

Manejo nutricional e suplementação de vitamina D₃ em cão filhote com enteropatia crônica pós giardíase

Resumo

A falta de maturidade imunológica de animais filhotes os torna mais suscetíveis ao desenvolvimento de enfermidades associadas a agentes infecciosos, como por exemplo, a giardíase. Esta doença danifica a mucosa intestinal e os danos causados por este processo infeccioso e inflamatório podem perpetuar após a cura na forma de uma enterite crônica, com perda da tolerância oral e disbiose, a qual prejudica a assimilação de nutrientes e resulta em desnutrição e desenvolvimento retardado do paciente. Um filhote da raça papillon diagnosticado com supercrescimento bacteriano pós giardíase foi atendido com quadro diarreico, desnutrição e deficiência de crescimento. A fim de controlar os sinais clínicos da doença e assegurar o seu desenvolvimento, o cão recebeu suporte nutricional, caracterizado pela introdução de alimento hipoalergênico com ajuste de nutrientes para atender suas necessidades de crescimento e suplementação de vitamina D₃. O paciente apresentou melhora satisfatória do quadro entérico (fezes em escore ideal) e ganho de peso progressivo compatível com o esperado, indicando a eficácia da troca de dieta associada à correção da desnutrição e suplementação de vitamina D₃.

Palavras-chave: giárdia, supercrescimento bacteriano, vitamina D₃.

Introdução e Revisão de literatura

A Giárdia (*Giardia spp.*) é o protozoário mais comumente envolvido em doenças gastrintestinais, o qual é transmitido via ingestão de alimentos ou água contaminada com seus oocistos. Os sinais clínicos manifestados incluem dores

abdominais, náusea, diarreia e retardo no desenvolvimento de indivíduos em crescimento (BARTELT; SARTOR, 2015).

Em humanos, as consequências pós-infecção da giardíase já foram relatadas como o desenvolvimento da síndrome do intestino irritável e a disbiose (HALLIEZ; BURET, 2013), que pode ser definida como qualquer alteração na composição da população microbiana residente, diferente do encontrado em indivíduos saudáveis e, que pode ser tanto a causa ou a consequência de um processo inflamatório da mucosa intestinal (PETERSEN; ROUND, 2014). Alguns autores já mencionaram que, de fato, a infecção por giárdia ser capaz de induzir a colite ulcerativa (uma forma de doença inflamatória intestinal em humanos) em indivíduos geneticamente predispostos (DANN et al., 2018).

O trato gastrintestinal de mamíferos é colonizado por uma variável população de microrganismos que interagem de forma simbiótica com o hospedeiro. As bactérias compõem a maioria desta população cujo benefício da colonização reside, principalmente, na capacidade de produção de compostos fermentativos conhecidos como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC): propionato, acetato e butirato (SUCHODOLSKI, 2011; SWANSON et al., 2011).

A produção dos AGCC pode reduzir o pH do microambiente intestinal e inibir o crescimento de bactérias patogênicas, as quais se beneficiam do pH alcalino. Estes também modulam o sistema imunológico tornando-o mais reativo ou tolerogênico, nutrem os enterócitos e reduzem a inflamação (SMITH et al., 2013; HONNEFFER; MINAMOTO; SUCHODOLSKI, 2014).

Os mecanismos que explicam a relação entre a disbiose e a inflamação ainda são pouco conhecidos. As teorias propostas afirmam que o processo possa ocorrer em virtude da redução de bactérias produtoras de butirato,

responsável pelo fornecimento de energia aos colonócitos, produção de mucina (que dificulta a aderência de bactérias patogênicas à mucosa), indução da diferenciação de células T reguladoras, responsáveis pela manutenção da homeostase do sistema imune e indução da polarização de macrófagos do tipo M2 (imunomodulatórios) (MATSUOKA; KANAI, 2015; JI et al., 2016).

Diversas enteropatias crônicas são associadas à disbiose ao invés de promoverem alterações envolvendo uma única espécie bacteriana como, por exemplo, doença inflamatória intestinal (DII), as reações adversas ao alimento e o supercrescimento bacteriano (SIBO, do inglês = *small intestine bacterial overgrowth*), que pode ser, ao mesmo tempo, consequência da DII e das reações adversas ao alimento (JOHNSTON, 1999; MATSUOKA; KANAI, 2015).

O SIBO é definido como um aumento no número total de bactérias no intestino delgado ou aumento de bactérias anaeróbicas, o qual pode ser diagnosticado pela contagem direta das unidades formadoras de colônia (UFC) das fezes cultivadas em laboratório mas também de forma indireta a partir da dosagem sérica das concentrações de folato e cobalamina (JOHNSTON, 1999), geralmente alteradas nesta doença.

As concentrações de cobalamina apresentam-se reduzidas em razão do consumo exacerbado do complexo cobalamina-fator intrínseco pelos Bacteroides, os quais apresentam crescimento descontrolado nessa situação. Além destes, diversos gêneros bacterianos apresentam crescimento descontrolado, dentre os quais, aqueles que produzem folato. Portanto, as concentrações séricas de folato em pacientes com SIBO tendem a ser elevadas (JOHNSTON, 1999).

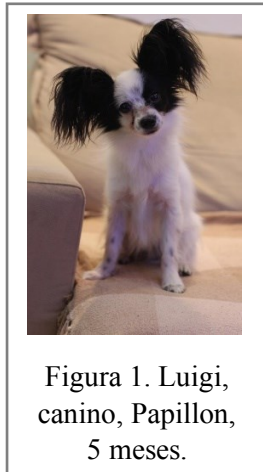
De forma geral, além do folato e cobalamina, deficiências de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) também podem estar presentes em consequência da desconjugação anormal dos ácidos biliares no intestino delgado pelas bactérias e redução da capacidade de absorção da gordura proveniente da dieta. Adicionalmente, é interessante ressaltar que os ácidos biliares desconjugados são tóxicos para a mucosa intestinal, o que também contribui para a inflamação e má absorção. Em casos severos, tais deficiências podem causar cegueira noturna, hipocalcemia e osteomalácia, aumento do tempo de protrombina, tetania, neuropatias e prejuízos às funções das células T, segundo relatos da literatura humana (DUKOWICZ; LACY; LEVINE, 2007).

À este conjunto de alterações relacionadas às deficiências vitamínicas, cabe ressaltar os efeitos relacionados a vitamina D nas doenças gastrintestinais, conforme já relatado por alguns autores (GOW et al., 2011; TITMARSH et al., 2015; ALLENSPACH et al., 2017). Em revisão publicada por ZAFALON et al. (2020), os autores apontaram que, apesar desses estudos não provarem relação de causa e efeito, eles fundamentam a base para futuras pesquisas que investiguem os possíveis efeitos positivos da suplementação de vitamina D nesses pacientes.

Os mecanismos pelos quais a vitamina D poderia resultar em benefícios nestes casos ainda são pouco elucidados, embora possam ter relação principalmente com a capacidade deste nutriente em modular os linfócitos citotóxicos (reduzindo-os) e linfócitos reguladores (aumentando-os) de forma a produzirem interleucinas anti-inflamatórias e suprimirem a ação das interleucinas pró-inflamatórias no intestino (ZAFALON et al., 2020).

Enquanto não há consenso a respeito da necessidade ou não de suplementação e recomendação de dose, o tratamento convencional do SIBO é baseado em antibioticoterapia com agente bacteriostático (DUKOWICZ; LACY; LEVINE, 2007).

Relato de caso



No dia 10 de dezembro de 2019, o paciente Luigi (Figura 1), foi encaminhado para atendimento nutricional com histórico de enterite crônica há pouco mais de 2 meses, de modo que já havia sido diagnosticado com giardíase e tratado de acordo até os exames coproparasitológicos e sorológicos (IDEXX SNAP Giardia Test^{®1}) resultarem negativos.

Mesmo após o tratamento e, sem evidências clínicas de processo infeccioso, o paciente permanecia apresentando escore fecal (EF) entre 0 e 3 na escala de 0 a 5 (CARCIOFI et al., 2008) com presença de muco e sangue em quantidade moderada, sem evidências visíveis de alimento não digerido. A investigação clínica por endoparasitas e protozoários intestinais, erliquiose e babesiose ainda se estendeu por mais 2 meses, mas com resultados negativos.

Na tentativa de realizar diagnóstico terapêutico, um alimento comercial hipoalergênico foi prescrito por colega e o paciente foi encaminhado para avaliação nutricional com o propósito de uma investigação alimentar mais completa, adequação nutricional e, caso necessário, futura biópsia intestinal. Os diagnósticos diferenciais, até o momento, eram hipersensibilidade alimentar, supercrescimento bacteriano e doença inflamatória intestinal.

¹ IDEXX Brasil, São Paulo, SP - Brasil

De acordo com o relato da proprietária, apesar do histórico de enterite crônica, Luigi não apresentava prostração e evidências de dor. Apenas apetite seletivo esporadicamente. Além disso, a proprietária relatou preocupação com seu crescimento, pois aparentava estar atrasado.

Ao exame físico, o paciente apresentava parâmetros vitais dentro da normalidade, escore de condição corporal (ECC) =4/9 (LAFLAMME, 1997), escore de massa muscular (EMM) =2/3 (MICHEL et al., 2011) e peso corporal (PC) igual a 2,2kg.

Exames complementares anteriores não apresentaram alterações significativas com relação aos parâmetros hematológicos (hemograma e leucogramas), enzimas hepáticas (ALT, AST), albumina, proteínas totais e marcadores de função renal (ureia e creatinina). Porém, as concentrações de triglicérides e colesterol estavam abaixo do valor de referência para cães em crescimento, respectivamente 35,8mg/dL (referência: 40 a 169mg/dL) e 119mg/dL (referência: 125-270mg/dL) (JERRY KANEKO; HARVEY; BRUSS, 2008).

Em comum acordo com a proprietária, optou-se por realizar investigação clínica de hipersensibilidade alimentar com o mesmo alimento comercial para não submeter o paciente a possíveis deficiências presentes em alimento caseiro para eliminação ou provocação, uma vez que Luigi ainda tinha apenas 5 meses.

Apesar de ter havido pouca ou nenhuma resposta à introdução do alimento hipoalergênico no período de 8 semanas, o teste provocativo foi indicado e prescrito da seguinte forma: alimento completo hipoalergênico comercial + 10% da NED como carne bovina cozida, depois carne de frango seguida por lombo suíno durante 15 dias cada, sempre na mesma proporção. A

proprietária foi orientada a retirar a proteína provocadora em caso de piora dos sinais clínicos gastrintestinais e comunicar quando isto acontecesse.

A necessidade energética diária (NED) foi calculada segundo equação descrita pelo NRC (2006) para crescimento de filhotes com mais de 14 semanas utilizando peso meta (PM) de 3,0 kg (média dos pesos do pai e mãe do filhote). Durante todos os retornos, a ingestão era recalculada para o peso atual e foi solicitado a dosagem sérica das concentrações de folato e cobalamina.

Uma vez que as necessidades para crescimento de filhote não eram atendidas com o alimento fornecido (Figura 2), uma formulação manipulada foi prescrita a fim de completar a ingestão de nutrientes (calculada de acordo com dados disponíveis no rótulo do alimento) na quantidade necessária para filhotes em crescimento cujo PM é inferior a 35kg (NRC, 2006).

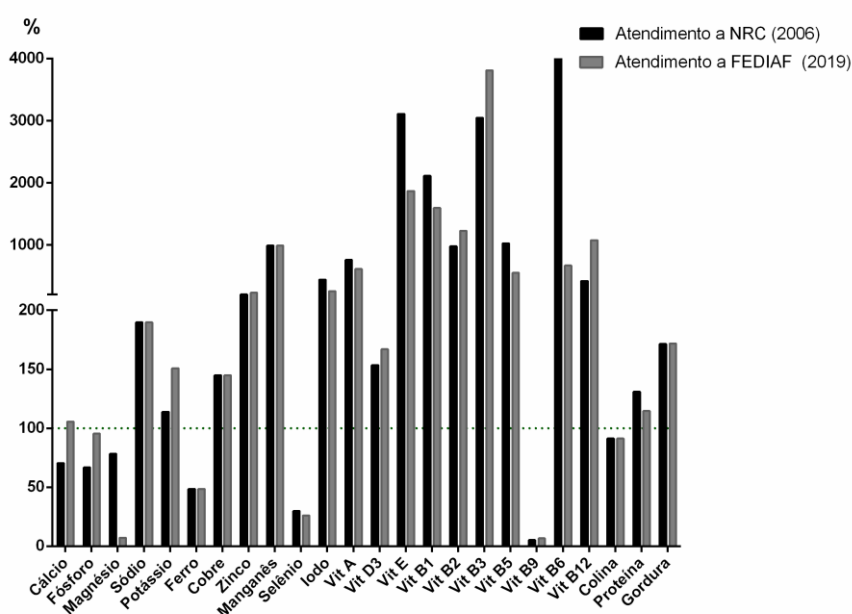


Figura 2. Atendimento percentual da necessidade de cada nutriente com o alimento comercial hipoalergênico para o cão em crescimento. Colunas abaixo de 100 representam ingestão insuficiente e colunas acima representam ingestão suficiente. *Vit=Vitamina.

A suplementação prescrita foi formulada a fim de atender os 100% da necessidade mínima dos nutrientes deficientes com base nos valores declarados

pela FEDIAF (2019) acrescido de 20% para segurança da formulação em veículo hipoalergênico. Com relação à ingestão de vitamina D do paciente, de acordo com o rótulo, o alimento comercial atendia 170% da sua ingestão diária recomendada (até então sem benefício aparente). Embora, em face aos recentes estudos que apontaram seu envolvimento nas doenças gastrintestinais crônicas, a suplementação de vitamina D é recomendada (ZAFALON et al., 2020), apesar de não haver consenso de dose eficaz. Sendo assim, a suplementação adicional (170%+20% = 190%) foi prescrita buscando efeito de melhora do quadro gastrointestinal do paciente e identificação de dose resposta para este caso. Ao longo dos retornos, a suplementação de nutrientes era ajustada de acordo com a ingestão de alimento atualizada.

Aos 37 dias de acompanhamento, Luigi retornou para reavaliação com PC igual a 2,5kg e segundo, relato da proprietária, durante o teste provocativo com carne bovina, o paciente apresentou piora significativa de 50% do quadro diarreico com intensa hematoquezia.

Os resultados dos exames complementares solicitados foram compatíveis com o diagnóstico de supercrescimento bacteriano [Cobalamina: 220ng/L (referência: 234 – 811ng/L); Folato: 52,96ngl/mL (referência: 9,3 - 24ngl/mL)] (TORESSON et al., 2016) e, portanto, a opção terapêutica com antibiótico foi esclarecida à proprietária. Embora, neste retorno, o fornecimento de todas as proteínas provocadoras já havia sido suspenso (estava fazendo ingestão do manipulado, somente) e o paciente começou a apresentar melhora do escore fecal e importante redução de hematoquezia. Portanto, optou-se por permanecer na expectativa antes de iniciar a antibioticoterapia.

Ao final de 57 dias, Luigi compareceu para reavaliação e ajustes nutricionais com PC de 2,7 kg. Nesta consulta, a proprietária relatou melhora de 90% do quadro clínico com fezes EF=4/5, com pouco muco esporádico e ausência de hematoquezia (Figura 3).

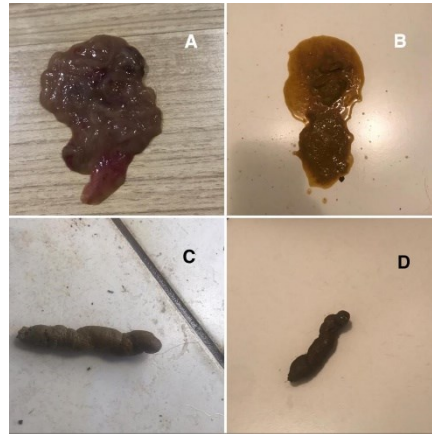


Figura 3. Evolução do escore fecal do cão Luigi durante a ingestão de carne bovina (A), ao final da provocação e diagnóstico (B) e após suplementação dos nutrientes (C e D).

Finalmente, após 77 dias, Luigi compareceu novamente em retorno com 2,8 kg e uma nova coleta de sangue foi realizada para checar as concentrações de triglicérides, colesterol, cujos resultados foram, respectivamente, 129mg/dL e 56mg/dL.

Discussão

A literatura em medicina humana a respeito das infecções por giárdia já levantou a possibilidade de repercussão crônica desta em pacientes geneticamente susceptíveis a colite ulcerativa mesmo após o tratamento (HALLIEZ; BURET, 2013; DANN et al., 2018). Em face ao histórico do paciente relatado é possível incluí-lo neste contexto generalista de enteropatia crônica, visto que apresentava sinais de enterite importante mesmo após a cura do processo infeccioso.

O processo inflamatório das enteropatias crônicas relaciona-se de forma íntima com a população bacteriana indígena do intestino, a qual em estados de doença pode alterar-se de forma significativa e assim, piorar a inflamação. Os compostos produzidos por estas bactérias podem ainda modular o sistema imunológico tornando-o menos eficaz no controle da população microbiana (HONNEFFER; MINAMOTO; SUCHODOLSKI, 2014; MATSUOKA; KANAI, 2015; TIZARD; JONES, 2018).

De acordo com PETERSEN; ROUND (2014), a falta de controle de uma ou mais populações microbianas é considerada uma forma de disbiose do tipo III (perda da diversidade). Neste sentido, é plausível incluir o supercrescimento bacteriano nesta classificação.

Ainda, apesar do paciente não apresentar biópsia intestinal (que, no momento, não faria diferença para o diagnóstico final, uma vez que qualquer processo inflamatório provocariam alterações nos infiltrados leucocitários), Luigi apresentava alterações dos marcadores indiretos do SIBO: aumento da concentração sérica de folato e baixa concentração sérica de cobalamina.

A disbiose é um fator importante para perpetuar o processo inflamatório da mucosa, o qual culmina no que é conhecido como perda da tolerância oral (TIZARD, 2014) e, por este motivo, alimentos hipoalergênicos são recomendados a pacientes nesta condição, pois podem apresentar sinais clínicos semelhantes à hipersensibilidade alimentar conforme observado neste caso relatado quando Luigi fazia ingestão de carne bovina, uma das proteínas mais frequentemente envolvidas nos quadros de hipersensibilidade em cães (SALZO; LARSSON, 2009).

Ainda, à depender da intensidade da inflamação da mucosa e a perda de tolerância oral, a permeabilidade da mucosa intestinal pode ser alterada, comprometendo o aproveitamento de nutrientes advindos da dieta que, aliado à ingestão de um alimento formulado para cães adultos e eventual hiporexia, explica a aparente desnutrição e baixo crescimento do paciente. A suplementação dos nutrientes necessários, portanto, foi imprescindível para a recuperação de sua condição física e capacitação imunológica.

A razão pela qual a melhora significativa foi alcançada ainda permanece não esclarecida, entretanto, visto que o único diferencial de tratamento foi a suplementação mencionada, algumas hipóteses podem ser consideradas e serão discutidas a seguir: 1- efeito da nutrição adequada sobre a capacitação imunológica do paciente e/ou 2- suplementação de vitamina D₃ ou 3- resposta terapêutica à eliminação de trofoalérgico de forma tardia.

À respeito da primeira hipótese, pode-se dizer que a intersecção entre nutrição e status imune já é conhecida há muito tempo, especialmente pela interação próxima dos nutrientes dietéticos com um dos sítios mais complexos de elaboração de respostas inatas e adaptativas: o GALT, acrônimo do inglês “*Gut Associated Lymphoid Tissue*” (TIZARD; JONES, 2018).

O sistema imunológico bem como as suas respostas são regulados pela metabolização de nutrientes provenientes dos alimentos. Nas situações críticas e crônicas de doença que favorecem a disorexia, o fornecimento de substratos pode ser prejudicado (SAKER, 2006; SATYARAJ, 2011).

Conforme já detalhado, portanto, é possível que os impactos inflamatórios da disbiose e desnutrição tenham beneficiado a cronicidade da doença e a correção destes fatores tenham favorecido a evolução positiva do quadro.

Com relação à segunda hipótese, também conforme já detalhado na introdução deste relato, a suplementação de vitamina D em quantidade superior ao mínimo recomendado pode ter desempenhado efeito imunomodulatório que capacitou o sistema imune a controlar a população bacteriana excedente, bem como reduzir o processo inflamatório na mucosa.

Este argumento pode ser respaldado pela normalização das concentrações séricas de triglicérides e colesterol no paciente após 77 dias de acompanhamento, visto que o supercrescimento bacteriano pode prejudicar a absorção de gordura proveniente da dieta e alterar os valores de triglicérides e colesterol séricos(JERRY KANEKO; HARVEY; BRUSS, 2008), conforme observado no primeiro exame de triagem de Luigi.

A terceira e última hipótese explanatória é pouco plausível em função da cronologia dos acontecimentos pois o paciente consumiu alimento hipoalergênico por um período maior que o período pós-provocação sem resposta satisfatória, portanto é pouco provável que ele apresentaria resposta positiva no tempo compreendido entre os retornos em função do caráter hipoalergênico do alimento, somente.

Em razão do propósito do atendimento, as concentrações séricas de 25(OH)D não foram dosadas, o que configura uma limitação deste estudo e não permite concluir que havia real deficiência, mesmo que a literatura científica já tenha reportado esta possibilidade em indivíduos na mesma situação.

Até o momento, não foi possível definir se a deficiência é causa ou consequência do estado geral do indivíduo, uma vez que a literatura não forneceu dados sobre a ingestão de vitamina D pelo animal ou a sua inclusão nos alimentos fornecidos mas, desde que sejam detectados fatores de risco de

desnutrição (hiporexia/anorexia, má absorção e/ou hipermetabolismo), medidas corretivas são sugeridas o quanto antes, uma vez que o equilíbrio das concentrações plasmáticas e teciduais desta vitamina podem demorar diversas semanas para ser atingido (ZAFALON et al., 2020).

A literatura científica veterinária, entretanto, ainda não chegou a um consenso sobre a dose para suplementação de vitamina D₃. Embora, caso o efeito observado neste relato seja resultado dessa suplementação, ensaios clínicos futuros devem ser realizados com doses crescentes a partir de 190% do mínimo recomendado pelo FEDIAF (2019), para verificar a partir de qual dose de suplementação a vitamina D₃ torna-se eficaz.

É importante ressaltar que as concentrações séricas de folato e cobalamina são marcadores indiretos da SIBO com moderada especificidade e sensibilidade (SUCHODOLSKI; STEINER, 2003), o que também representa uma limitação deste estudo apesar de serem os testes capazes de serem aplicados com maior facilidade na rotina clínica. Entretanto, a resposta clínica do animal frente ao protocolo estabelecido aliada às evidências científicas da literatura minimizam as mencionadas limitações teóricas.

Por fim, cabe informar que, para os nutrientes que possuem limite máximo de ingestão, o total consumido (dieta e suplementação) permaneceu dentro dos limites recomendados.

Conclusão

O consumo de 190% de vitamina D₃ relativo à ingestão recomendada pela FEDIAF (2019) associado à correção de desnutrição e consumo de alimento hipoalergênico foi eficaz para melhorar o quadro de enterite crônica de um cão

filhote. Mais estudos são necessários para que se chegue há um consenso de dosagem de suplementação eficaz de vitamina D₃ nesses casos.

Referências Bibliográficas

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.

BARTELT, L. A.; SARTOR, R. B. Advances in understanding Giardia: Determinants and mechanisms of chronic sequelae. **F1000Prime Reports**, v. 7, 2015.

CARCIOFI, A. C. et al. Effects of six carbohydrate sources on dog diet digestibility and post-prandial glucose and insulin response. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 326–336, 2008.

DANN, S. M. et al. Giardia Infection of the Small Intestine Induces Chronic Colitis in Genetically Susceptible Hosts. **The Journal of Immunology**, v. 201, n. 2, p. 548–559, 2018.

DUKOWICZ, A. C.; LACY, B. E.; LEVINE, G. M. Small intestinal bacterial overgrowth: A comprehensive review. **Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, n. 2, p. 112–122, 2007.

FEDIAF. Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs. **The European Pet Food Industry Federation**, n. July, p. 1–75, 2011.

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.

HALLIEZ, M. C. M.; BURET, A. G. Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 47, p. 8974–8985, 2013.

HONNEFFER, J. B.; MINAMOTO, Y.; SUCHODOLSKI, J. S. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 44, p. 16489–16497, 2014.

JERRY KANEKO, J.; HARVEY, J. J.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6th. ed. New York: Academic Press Inc., 2008.

JI, J. et al. Microbial metabolite butyrate facilitates M2 macrophage polarization and function. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 24838, 2016.

JOHNSTON, K. L. Small intestinal bacterial overgrowth. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 29, n. 2, 1999.

LAFHAMME, D. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice**, v. 22, n. 4, p. 10–15, 1997.

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

MICHEL, K. E. et al. Correlation of a feline muscle mass score with body composition determined by dual-energy X-ray absorptiometry. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. S1, p. S57–S59, 2011.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient Requirements of Dogs and Cats**. 2nd. ed. Washington: The National Academies Press, 2006.

PETERSEN, C.; ROUND, J. L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. **Cellular Microbiology**, v. 16, n. 7, p. 1024–1033, 2014.

SAKER, K. E. Nutrition and Immune Function. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 36, n. 6, p. 1199–1224, 2006.

SALZO, P. S.; LARSSON, C. E. Hipersensibilidade alimentar em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 3, p. 598–605, 2009.

SATYARAJ, E. Emerging Paradigms in Immunonutrition. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 1, p. 25–32, 2011.

SMITH, P. M. et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. **Science**, v. 341, n. 6145, p. 569–573, 2013.

SUCHODOLSKI, J. S. Intestinal Microbiota of Dogs and Cats: A Bigger World than We Thought. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 2, p. 261–272, 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, 2003.

SWANSON, K. S. et al. Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. **ISME Journal**, v. 5, n. 4, p. 639–649, 2011.

TITMARSH, H. 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, 2015.

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

TIZARD, I. R.; JONES, S. W. The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 48, n. 2, p. 307–322, 2018.

TORESSON, L. et al. Oral Cobalamin Supplementation in Dogs with Chronic Enteropathies and Hypocobalaminemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 101–107, 2016.

ZAFALON, R. V. A. et al. Vitamin D metabolism in dogs and cats and its relation to diseases not associated with bone metabolism. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 104, n. 1, p. 322–342, 2020.