

Avaliação epidemiológica da concentração sérica de vitamina D entre cães brasileiros com e sem doença renal

RESUMO

O caráter epidemiológico do status de vitamina D, por meio da concentração sérica de calcidiol, é importante para avaliar necessidade de mudanças nutricionais. O objetivo do estudo foi investigar a concentração sérica de vitamina D (vD) de cães brasileiros, associá-la com faixa etária e sexo, distinguindo os cães com doença renal (DR). Foram elencados no banco de dados do laboratório clínico os dados dos 478 cães com vD (por radioimunoensaio validado para cães) no período de julho de 2016 a junho de 2022. A vD foi subdividida em: abaixo, normal ou acima do valor de referência (109 a 425 nMol/L). Analisou-se a associação (Teste de Kruskal-Wallis) da vD com sexo e faixa etária; correlacionou-a (Spearman) com outras variáveis laboratoriais sanguíneas e comparou-a (Wilcoxon/Teste T) entre animais com e sem DR. Dos 478 cães, 20,5% estavam com vD abaixo (média 64,7 nMol/L; variação 7 a 108 nMol/L); 13,2% acima (902,9; 432-9611 nMol/L); e 66,3% normal (234,4; 109,0-422,0). Houve correlação ($p < 0,05$) positiva com concentração de hemoglobina ($\rho = 0,19$), contagem de hemácias (0,22), hematócrito (0,22), albumina (0,38), globulina (0,29), proteínas totais (0,48); e correlação negativa com creatinina (-0,20), magnésio (-0,30), PTH (-0,30), ALT (-0,28) e ureia (-0,22). Dos 113 cães com análise de creatinina sérica, 94 foram considerados sem DR pois a creatinina estava no intervalo de referência (0,5-1,5mg/dL) e 19 com DR (variação de creatinina de 1,51 a 5,96 mg/dL). Esses eram mais velhos (9,8 vs. 7,8 anos, $p = 0,01$) e tinham menor vD (144,2 vs. 273,4 nMol/L, $p < 0,01$) do que os animais sem doença renal. Não houve associação ($p > 0,05$) entre vD e sexo. A faixa etária de todos cães ($n = 478$) foi associada quanti- ($p = 0,0004$) e qualitativa ($p = 0,007$) com vD: animais idosos apresentaram menores valores de vD em comparação aos adultos, sem diferença com filhotes. Dentre os cães com mensuração de creatinina, não houve essa associação quanti- ($p > 0,06$) nem qualitativa ($p = 0,21$). Conclui-se que um terço dos cães têm alteração em vD, principalmente deficiência nos idosos. Os não doentes renais não apresentam associação com idade, mas os doentes renais precisam de maior atenção pois apresentam menor vD do que os não doentes.

INTRODUÇÃO

O caráter epidemiológico do status de vitamina D, por meio da concentração sérica de calcidiol, é importante para avaliar necessidade de mudanças na forma de fornecimento do nutriente, além de direcionar a divulgação de conceitos técnicos para os profissionais da nutrição animal, visto que estão mais frequentes casos de deficiência e intoxicação por esse nutriente (PARKER; RUDINSKY; CHEW, 2017; WEIDNER; VERBRUGGHE, 2017).

Além da dieta, mudanças na concentração sérica de vitamina D (vD) estão ligadas a doenças como renal (CORTADELLAS et al., 2010; GALLER et al., 2012; GERBER; HÄSSIG; REUSCH, 2003; PARKER et al., 2017), cardíaca (KRAUS et al., 2014), intestinal (MELLANBY et al., 2005; TITMARSH et al., 2015a, 2015b), infecciosa (RODRIGUEZ-CORTES et al., 2017; ROSA et al., 2013) e oncológica (GERBER; HAUSER; REUSCH, 2004; SELTING et al., 2016; WAKSHLAG et al., 2011) nas quais há redução da vD, e doenças nodulares como blastomicoses (O'BRIEN; MCMICHAEL; LE BOEDEC, 2018), que culminam em maior vD. No caso da doença renal, a vitamina D participa ativamente no controle da evolução da doença, visto que atua na prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário renal (DE BRITO GALVAO et al., 2013; PARKER et al., 2017).

Na medicina veterinária há poucos estudos epidemiológicos sobre status nutricional, sem informação a respeito da vD em cães brasileiros. Assim, os objetivos do estudo foram investigar o status de vD de cães brasileiros, testar associação com a idade e sexo dos animais, comparar vD entre aqueles com ou sem doença renal e correlacionar com outros achados laboratoriais.

MATERIAL E METODOS

Neste estudo foram selecionados os dados dos 478 cães brasileiros que mensuraram vD entre julho/2016 a junho/2022, na Universidade de Michigan, por radioimunoensaio. Foram elencados os dados de raça, sexo, idade, vD e o resultado dos exames sanguíneos (30 dias antes ou depois da vD): contagem de hemácias, concentração de hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média; concentração hemoglobina corpuscular média; concentração sérica de creatinina, ureia, cálcio total, cálcio iônico, magnésio, paratormônio (PTH), albumina, globulinas, colesterol e triglicérides; atividade sérica das enzimas alanina aminotransferase e fosfatase alcalina e pH.

Os animais foram analisados como todos cães (TC) e animais que possuíam mensuração da concentração sérica de creatinina (CREAT). Este grupo foi subdividido em cães com doença renal (DR, creatinina >1,5 mg/dL) e animais não doentes renais (NDR) (IRIS, 2023). A vD foi classificada em adequada, abaixo ou acima da referência (109 a 425 nMol/L). Nos grupos TC e CREAT foi aplicado o teste Teste de Kruskal-Wallis (*post hoc* teste de múltiplas comparações) para avaliar a associação entre vD com faixa etária e teste U de Mann-Whitney entre vD e sexo (macho ou fêmea). Para associação do status de vD com faixa etária (filhotes = <1 ano; adulto = 1 a 7 anos; e idosos = >7 anos) e o sexo utilizou-se o Teste Exato de Fisher. Entre DR e NDR foi realizada comparação da vD e dos outros exames, por meio dos testes Shapiro-Wilk, teste de Wilcoxon e teste T.

A correlação entre variáveis laboratoriais e vD foi testada pelo coeficiente de Spearman (ρ), no qual 0,00-0,19 significam correlação bem fraca, 0,20-0,39 fraca, 0,40-0,69 moderada, 0,70-0,90 forte e 0,90-1,0 muito forte.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1 está a vD distribuída entre os grupos de cães e o seu status.

Tabela 1 – Distribuição (%) da vitamina D sérica [média, nMol/L] *abaixo*, *normal* ou *acima* da referência (109 a 425nMol/L), entre todos os cães, cães não doentes renais e cães doentes renais.

Perfil	Todos	Abaixo	Normal	Acima	
Todos (n= 478)	100% [287,7]	20,5% [64,7]	66,3% [234,4]	13,2% [902,9]	
Sexo	Macho (n= 212)	100% [291,5]	19,8% [64,5]	67,9% [229,7]	12,3% [1000,0]
	Fêmea (n= 266)	100% [284,8]	21,1% [64,9]	65,0% [238,4]	13,9% [834,6]
Idade	Filhote (n= 13)	100% [286,3]	30,8% [53,4]	61,5% [263,7]	7,7% [1399,0]
	Adulto (n= 205)	100% [315,2]	13,2% [70,8]	71,7% [246,0]	15,1% [856,3]
	Idoso (n= 260)	100% [266,2]	25,8% [63,0]	62,3% [222,5]	11,9% [933,4]
Não doentes renais (n= 94)	100% [273,4]	19,1% [73,1]	67,0% [252,0]	13,8% [678,5]	
Sexo	Macho (n= 36)	100% [290,3]	11,1% [64,3]	77,8% [242,1]	11,1% [853,0]
	Fêmea (n= 58)	100% [268,3]	24,1% [75,6]	60,3% [259,9]	15,5% [600,9]
Idade	Filhote (n= 3)	100% [554,0]	33,3% [70,0]	33,3% [193,0]	33,3% [1399,0]
	Adulto (n= 43)	100% [311,0]	11,6% [89,2]	74,4% [276,5]	14,0% [680,0]
	Idoso (n= 48)	100% [228,7]	25,0% [66,6]	62,5% [227,9]	12,5% [556,8]
Doentes renais (n= 19)	100% [144,2]	42,1% [70,3]	52,6% [173,0]	5,3% [448,0]	
Sexo	Macho (n= 9)	100% [102,9]	44,4% [73,0]	55,6% [126,8]	0,0%
	Fêmea (n= 10)	100% [181,4]	40,0% [67,5]	50,0% [219,2]	10,0% [448,0]
	Filhote (n= 0)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Idade	Adulto (n= 6)	100% [193,5]	0,0%	100% [193,5]	0,0%
	Idoso (n= 13)	100% [121,5]	6,15% [70,3]	30,8% [142,3]	7,7% [448,0]

Dentre os animais deficientes (20,5%), a média de calcidiol foi de 64,7 nMol/L (mediana 70,0, variação de 7 a 108 nMol/L). Já para os animais com vD maiores que a referência (13,2%), a média foi de 902,9 nMol/L (561,0; 432 a 9611 nMol/L); enquanto os animais com vD adequada, a média foi 234,4 (221,0; 109,0 a 422,0).

Na tabela 2 pode-se observar os resultados das outras variáveis laboratoriais elencadas no estudo e sua correlação com vD, para o grupo TC.

Tabela 2 – Valores médios dos dados da idade e das variáveis laboratoriais do grupo de todos os cães (n=478), bem como a correlação com a concentração sérica de vitamina D.

Variável	Todos os animais (n =478)						Valor de p	Correlação (Spearman)
	Média	Med.	DP	N	Mín.	Máx.		
Idade (anos)	7,9	8,0	4,5	478	0,0	19,8	<0,01*	-0,18
Vit. D (nmol/L)	287,7	208,0	593,3	478	7,0	9611,0	-	1,0
Hem. (x10 ⁶ /mm ³)	6,8	7,0	1,2	123	2,9	9,3	<0,01	0,22
Hb (g/dL)	15,7	16,0	2,7	124	6,7	20,7	0,01	0,19
Hematócrito (%)	45,3	46,1	7,4	125	21,9	59,1	0,01	0,22
VCM (u3)	66,4	66,0	3,6	123	55,9	76,8	0,27	-0,01
HCM (pg)	23,4	23,1	3,9	123	19,8	63,9	0,77	-0,08
CHCM (g/dL)	34,6	34,8	1,7	123	22,1	39,8	0,16	0,00
PT plasmática (g/dL)	7,1	7,0	0,7	122	5,8	10,0	0,89	-0,12
Leuc. (mil/mm ³)	9,7	9,1	3,7	123	3,1	25,5	0,30	-0,05
Creat. (mg/dL)	1,2	1,0	1,0	113	0,4	6,0	0,03	-0,20
Ca total (mg/dL)	10,2	10,5	1,5	72	5,1	12,2	0,90	0,19
pH sanguíneo	7,6	7,6	0,2	93	7,1	8,1	0,37	-0,13
Fósforo (mg/dL)	4,6	4,2	1,3	104	2,0	9,4	0,06	-0,06
Mg (mg/dL)	3,9	2,1	12,3	51	0,0	89,9	0,02	-0,30
PTH (pmol/L)	10,7	2,0	27,7	79	0,0	156,5	0,02	-0,30
ALT (U/L)	127,8	61,5	231,5	70	20,0	1807,0	<0,01	-0,28
FA (U/L)	217,6	115,0	218,9	34	6,0	971,0	0,06	-0,18
PT sérica (g/dL)	6,0	6,1	0,9	30	2,7	7,5	0,02	0,48
Albumina (g/dL)	3,1	3,1	0,7	42	0,1	4,4	<0,01	0,38
Globulina (g/dL)	3,1	3,0	0,4	20	2,6	4,4	0,04	0,29
Colest. (mg/dL)	207,1	193,0	65,5	89	94,0	440,0	0,08	-0,16
Triglic. (mg/dL)	171,1	75,5	388,6	92	22,6	2838,0	0,37	0,06
Ca iônico (mMol/L)	1,3	1,3	0,2	69	0,5	2,1	0,20	-0,02
Ureia (mg/dL)	55,9	40,2	41,2	112	13,0	224,6	<0,01	-0,22

Legendas: ALT = alanina aminotransferase; Ca = cálcio; CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média; Colest. = colesterol; Creat. = creatinina; DP = desvio padrão; FA = fosfatase alcalina; Hb = hemoglobina; HCM = hemoglobina corpuscular média; Hem. = hemácias; Leuc. = leucócitos; Med. = mediana; Mg = magnésio, PT = proteínas totais; PTH = paratormônio; Triglic. = triglicerídeos; VCM = volume corpuscular médio; Vit. D = vitamina D (calcidiol). Valores de p referentes a correlação entre concentração de vitamina D e outras variáveis, *exceto para a idade, que valor de p foi obtido pelo teste de Kruskal-Wallis*.

Estudo anterior focado em animais com enteropatia crônica já mostrou correlação positiva entre vD e albuminemia (GOW et al., 2011), o que pode estar relacionado com a melhor função hepática na síntese de albumina e hidroxilação da colecalciferol em calcidiol. Da mesma forma, a correlação negativa com ALT

pode estar relacionada com maior ocorrência de lesão hepática e possível menor síntese de calcidiol. A correlação negativa com magnésio é de difícil explicação visto que há relação entre vitamina D e absorção desse nutriente (POINTILLART; DENIS; COLIN, 1995). A correlação negativa entre vD sérica e PTH pode estar associada com mudança na absorção de cálcio nas doenças intestinais, que resultam em aumento de PTH (GOW et al., 2011), apesar de não ter ocorrido correlação entre calcemia e vD. Assim, pode-se questionar se isso não teria maior relação com o fato de na doença renal a concentração de creatinina, ureia, fósforo e PTH, que apresentaram correlação significativa com vD, estarem em maiores concentrações em cães com doença renal crônica (GERBER; HÄSSIG; REUSCH, 2003). Estudos anteriores mostram que animais com doença renal, tanto aguda como crônica, apresentam menores vD (GERBER; HÄSSIG; REUSCH, 2003). Esse achado foi comprovado pela primeira vez em estudo brasileiro, em os animais com doença renal (creatinina >1,5 mg/dL) também apresentam menor vD do que os animais não doentes renais (tabela 3), com 40,3% com valores abaixo da referência (tabela 1). Nessa análise dos animais do grupo CREAT, foram inclusos 113 cães: 94 em que se descartou a ocorrência de doença renal e 19 cães foram considerados doentes renais pela creatinina estar >1,5 mg/dL (Tabela 3).

Em relação ao sexo a distribuição de machos e fêmeas de todos os animais não apresentou associação ($p>0,05$) com vD estar abaixo, adequada ou acima dos valores de referência tanto na análise quantitativa como qualitativa quando se considerou todos os animais, animais do grupo CREAT e grupo NDR.

Já para distribuição de faixa etária houve associação quantitativa ($p=0,0004$) e qualitativa ($p=0,007$) com a concentração de calcidiol, sendo que animais idosos apresentaram distribuição com menores valores de vD em comparação aos adultos, sem diferença em relação aos filhotes. Quando a avaliação foi feita entre os cães do grupo CREAT o resultado se repetiu ($p=0,007$; Figura 1A). Por sua vez, quando se considera os dados que excluem os animais com doença renal, ou seja, grupo NDR, apesar de numericamente parecer haver tendência ($p=0,06$; Figura 1B), não houve associação quantitativa nem qualitativa ($p = 0,21$) entre a concentração de vitamina sérica e a faixa etária dos cães. Tais achados demonstram que a doença renal, que ocorre principalmente em animais idosos – dado confirmado pelo fato de o grupo DR ser mais velho que o grupo NDR (tabela 3) – parece ser mais associada com a concentração do calcidiol do que a idade dos animais.

Tabela 3 – Valores médios de média, mediana, desvio padrão, mínimos e máximos da idade e das variáveis laboratoriais do grupo dos cães não doentes renais e grupo doentes renais.

Variável	Não doentes renais (n = 94)						Doentes renais (n = 19)						Valor de p
	Média	Med.	DP	n	Mín.	Máx.	Média	Med.	DP	N	Mín.	Máx.	
Idade (anos)	7,8	7,2	4,6	94	0,3	18,0	9,8	11	4,8	19	1,8	16,4	0,01*
Vit. D (nmol/L)	273,4	243,5	225,8	94	10,0	1399,0	144,2	114	102,5	19	29,0	448,0	<0,01*
Hem. (x10 ⁶ /mm ³)	7,1	7,1	1,1	82	3,0	9,3	5,8	5,92	1,3	16	2,9	8,2	<0,01*
Hb (g/dL)	16,2	16,1	2,5	82	6,7	20,5	13,6	13,9	3,1	17	6,9	19,1	<0,01*
Hematócrito (%)	46,7	46,5	6,7	82	23,0	59,1	39,6	40,05	8,2	18	21,9	54,3	<0,01*
VCM (u3)	66,0	65,9	3,4	82	55,9	76,3	68,0	67,2	4,3	17	62,7	76,8	0,09#
HCM (pg)	23,4	23,0	4,7	82	19,8	63,9	23,5	23,4	1,4	17	20,9	26,0	0,14*
CHCM (g/dL)	34,5	34,8	1,9	82	22,1	39,8	34,6	34,8	1,2	17	31,5	37,3	0,74*
PT (g/dL)	7,1	7,0	0,7	82	6,0	10,0	7,2	7,2	0,7	17	5,8	8,2	0,15*
Leuc. (mil/mm ³)	10,1	9,1	3,9	82	4,3	25,5	8,8	8,5	2,7	17	3,7	14,3	0,27*
Creat. (mg/dL)	0,9	0,9	0,3	94	0,4	1,4	3,0	2,57	1,4	19	1,51	5,96	<0,01*
Ca total (mg/dL)	10,3	10,4	0,7	25	8,4	11,2	10,6	11,3	1,9	9	5,7	12,1	0,02*
pH sanguíneo	7,7	7,7	0,2	34	7,4	8,0	7,6	7,55	0,2	8	7,3	7,8	0,12#
Fósforo (mg/dL)	4,4	4,1	1,1	45	3,2	9,3	5,8	5,72	1,6	12	3,4	9,4	<0,01*
Mg (mg/dL)	2,1	2,2	0,5	14	0,8	2,7	3,6	2,36	2,4	3	2,0	6,3	0,49*
PTH (pmol/L)	7,1	1,5	14,2	7	0,5	39,1	38,9	9,9	66,2	5	2,2	156,5	0,06*
ALT (U/L)	111,3	60,0	245,7	52	24,0	1807,0	212,8	131	181,9	6	46,0	446,0	0,03*
FA (U/L)	210,7	104,5	217,6	26	28,0	971,0	316,5	208	288,3	4	115,0	735,0	0,20*
PT sérica (g/dL)	6,2	6,2	0,6	20	5,2	7,5	6,2	6,16	-	1	6,2	6,2	-
Albumina (g/dL)	3,1	3,1	0,4	22	2,2	4,4	3,2	3,2	0,5	5	2,7	3,9	0,72#
Globulina (g/dL)	3,2	3,0	0,4	13	2,8	4,4	3,4	3,44	-	1	3,4	3,4	-
Colest. (mg/dL)	198,3	193,0	59,3	53	94,0	364,0	253,9	256	84,5	7	137,0	379,0	0,13#
Triglic. (mg/dL)	133,6	67,8	316,2	54	35,9	2357,0	62,8	52,8	24,9	6	42,7	106,0	0,32*
Ca _{iônico} (mMol/L)	1,2	1,2	0,1	24	1,1	1,5	1,3	1,27	0,1	7	1,1	1,4	0,44*
Ureia (mg/dL)	40,5	37,7	13,6	85	13,0	79,4	135,5	133,1	44,9	18	69,6	224,6	<0,01*

Legendas: ALT = alanina aminotransferase; Ca = cálcio; CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média; Colest. = colesterol; Creat. = creatinina; DP = desvio padrão; FA = fosfatase alcalina; Hb = hemoglobina; HCM = hemoglobina corpuscular média; Hem. = hemácias; Leuc. = leucócitos; Med. = mediana; Mg = magnésio, PT = proteínas totais; PTH = paratormônio; Triglic. = triglicerídeos; VCM = volume corpuscular médio; Vit. D = vitamina D (calcidiol). - = valor não realizado pelo baixo n. Valores de p referentes a comparação de médias na mesma linha entre grupo sem vs. com doença renal, definidos pelo teste de Wilcoxon* ou teste T#.

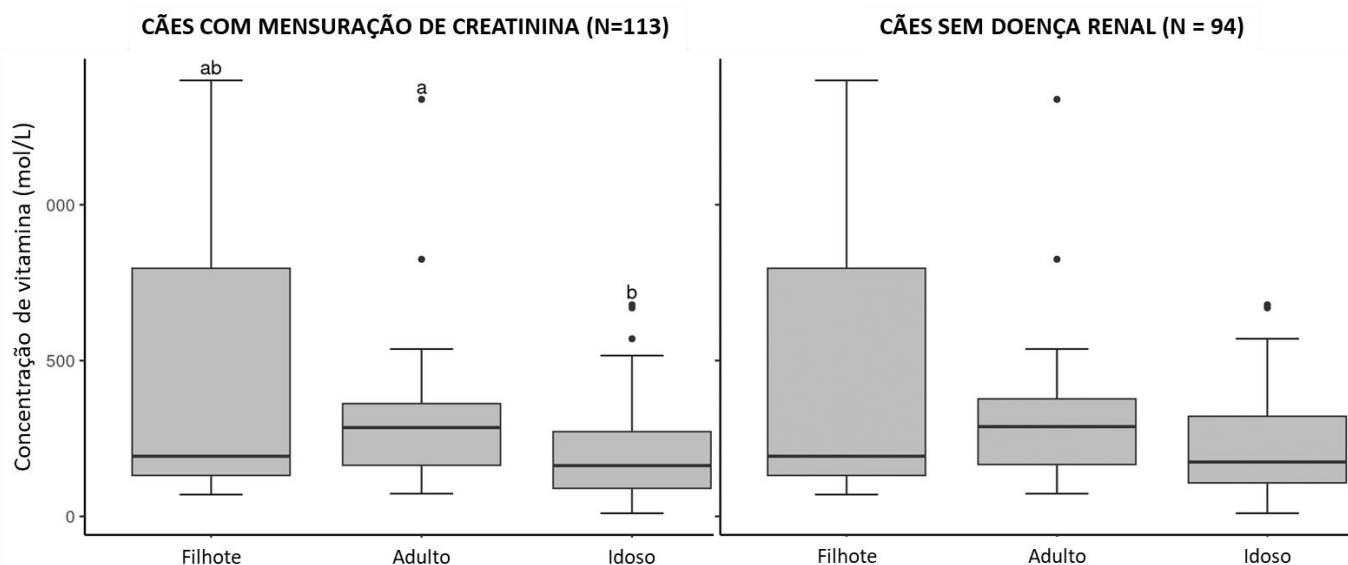


Figura 1 – Distribuição da concentração de vitamina D (calcidiol) de acordo com a faixa etária (filhotes, <1 ano; adultos, entre 1 a 7 anos; idosos, >7 anos). Letras (a,b) diferentes mostram diferença pelo teste Kruskal-Wallis (post hoc teste de múltiplas comparações). A) Dos 113 cães que apresentavam mensuração da concentração sérica de creatinina (p = 0,007). B) Dos 94 cães com mensuração da concentração sérica de creatinina dentro do intervalo de referência (p = 0,06).

No estudo aqui realizado, o objetivo foi observar qual a frequência de alteração de vD nos cães. O ideal seria ter a informação relacionada às doenças e a alimentação dos animais. Entretanto, por se tratar exclusivamente de laboratório clínico independente, não houve acesso ao prontuário dos animais, o que limitou a possibilidade de definição do diagnóstico dos mesmos. Isso também impediu a definição da dieta dos cães. Aventou-se entrar em contato com responsáveis pelos animais para obtenção de dados dietéticos, porém a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (BRASIL, 2019) impede. Em estudo americano que avaliou dados epidemiológicos da vD canina, devido a ampla variação de alimentos comerciais, caseiros e suplementos utilizados, os autores não conseguiram identificar a relação dietética com vD (SHARP; SELTING; RINGOLD, 2015). Naquele estudo foi observado que os cães da raça Golden Retriever apresentaram menor vD comparados a cães Pastores Alemães e Brancos. No estudo em questão não foram analisados dados raciais devido ampla distribuição entre 43 raças. Sharp et al. (2015) mostraram que cães machos não castrados tiveram maior vD do que as fêmeas não castradas, assim como os machos não castrados tiveram maior vD que os castrados e, entre machos e fêmeas castradas não houve diferença. Nos dados brasileiros não foi possível considerar o fato da castração, devido à ausência dessa informação.

O interessante é que para essa análise epidemiológica sejam realizados estudos prospectivos, com padronização dos animais e dieta, entretanto o custo da mensuração da vD é fator limitante, já que é realizado fora do Brasil devido à ausência de validação analítica publicada por laboratórios nacionais e sabe-se que essa técnica é de difícil execução (CARTER et al., 2018).

CONCLUSÃO

Um terço dos cães apresentou alteração do status de vD, sendo um quinto do total com hipovitaminose. A idade apresentou associação com vD, sendo os animais mais velhos com menor concentração. Os animais doentes renais tiveram menor vD do que os não doentes renais, os quais não tiveram associação entre idade e concentração do nutriente. A vD esteve correlacionada positivamente com concentração de hemoglobina, contagem de hemácias, hematócrito, albumina, globulina, proteínas totais; e negativamente com creatinina, magnésio, PTH, ALT e ureia.

REFERENCIAS

BRASIL. Lei 13.853 de 8 de julho de 2019. . 2019.

CARTER, G. D. et al. Hydroxyvitamin D assays: An historical perspective from DEQAS. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 177, p. 30–35, 2018.

CORTADELLAS, O. et al. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 24, n. 1, p. 73–9, jan. 2010.

DE BRITO GALVAO, J. F. et al. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. **Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)**, v. 23, n. 2, p. 134–62, 2013.

GALLER, A. et al. Blood vitamin levels in dogs with chronic kidney disease. **Veterinary Journal**, v. 192, n. 2, p. 226–231, 2012.

GERBER, B.; HÄSSIG, M.; REUSCH, C. E. Serum concentrations of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 9, p. 1161–1166, 2003.

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.

KRAUS, M. S. et al. Relation of Vitamin D status to congestive heart failure and cardiovascular events in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 1, p. 109–115, 2014.

MELLANBY, R. J. et al. Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, n. 7, p. 345–351, 2005.

O'BRIEN, M. A.; MCMICHAEL, M. A.; LE BOEDEC, K. 25-Hydroxyvitamin D concentrations in dogs with naturally acquired blastomycosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 5, p. 1684–1691, 2018.

PARKER, V. J. et al. Association of Vitamin D Metabolites with Parathyroid Hormone, Fibroblast Growth Factor-23, Calcium, and Phosphorus in Dogs with Various Stages of Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 791–798, 2017.

PARKER, V. J.; RUDINSKY, A. J.; CHEW, D. J. Vitamin D Metabolism and Hormonal Influences Vitamin D metabolism in canine and feline medicine Vitamin D Roles. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 250, n. 11, 2017.

POINTILLART, A.; DENIS, I.; COLIN, C. Effects of dietary vitamin D on magnesium absorption and bone mineral contents in pigs on normal magnesium intakes. **Magnesium research : official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium**, v. 8, n. 1, p. 19–26, 1995.

RODRIGUEZ-CORTES, A. et al. Canine leishmaniasis progression is associated with Vitamin D deficiency. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.

ROSA, C. T. et al. Hypovitaminosis D in dogs with spirocercosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 5, p. 1159–1164, 2013.

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, C. R.; SELTING, K. A.; RINGOLD, R. The effect of diet on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs Veterinary Research. **BMC Research Notes**, v. 8, n. 1, p. 442, 2015.

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, 2015a.

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. 1–13, 2015b.

WAKSHLAG, J. 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.; VERBRUGGHE, A. Current knowledge of vitamin D in dogs. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 18, p. 3850–3859, 2017.