade fisiológica imunoprotetora.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante situações críticas crônicas ou de internação, observa-se com frequência animais em estado de desnutrição e disorexia que aceitam somente alimentos específicos de acordo a palatabilidade e sua preferência individual para alimentação voluntária, mas não de acordo com o seu valor nutricional. O conhecimento da nutrição de cães e gatos apresentou crescimento importante ao longo dos últimos anos, de forma que a ingestão calórica conquistou atenção de forma mais frequente nestes casos e, de acordo com algumas condutas, a ingestão de alimento, mesmo que desbalanceado, é aceitável uma vez que a necessidade energética aparenta ser minimamente suprida.

Entretanto, a integridade fisiológica e imunológica não é beneficiada somente pelo fornecimento de energia. Diversos nutrientes dietéticos desempenham papel essencial para os mecanismos imunes de proteção e resistência imunológica primária, cujas alterações não são detectadas em exames comuns, mas podem favorecer de forma negativa a progressão da enfermidade. Estratégias, portanto, que visem o fornecimento de alimentos completos e balanceados devem ser priorizadas para aqueles pacientes que não se alimentam adequadamente quando saudáveis, mas imprescindivelmente, em situações de hipermetabolismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Basic immunology: functions and disorders of the immune system**. 9th. ed. Missouri: Elsevier, 2015.

ARGENZIO, R. Funções digestivas e absorptivas dos intestinos. In: REECE, W. O. (Ed.). **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 12ª ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 388.

BAKER, D. H. Comparative nutrition and metabolism: Explication of open questions with emphasis on protein and amino acids. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 102, n. 50, p. 17897–17902, 2005.

BERER, A.; STÖCKL, J.; MAJDIC, O.; WAGNER, T.; KOLLARS, M.; LECHNER, K.; GEISSLER, K.; OEHLER, L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. **Experimental hematology**, v. 28, n. 5, p. 575–583, 2000.

BOWER, R. H. Nutrition and immune function. **Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 5, n. 5, p. 189–95, 1990.

BRUNETTO, M. A.; GOMES, M. O. S.; ANDRE, M. R.; TESHIMA, E.; GONÇALVES, K. N. V.; PEREIRA, G. T.; FERRAUDO, A. S.; CARCIOFI, A. C. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. **Journal of veterinary emergency and critical care**, v. 20, n. 2, p. 224–231, 2010.

CARPENTER, K. J. The Discovery of Vitamin C. **Nutrition & metabolism**, v. 61, p. 259–264, 2012.

CHAMBERS, E. S.; SUWANNASAEN, D.; MANN, E. H.; URRY, Z.; RICHARDS, D. F.; LERTMEMONGKOLCHAI, G.; HAWRYLOWICZ, C. M. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 in combination with transforming growth factor- β increases the frequency of Foxp3+ regulatory T cells through preferential expansion and usage of interleukin-2. **Immunology**, v. 143, n. 1, p. 52–60, 2014.

CRAIG, J. M. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. **Veterinary medicine and science**, v. 2, n. 2, p. 95–105, 2016.

CZARNIK, T.; CZARNIK, A.; GAWDA, R.; GAWOR, M.; PIWODA, M.; MARSZALSKI, M.; MAJ, M.; CHRZAN, O.; SAID, R.; RUSEK-SKORA, M.; ORNAT, M.; FILIPIAK, K.; STACHOWICZ, J.; KAPLON, R.; CZUCZWAR, M. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: A prospective observational study. **Journal of critical care**, v. 43, p. 294–299, 2018.

DALOD, M.; CHELBI, R.; MALISSEN, B.; LAWRENCE, T. Dendritic cell maturation: Functional specialization through signaling specificity and transcriptional programming. **EMBO journal**, v. 33, n. 10, p. 1104–1116, 2014.

EVOY, D.; LIEBERMAN, M. D.; FAHEY, T. J.; DALY, J. M. Immunonutrition: the role of arginine. **Nutrition**, v. 14, n. 7–8, p. 611–617, 1998.

GROBMAN, M.; OUTI, H.; RINDT, H.; REINERO, C. Serum Thymidine Kinase 1, Canine-C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Vitamin D Concentrations in Dogs with Immune-Mediated Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia, and Polyarthropathy. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 31, n. 5, p. 1430–1440, 2017.

HAN, Y.-Y.; LAI, S.-L.; KO, W.-J.; CHOU, C.-H.; LAI, H.-S. Effects of Fish Oil on Inflammatory Modulation in Surgical Intensive Care Unit Patients. **Nutrition in clinical practice**, v. 27, n. 1, p. 91–98, 2012.

JAFFEY, J. A.; BACKUS, R. C.; MCDANIEL, K. M.; DECLUE, A. E. Serum vitamin D concentrations in hospitalized critically ill dogs. **PloS one**, v. 13, n. 3, p. e0194062, 2018.

JI, J.; SHU, D.; ZHENG, M.; WANG, J.; LUO, C.; WANG, Y.; GUO, F.; ZOU, X.; LV, X.; LI, Y.; LIU, T.; QU, H. Microbial metabolite butyrate facilitates M2 macrophage polarization and function. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 24838, 2016.

LI, P.; YIN, Y.-L.; LI, D.; WOO KIM, S.; WU, G. Amino acids and immune function. **British journal of nutrition**, v. 98, n. 2, p. 237, 2007.

LIU, S. F.; MALIK, A. B. NF- κ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. **American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology**, v. 290, n. 4, p. L622–L645, 2006.

MACIEL, E. V. M. **Determinação do efeito mitogênico das lectinas de Cratylia Mollis sobre linfócitos humanos utilizando um método colorimétrico**. 2002. UFPE, Recife, 2002.

MATSUOKA, K.; KANAI, T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. **Seminars in immunopathology**, v. 37, n. 1, p. 47–55, 2015.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient requirements of dogs and cats**. Washing, D.C.: National Academic Press, 2006.

OREL, R.; TROP, T. K. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n. 33, p. 11505–11524, 2014.

PAI, S.; THOMAS, R. Immune deficiency or hyperactivity-Nf-kb illuminates autoimmunity. **Journal of autoimmunity**, v. 31, n. 3, p. 245–251, 2008.

PEDERSEN, A. W.; CLAEISSON, M. H.; ZOCCA, M.-B. Dendritic Cells Modified by Vitamin D: Future Immunotherapy for Autoimmune Diseases. **Vitamins & hormones**, v. 86, p. 63–82, 2011.

PIEMONTE, L.; MONTI, P.; SIRONI, M.; FRATICELLI, P.; LEONE, B. E.; DAL CIN, E.; ALLAVENA, P.; DI CARLO, V. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. **Journal of immunology**, v. 164, n. 9, p. 4443–51, 2000.

ROEDIGER, W. E. The starved colon--diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. **Diseases of the colon and rectum**, v. 33, n. 10, p. 858–62, 1990.

ROSSI, G.; PENGO, G.; CALDIN, M.; PALUMBO PICCIONELLO, A.; STEINER, J. M.; COHEN, N. D.; JERGENS, A. E.; SUCHODOLSKI, J. S. Comparison of microbiological, histological, and immunomodulatory parameters in response to treatment with either combination therapy with prednisone and metronidazole or probiotic VSL#3 strains in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **PloS one**, v. 9, n. 4, p. e94699, 2014.

RUTHERFURD-MARKWICK, K. J.; HENDRIKS, W. H.; MOREL, P. C. H.; THOMAS, D. G. The potential for enhancement of immunity in cats by dietary supplementation. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 152, p. 333–340, 2013.

SAKER, K. E. Nutrition and Immune Function. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, v. 36, n. 6, p. 1199–1224, 2006.

SANTOS, K. de M. **Efeitos da inclusão de teores crescentes de prebióticos nas dietas de cães adultos sobre parâmetros digestivos, fermentação fecal, microbiota e imunidade**. 2018. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

SATYARAJ, E. Emerging Paradigms in Immunonutrition. **Topics in companion animal medicine**, v. 26, n. 1, p. 25–32, 2011.

SEGAL, A. E. [Beri-beri]. **Fel'dsher i akusherka**, n. 1, p. 63, 1945.

SMITH, P. M.; HOWITT, M. R.; PANIKOV, N.; MICHAUD, M.; GALLINI, C. A.; BOHLOOLY-Y, M.; GLICKMAN, J. N.; GARRETT, W. S. The Microbial

Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. **Science**, v. 341, n. 6145, p. 569–573, 2013.

TITMARSH, H. F.; LALOR, S. M.; TASKER, S.; BARKER, E. N.; BERRY, J.; GUNN-MORE, D.; MELLANBY, R. J. Vitamin D status in cats with feline immunodeficiency virus. **Veterinary medicine and science**, v. 1, n. 2, p. 72–78, 2015.

TIZARD, I. R. *Imunologia Veterinária*. 9a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

TOPPING, D. L. Short-chain fatty acids produced by intestinal bacteria. **Asia pacific journal of clinical nutrition**, v. 5, n. 1, p. 15–9, 1996.

VISSER, M.; VERMEULEN, M. A. R.; RICHIR, M. C.; TEERLINK, T.; HOUDIJK, A. P. J.; KOSTENSE, P. J.; WISSELINK, W.; DE MOL, B. A. J. M.; VAN LEEUWEN, P. A. M.; OUDEMANS-VAN STRAATEN, H. M. Imbalance of arginine and asymmetric dimethylarginine is associated with markers of circulatory failure, organ failure and mortality in shock patients. **The British journal of nutrition**, v. 107, n. 10, p. 1458–1465, 2012.

WEIDNER, N.; WOODS, J. P.; CONLON, P.; MECKLING, K. A.; ATKINSON, J. L.; BAYLE, J.; MAKOWSKI, A. J.; HORST, R. L.; VERBRUGGHE, A. 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.

YOO, J. H.; PARK, C.; HAHM, D. H.; LEE, H. J.; PARK, H. M. Determination of Optimal Dose of Arginine Vasopressin in Hemorrhagic Shock in Dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69, n. 7, p. 755–758, 2007.

ZILVA, S. S. The Influence of Deficient Nutrition on the Production of Agglutinins, Complement and Amboceptor. **Biochemical Journal**, v. 13, n. 2, p. 172–194, 1919.