

Vitamina D₃ e seus metabólitos na alimentação de aves e suínos

Desempenho, nutrientes, imunidade, aves, suínos.

Jessica Mansur Siqueira Crusoé

Doutora em Zootecnia – Universidade Federal de Viçosa – UFV. E-mail: jessicasiq@gmail.com

RESUMO

A eficiência produtiva na criação de aves e suínos depende de uma série de fatores, dentre eles, a nutrição é um dos pontos mais importantes, porque interfere nos resultados obtidos. Avanços no melhoramento genético tiveram uma grande influência na melhora do desempenho dos animais, mas isso também acarretou em mudanças nas exigências nutricionais e alterações no metabolismo. É fundamental ter atenção ao uso de vitaminas para aves e suínos para poder alcançar melhores resultados. A vitamina D₃ está envolvida no metabolismo ósseo, nas atividades do intestino e sistema imune dos animais. Diante do exposto, são destacados na presente revisão os efeitos da suplementação de vitamina D₃ e seus metabólitos na alimentação de aves e suínos.

Palavras-chave: desempenho, nutrientes, imunidade, aves, suínos.



Nutri·Time

Revista Eletrônica

Vol. 20, Nº 05, set/out de 2023

ISSN: 1983-9006

www.nutritime.com.br

A Nutritime Revista Eletrônica é uma publicação bimestral da Nutritime Ltda. Com o objetivo de divulgar revisões de literatura, artigos técnicos e científicos bem como resultados de pesquisa nas áreas de Ciência Animal, através do endereço eletrônico: <http://www.nutritime.com.br>. Todo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

VITAMIN D₃ AND ITS METABOLITES IN POULTRY AND SWINE FEEDS

ABSTRACT

Productive efficiency in poultry and swine depends on a series of factors, among which nutrition is one of the most important points, as it interferes with our results. Advances in genetic improvement have influence on improving animal performance, but this has also led to changes in nutritional requirements and changes in metabolism. The use of vitamins for poultry and swine is important to reach better results. Vitamin D₃ is involved in bone metabolism, intestinal activities and the immune system of animals. This review highlights the effects of vitamin D₃ supplementation and its metabolites in poultry and swine feed.

Keyword: performance, nutrients, immunity, poultry, swine.

INTRODUÇÃO

Na avicultura e suinocultura, ao longo das décadas vêm-se desenvolvendo linhas de pesquisas no campo da nutrição visando acompanhar os avanços do melhoramento genético, aumentar a produtividade do rebanho e gerar um produto de qualidade. O crescimento da população mundial, bem como aspectos relacionados a questões financeiras, justifica o aumento crescente da demanda de proteína de origem animal em todo o mundo.

Nesse cenário encontramos a carne suína no topo do ranking do consumo de carnes no mundo. Esse padrão segue uma propensão de crescimento ao longo dos anos e em 2022 a produção de carnes foi favorável, com um aumento de 11% se comparado ao ano anterior. O Brasil ocupa posição de destaque no mercado mundial, sendo atualmente o quarto maior produtor e o quarto maior exportador (ABPA 2023) da carne suína.

A avicultura de corte brasileira destaca-se no mercado internacional ocupando desde 2004 o terceiro lugar na produção e a liderança na exportação mundial de carne de frango. Distúrbios ósseos e locomotores, como a claudicação, parecem estar relacionada ao desenvolvimento de linhagens de frangos de corte de crescimento rápido que possibilitaram aumento no peso final e redução no tempo de abate das aves, suprimindo a demanda de produção e aumentando a rentabilidade dos avicultores. Dentre os distúrbios ósseos que acometem frangos de corte de linhagens atuais, está a síndrome do osso negro, conhecida mundialmente como "black bone syndrome". Esta síndrome afeta aproximadamente 30% das coxas e sobrecoxas (DUTCH STATE MINES, 2008) e é caracterizada pelo escurecimento da carne adjacente ao osso devido ao extravasamento de sangue da medula óssea. Acredita-se que a ocorrência de síndrome do osso está relacionada à qualidade do osso, que pode ser avaliada por características como composição mineral óssea, resistência do osso à quebra e porcentagem de cinzas. Estas características de qualidade óssea podem ser influenciadas pelo sexo, linhagem e por nutrientes como a vitamina D.

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que pode ser encontrada na forma de ergocalciferol (vitamina D₂) ou de colecalciferol (vitamina D₃). A estrutura química entre estas duas formas da vitamina D diferem apenas quanto ao tamanho das cadeias e são formadas no organismo animal mediante ação da radiação ultravioleta sobre os esteróides, ergosteróis e 7-dehidrocolesterol (BARROS, 2010), ou são fornecidas na dieta.

Após absorção, a vitamina D₃ é transportada para o fígado onde é hidroxilada, resultando na formação de 25-hidroxicolecalciferol (25(OH) D₃) (SOARES et al., 1995), principal forma circulante no sangue, sendo, portanto, utilizada como marcador do status de vitamina D dos animais (ARNOLD et al., 2015), e importante indicador do metabolismo mineral de aves e suínos. Para se tornar ativa essa molécula necessita de mais uma hidroxilação, a qual ocorre nos rins, originando assim a forma hormonal metabolicamente ativa, o 1,25-dihidroxicalciferol (1,25(OH)2D₃).

Tendo em vista que tanto na avicultura, quanto na suinocultura os animais são criados confinados, ficando, portanto, privados da luz solar sobre a pele, a vitamina D deixa de ser produzida pela epiderme mediante exposição ao sol, de modo que toda a necessidade deve ser provida pela alimentação. Quando a suplementação é feita por meio da vitamina D na forma inativa, a mesma depende da integridade da função hepática para ser ativada e, uma forma de evitar esta dependência, é a suplementação da forma ativada, o 25(OH)D₃.

Com os avanços o melhoramento genético para desempenho de aves e suínos, pode ter prejudicado o sistema imunológico dos animais (CHEEMA et al., 2003). Dessa forma, a suplementação de nutrientes adequado na ração, principalmente aqueles com ação imunomoduladora, como a vitamina D e seus metabólitos, é uma forma de melhorar o desempenho desses animais por meio de prevenção de problemas imunológicos bem como a integridade intestinal.

A vitamina D tem participação importante no metabolismo ósseo, e é diretamente responsável pelo crescimento esquelético que dá suporte para

que os suínos e aves possam obter o seu máximo desempenho produtivo. A má-formação óssea é um dos fatores que dificultam a ingestão de alimento, prejudicando o ganho de peso destes animais.

Tem-se demonstrado que os leitões recém-desmamados possuem concentrações 25(OH)D₃ e 1,25(OH)₂D₃ menores do que aquelas preconizadas para o adequado desenvolvimento ósseo (FLOHR et al., 2012). Sabe-se que o 1,25(OH)₂D₃ é o metabólito mais potente que controla a absorção de cálcio e fósforo no intestino (LIPS, 2006). Assim, rações contendo níveis sub-ótimos de vitamina D₃ podem gerar alterações metabólicas e retardar o crescimento ósseo de leitões no período pós-desmame.

Ainda a descoberta de receptores de vitamina D (VDR) em células imunes (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B e T) indica que existe uma relação entre os níveis séricos de 1,25(OH)₂D₃ e a resposta imune inata e adquirida dos animais (BAEKE et al., 2010). Como observado por Hewison (2012), as células imunológicas expressam enzimas que convertem 25(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃. Portanto, os níveis dietéticos de vitamina D podem influenciar a resposta imune dos animais.

Logo, tem-se a demanda por alternativas para a suplementação de vitamina D₃, o que propiciaria um melhor desenvolvimento ósseo aliado a uma resposta imune mais equilibrada. Isto acarretaria em uma melhora no desempenho dos animais no sistema de produção.

FUNÇÕES METABÓLICAS DA VITAMINA D₃ NO ORGANISMO ANIMAL

A vitamina D₃, por controlar o metabolismo do cálcio e do fósforo no organismo, influencia na mineralização óssea, tendo assim papel importante no desenvolvimento do esqueleto. A sua deficiência induz ao raquitismo e a outras desordens ósseas, como a osteomalácia e osteocondrose (FLOHR et al., 2013). Em estudos conduzidos com suínos, esses mesmos autores verificaram que a suplementação de 25(OH)D₃ garantiu a homeostase do cálcio e fósforo e adequado desenvolvimento ósseo dos animais.

A influência da suplementação de vitamina D₃ sobre o desenvolvimento de osteocondrose em suínos castrados, de 6 a 110 kg de peso corporal, foi avaliada por Sugiyama et al. (2013). Os autores verificaram uma redução na incidência de lesões osteocondróticas quando os animais receberam 50 µg de 25(OH)D₃/kg de ração.

Outra importante função associada à vitamina D é o seu efeito positivo sobre integridade da mucosa intestinal. Chou et al. (2009) estudaram o efeito da suplementação de 25(OH)D₃ sobre a morfologia do intestino delgado e resposta imune em frangos de corte. Duas rações experimentais foram utilizadas e o nível de vitamina D₃ avaliado foi de 3000 UI/kg de ração. A relação entre a altura de vilosidade e a profundidade de cripta foi maior no duodeno e no jejuno das aves alimentadas com 25(OH)D₃ aos 14, 21 e 28 dias de idade. Ainda se observou um aumento deste parâmetro no íleo, dos 14 aos 35 dias de idade. Em um segundo experimento, realizado a partir inoculação de *Salmonella spp.* em aves recebendo as dietas descritas anteriormente, foi verificado uma tendência para o aumento de anticorpos circulantes nas aves alimentadas com rações contendo 25(OH)D₃, aos 21 dias e idade.

Ainda se tem relacionado à concentração dietética de vitamina D₃ com a qualidade da carne, devido sua relação com o cálcio, que por sua vez atua na atividade várias enzimas proteolíticas no período *post mortem*. Por exemplo, Swanek et al. (1999), ao avaliarem a influência da suplementação de vitamina D₃ sobre a maciez de músculos *Longissimus dorsi* em gado de corte, observaram que os animais alimentados com rações contendo vitamina D₃ apresentaram uma carne mais macia. Os pesquisadores concluíram que a vitamina D₃ pode ter alterado a atividade das calpaínas, favorecendo assim a proteólise muscular.

O fluxo de cálcio plasmático através da placenta aumenta drasticamente durante o último trimestre de gestação em mamíferos. Em ratos em gestação, 1,25(OH)₂D₃ é um fator crítico para a manutenção dos níveis plasmáticos de cálcio no sangue materno, sendo este transportado ao feto para o desenvolvimento do tecido ósseo. Ainda com a des-

coberta de receptores para a vitamina D₃ no tecido muscular e mioblastos em ratos, tem-se o indicativo que pode existir uma relação entre os níveis de 1,25(OH)₂D₃ no sangue materno e o desenvolvimento do tecido muscular esquelético no feto. De fato, Hines et al. (2013) observaram que a suplementação com 25(OH)D₃ nas rações fornecidas a matrizes suínas em gestação favoreceu a hiperplasia muscular fetal.

FRITTS & WALDROUP (2003) afirmaram que o 25(OH)D₃ participa mais efetivamente que a vitamina D₃ na absorção intestinal do cálcio dessa forma, estes autores relataram, com base no ganho de peso de frangos de corte que o metabólito 25(OH)D₃ foi mais efetivo que a vitamina D₃. Em contrapartida, GOMEZ-VERDUZCO et al., (2013) verificaram que o metabólito ativo 25(OH)D₃ manteve o desempenho normal das aves, independente da ração ter sido ou não suplementadas com vitamina D₃.

Ainda com relação aos efeitos positivos do 25(OH)D₃ no metabolismo de cálcio e fósforo, SUGIYAMA et al. (2013) verificaram que a adição de 25(OH)D₃ na ração de suínos resultou em aumento na síntese endógena de 1,25(OH)₂D₃ que reconhecidamente age favorecendo a absorção de cálcio e fósforo no intestino bem como a reabsorção de cálcio e fósforo nos rins.

GARCIA et al. (2013) avaliaram a influência de diferentes fontes de vitamina D₃ sobre o desempenho e parâmetros de qualidade da carne em frangos de corte de 1 a 42 dias de idade. Foi verificado que a utilização do metabólito 1α(OH)D₃ promoveu menor ganho de peso e pior conversão alimentar em relação às fontes: D₃, 25(OH)D₃ e 1,25(OH)₂D₃. A luminosidade (L*) da carne de peito aos 15 minutos *post mortem* foi maior nas aves alimentadas com 1,25(OH)₂D₃ do que àquelas alimentadas com vitamina D₃. A intensidade do índice de vermelho (a*) aos 15 minutos *post mortem* foi superior para 25(OH)D₃ em relação à vitamina D₃.

Além das estabelecidas ações da vitamina D₃ na regulação das concentrações de cálcio e fósforo no sangue, atualmente se reconhece também seus efeitos fisiológicos sobre vários tipos de células, incluindo entre outras as do sistema imune.

ABSORÇÃO E CONTROLE HORMONAL DA VITAMINA D₃

A vitamina D₃ é absorvida no trato intestinal, principalmente no íleo, em associação com gorduras, necessitando, portanto, da presença de sais biliares para sua absorção. Em mamíferos, esta vitamina é absorvida juntamente com outros lipídeos via quilomícrons no sistema linfático. Já em peixes e aves a absorção é realizada através do sistema porta-hepático.

No fígado, a vitamina D é convertida em 25(OH)D₃ pela 25-hidroxilação catalisada pela enzima D-25 hidroxilase (CYP2R1). O 25(OH)D₃ é a forma predominante na circulação, sendo posteriormente transportado no sangue por proteínas ligantes de vitamina D (DBP) até os rins, para sofrer a 1-hidroxilação, catalisada pela enzima 25OHD-1α-hidrolase (CYP27B1), produzindo-se o 1,25(OH)₂D₃, que é a forma biologicamente ativa no organismo animal e este composto é levado pelo sangue para os tecidos-avos, como intestino delgado e ossos. (CHRISTAKOS et al., 2009).

O fator de crescimento de fibroblasto 23 (FBF-23) inibe a expressão de co-transportadores de sódio e fosfato nas células renais tubulares proximais. Ainda o FBF-23 suprime a produção de 1,25(OH)₂D₃, através da inibição da enzima CYP27B1, ocasionada pela ativação da enzima vitamina D-24 hidrolase (CYP24A1) (JONES et al., 2008). Esta catalisa a reação que converte 1,25(OH)₂D₃ a ácido calcitróico, um catabólito biliar da vitamina D₃.

Os baixos níveis séricos de cálcio e fósforo agem aumentando a liberação do hormônio da paratireoide (PTH), que por vez estimula a CYP27B1 nos rins, favorecendo assim a produção da forma ativa da vitamina (BAEKE et al., 2010). Uma das ações da vitamina D₃ é estimular a expressão de uma proteína ligadora de cálcio (calbindina) nos enterócitos, aumentando assim a captação deste nutriente nas rações.

SOARES et al. (1995) citam que o 25(OH)D₃ é duas vezes mais potente que o colecalciferol, normalmente utilizado como fonte de vitamina D₃ em nutrição animal. Segundo este pesquisador, o 25(OH)D₃

maximiza a concentração de cálcio e fósforo no osso, não influenciando assim a incidência e a severidade de discondroplasia tibial. Ainda foi relatado que o 25(OH)D₃ é o metabólito com maior potencial de uso em substituição à vitamina D₃, visto que a forma propriamente ativa produzida industrialmente, o 1,25(OH)₂D₃, apresenta efeito tóxicos com pequenas doses de inclusão.

Sobre a toxidez do 25(OH)D₃, YARGER et al. (1995), verificaram que a concentração plasmática desse metabólito aumenta rapidamente em detrimento a outros tecidos (pele, peito e ossos). Problemas relacionados à calcificação renal ocorrem quando a suplementação na ração é 10 vezes superior à exigência nutricional (cerca de 690 µg ou 27.600 UI/kg de ração). Os autores concluem que o 25(OH)D₃ é de 5 a 10 vezes mais tóxico que a vitamina D₃.

RELAÇÕES ENTRE A VITAMINA D₃ E IMUNIDADE

Com a descoberta de receptores para a 1,25(OH)₂D₃ em células imunes, como linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, tem-se desenvolvido vários estudos com o intuito de avaliar a relação entre imunidade e níveis teciduais e séricos de vitamina D₃ (BAEKE et al., 2010). Diversos efeitos imunomoduladores desta vitamina foram descritos em humanos, estabelecendo-se a relação entre a deficiência vitamínica e doenças autoimunes, como esclerose múltipla, diabetes tipo I e doença de Crohn (HEWISON, 2012). Os linfócitos B e T podem metabolizar 25(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃. Por outro lado, as células dendríticas e os macrófagos podem realizar as etapas de 1-25 e 25-hidroilação da vitamina D₃ (MORA et al., 2008).

Estudos *in vitro* demonstraram que a vitamina D exerce um efeito inibitório sobre a imunidade adaptativa. Foram observados efeitos depressores sobre a proliferação de células T (LEMIRE et al., 1984) e expressão de interleucina-2 (IL-2) e interferon gamma (IFN-γ) (MORA et al., 2008). Correale et al. (2009) também observaram ação anti-inflamatória da vitamina D₃ sobre pacientes com esclerose múltipla. Todavia Konowalchuk et al. (2013) relataram um aumento na concentração plasmática de leucócitos no plasma de leitões suplementados com 25(OH)D₃, no período pós-desmame e demonstraram uma modulação positiva da

vitamina D₃ sobre a viabilidade e capacidade fagocítica dos leucócitos do trato respiratório dos animais. Esses mesmos autores comprovaram que a vitamina D₃ tem uma positiva ação imuno estimulatória, e que o metabólito 25(OH)D₃ foi mais efetivo, em leitões pós-desmame.

Alguns estudos, como os de Chou et al. (2009) e Khan et al. (2004), comprovaram que a vitamina D₃ pode modular resposta imune de frangos de corte. Mais recentemente, Gomez-Verduzco et al. (2013) constataram que o 25(OH)D₃ foi mais efetivo que a vitamina D₃ em estimular as células T dos frangos.

Considerando que a interleucina 10 (IL-10) tem reconhecida ação anti-inflamatória (DILLOW et al., 2014), o aumento da sua expressão devida a suplementação da 25(OH)D₃ pode favorecer a saúde do animal, bem como as estruturas ósseas dos suínos por promover aumento da absorção de cálcio e fósforo no intestino (SUGIYAMA et al., 2013). Segundo estes mesmos autores, citocinas com ação anti-inflamatória pode favorecer a estrutura óssea de suínos por contrapor a ação das pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), que promovem destruição da cartilagem. Já os efeitos positivos da IL-10 na saúde animal, ficou evidenciado no estudo em que KUHM et al. (1993) utilizando-se camundongos mutantes que não expressavam IL-10, apresentavam espontaneamente inflamação do intestino. Com os resultados, pode-se também deduzir que a redução do nível de cálcio na ração acima de 16% pode comprometer os efeitos positivos do 25(OH)D₃ na expressão da IL-10.

Dados de OOI et al. (2014) confirmaram que a produção local do 1,25(OH)₂D₃ por células do sistema imune (Células TCD8⁺), a partir do 25(OH)D₃, age modulando a resposta imune, atenuando-a após ativação por antígenos. Neste mesmo sentido, FLOHR et al. (2014) relataram que suplementação do 25(OH)D₃ na ração pode proporcionar benefícios extras se os suínos estiverem sob maior desafio imunológico.

CONCLUSÃO

A utilização da vitamina D₃ e seus metabólitos é uma realidade na avicultura e suinocultura, principalmente no intuito de melhorar o desempenho, sistema imune

e qualidade óssea desses animais de forma que a administração desses metabólitos ocorra de maneira “on top”, ou seja, além da exigência de vitamina D3 para as funções basais já contida nos suplementos mineral e vitamínicos utilizados.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL (ABPA) - **Cenário – Carnes**, 2023.
- BAEKE, F.; TAKIISHI, T.; KORF, H.; GYSEMANS, C.; MATHIEU, C. Vitamin D: modulator of the immune system. **Current Opinion in Pharmacology**, v.10, p.482-496, 2010.
- BARROS, R. **Efeito da vitamina D ativada no desempenho zootécnico e qualidade óssea de suínos**. Dissertação de Mestrado em Zootecnia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR. 57p, 2010.
- CHOU, S. H.; CHUNG, T. K.; YU, B. Effects of supplemental 25-hydroxycholecalciferol on growth performance, small intestinal morphology, and immune response of broiler chickens. **Poultry Science**, v.88, p.2333-2341, 2009.
- CHRISTAKOS, S.; ALIJABE, D. V.; DHAWAN, P.; FECHNER, A. J.; MADY, L. J. Vitamin D: metabolism. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.39, p.243-253, 2009.
- CORREALE, J.; YSRRAELIT, M. C.; GAITÀN, M. I. Immunomodulatory aspects of vitamin D in multiple sclerosis. **Revista Neurologica Argentina**, v.2, p.82-94, 2009.
- DUTCH STATE MINES. **Nutritional products**. 2008.
- FLOHR, J.R.; TOKACH, M.D.; DRITZ, S.S.; DEROUCHÉY, J. M.; GOODBAND, R. D.; NELSSSEN, J. L.; HENRY, S. C.; TOKACH, L. M.; POTTER, M. L.; GOFF, J. P.; KOSZEWKI, N. J.; HORST, R. L.; HANSEN, E. L.; FRUGE, E. D. The effects of orally supplemented vitamin D3 on serum 25(OH)D3 concentrations and growth of pre-weaning and nursery pigs. **Nursery Nutrition and Management**, 2013.
- FRITTS, C.A; WALDROUP, P.W. Effect of source and level of vitamin D on live performance and bone development in growing broilers. **The Journal of Applied Poultry Research**, v.12, p.45-52, 2003.
- GARCIA, A. F. Q. M.; MURAKAMI, A. E.; DUARTE, C. R. A.; ROJAS, I. C. O.; PICOLI, K. P.; PUZOTTI, M. M. Use of vitamin D3 and its metabolites in broiler chicken feed on performance, bone parameters and meat quality. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, v.26, p.408-415, 2013.
- GOMEZ-VERDUZCO, G.; MOLARES-LÓPEZ, R.; AVILA-GOZÁLEZ, E. Use of 25-hydroxycholecalciferol in diets of Broiler Chickens: Effects on Growth Performance, Immunity and Bone Calcification. **Japan Poultry Science**, v.50, p.60-64, 2013.
- HEWISON, M. Vitamin D and immune function: from pregnancy to adolescence. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.71, p. 50-61, 2012.
- HINES E.A.; COFFEY J.D.; STARKEY C.W.; CHUNG T.K.; STARKEY J.D. Improvement of maternal vitamin D status with 25-hydroxycholecalciferol positively impacts porcine fetal skeletal muscle development and myoblast activity. **Journal of Animal Science**, v.91, p.4116-4122, 2013.
- JONES, B. J.; TWOMEY, P. J. Issues with vitamin D in routine clinical practice. **Rheumatology**, v.47, p.1267-1268, 2008.
- KHAN, S. H.; SHAHID, R.; MIAN, A. A.; SARDAR, R.; ANJUM, M. A. Effect of the level of cholecalciferol supplementation of broiler diets on the performance and tibial dyschondroplasia. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v.94, p.650-657, 2004.
- KONOWALCHUK, J. D.; RIEGER, A. M.; KIEMELE, M. D.; AYRES, D. C.; BARREDA, D. R. Modulation of weanling pig cellular immunity in response to diet supplementation with 25-hydroxyvitamin D3. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.155, p.57-66, 2013.
- LEMIRE, J. M., ADAMS, J. S., SAKAI, R.; JORDAN, S. C. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. **Journal of Clinical Investigation**, v.74, p.657-661, 1984.
- LIPS, P. Vitamin D physiology. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v.92, p.4-8, 2006.
- MORA, J. P.; IWATA, M.; VON ADRIAN, U. H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A

and D take centre stage. **Nature**, v.8, p. 685-698, 2008.

SOARES JÚNIOR, J. H.; KERR, J. M.; GRAY, R. W. 25-hydroxycholecalciferol in poultry nutrition. **Poultry Science**, v.74, p.1919-1934, 1995.

SUGIYAMA, T.; KUSUHARA, S.; CHUNG, T. K.; YONEKURA, H.; AZEM, E.; HAYAKAWA, T. Effects os 25-hydroxy-cholecalciferol on the development of osteochondrosis in swine. **Animal Science Journal**, v.84, p.341-349, 2013.

SWANEK S. S.; MORGAN, J. B.; OWENS, F. N.; GILL, D. R.; STRASIA, C. A.; DOLEZAL, H. G.; RAY, F. K. Vitamin D3 supplementation of beef steers increases longissimus tenderness. **Journal of Animal Science**, v.77, p.874-881, 1999.

YARGER, J. G.; QUARLES, C. L.; HOLLIS, B. W.; GRAY, R. W. Safety of 25- hydroxycholecalciferol in poultry rations. **Poultry Science**, v.74, n.9, p.1437-1446, 1995.