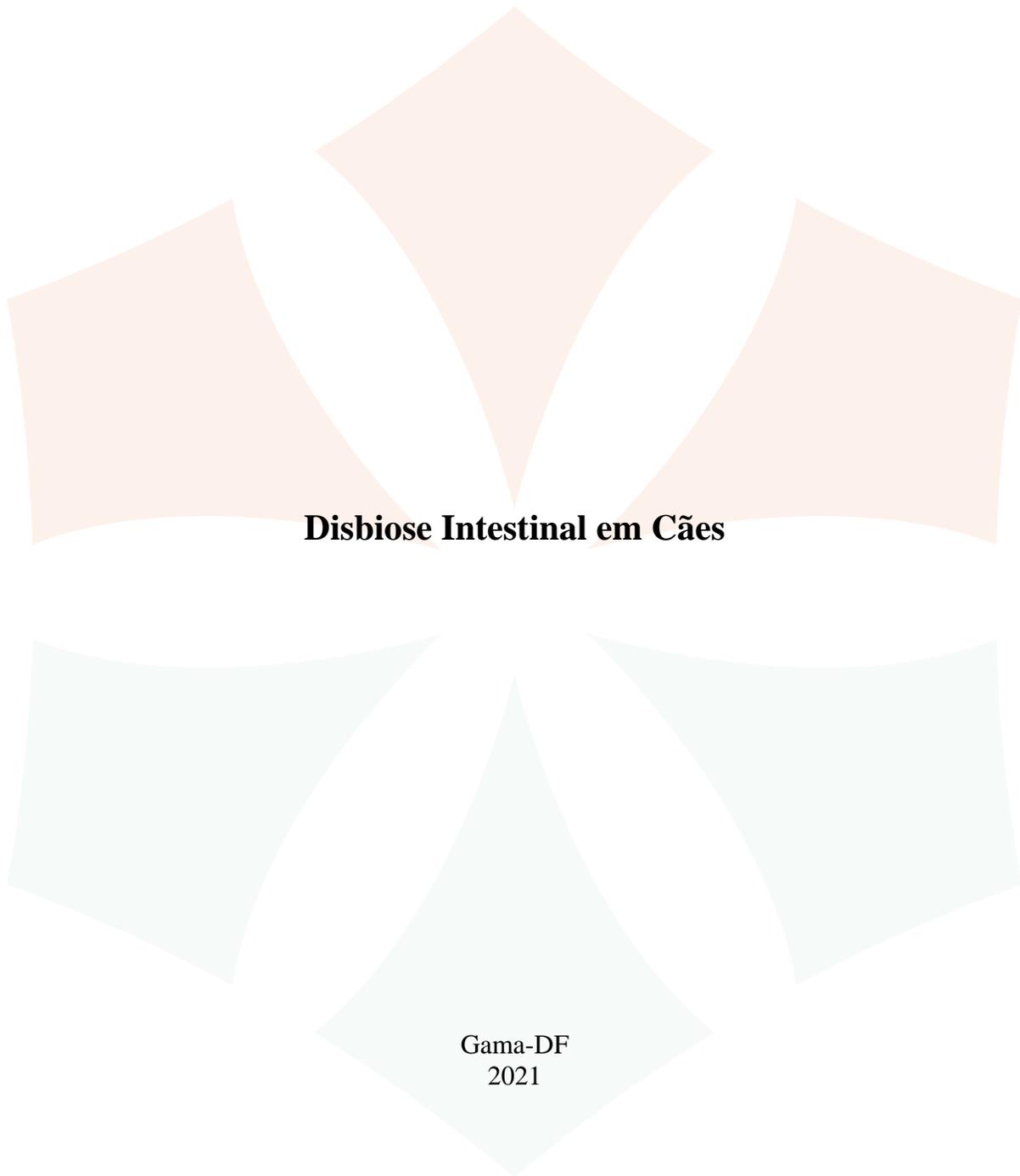


Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina Veterinária.
Trabalho de Conclusão de Curso



Disbiose Intestinal em Cães

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

AMANDA DE PAIVA TRIACCA

Disbiose Intestinal em Cães

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. MSc. Veridiane da Rosa Gomes.

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

AMANDA DE PAIVA TRIACCA

Disbiose Intestinal em Cães

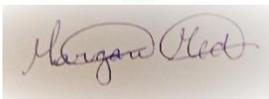
Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama, 25 de maio de 2021.

Banca Examinadora



Prof. MSc. Veridiane da Rosa Gomes
Orientadora



Prof. Dra. Margareti Medeiros
Examinadora



Prof. Fabiana Fonseca do Carmo
Examinadora



Disbiose Intestinal em Cães

Amanda de Paiva Triacca¹

Veridiane da Rosa Gomes²

Resumo:

A qualidade da imunidade dos indivíduos está relacionada a sua saúde intestinal. Por ser o intestino, o maior órgão linfóide e responsável por aproximadamente 80% do sistema imunológico, problemas que causam inflamação da mucosa irão atrapalhar a absorção de nutrientes e prejudicar a resposta imune. Assim, a disbiose é considerada um desequilíbrio da microbiota intestinal, em que microrganismos patogênicos se sobressaem aos que não são, causando diarreia e outros sinais clínicos no indivíduo acometido. Existem fatores predisponentes que facilitam o aparecimento da disbiose, como a rotina estressante ao animal, má nutrição, idade, disponibilidade de alimentos com corantes, aromatizantes ou conservantes, disfunção hepática, tumores, uso prolongado e indiscriminado de fármacos, doenças gastrointestinais e outros problemas que muitas vezes passam despercebidos e não são tratados devidamente. Em vista disso, objetiva-se com o presente trabalho apresentar uma revisão de literatura sobre a disbiose intestinal, abordando pontos relacionados ao funcionamento e imunidade intestinal, além de descrever métodos diagnósticos e tratamento adequado da disbiose.

Palavras-chave: Alimentação. Canino. Entérico. Microbioma.

Abstract:

The quality of the individuals' immunity is related to their intestinal health. Because it is the intestine, the largest lymphoid organ, being responsible for approximately 80% of the immune system, problems that cause inflammation of the mucosa, they will hinder its absorption of nutrients and impair the immune response. Thus, dysbiosis is considered an imbalance of the intestinal microbiota, in which pathogenic microorganisms stand out from those that are not, causing diarrhea and other clinical signs in the affected individual. There are predisposing factors that facilitate the appearance of dysbiosis as the stressful routine for the animal; inadequate nutrition; age; availability of foods with coloring, flavoring or preservatives; liver dysfunction; tumors; prolonged and irresponsible use of drugs; gastrointestinal diseases and other signs that often go unnoticed and are not treated properly. We aim to better clarify the relationship between intestinal functioning and immunity in dogs, for better prevention and appropriate treatment of dysbiosis.

Keywords: Feed. Canine. Enteric. Microbioma.

¹Graduanda Amanda de Paiva Triacca do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: amandatriacca@hotmail.com

² Professora do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: veridiane.gomes@uniceplac.edu.br



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem ilustrando a membrana mucosa do intestino delgado e suas estruturas, em um canino.

Figura 2 – Mecanismos da diarreia.

Figura 3 – Organograma evidenciando as indicações ao uso dos probióticos em humanos.



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCCs	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
CIC	Células intersticiais de Cajal
DII	Doença Inflamatória Intestinal
FAO	Organização de Alimentos e Agricultura das Nações Unidas
FOS	Fruto-oligossacarídeos
FMT	Transplante de Microbiota Fecal
GALT	Sistema Linfoide Relacionado ao Sistema Digestório
GOS	Galactossacarídeos
ICD	Infecção por <i>Clostridium difficile</i>
ID	Intestino Delgado
ID	Índice de Disbiose
Ig	Imunoglobulina
IG	Intestino Grosso
IPE	Insuficiência Pancreática Exócrina
LPS	Lipopolissacarídeos
M	Micropregas
MOS	Mananoligossacarídeos
NK	Células <i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAMP	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PRRs	Receptores de reconhecimento de Padrões
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PST	Proteína Sérica Total
SCI	Síndrome do Cólon Irritável
SI	Sistema Imunológico
SNC	Sistema Nervoso Central
TLR	<i>Toll-like</i> receptores
TGI	Trato Gastrointestinal
UFC	Unidades Formadoras de Colônias



SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	08
2.1 Anatomia e Fisiologia Intestinal.....	08
2.2 Imunidade Intestinal.....	11
2.3 Disbiose Intestinal.....	14
2.4 DIAGNÓSTICO.....	17
2.5 TRATAMENTO.....	18
2.5.1 Antibioticoterapia.....	19
2.5.2 Manejo dietético.....	19
2.5.3 Probióticos e Prebióticos.....	21
2.5.4 Transplante de Microbiota Fecal.....	24
2.5.5 Ozonioterapia como adjuvante.....	26
2.6 Diferenciando de Doença Inflamatória Intestinal.....	27
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
AGRADECIMENTOS.....	38



1 INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal (TGI) é composto pela cavidade oral, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado (ID), intestino grosso (IG), ânus e glândulas anexas, como as salivares que drenam para a cavidade oral, pâncreas e fígado (DYCE et al., 2019). As funções do TGI envolvem a digestão, absorção do alimento e secreção de substâncias, além de fornecer moléculas essenciais ao desenvolvimento do organismo, manutenção energética e função imunológica ao garantir a integridade de sua barreira protetora ao meio externo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

O processo de digestão envolve os órgãos acima relacionados, desde o recebimento dos alimentos, que com a digestão mecânica serão fragmentados em partículas fisicamente menores. Posteriormente, por digestão química, com a ação de ácidos, bases e enzimas no lúmen intestinal. Por fim, microbiológica, a qual, fraciona as moléculas complexas do alimento em moléculas simples, absorve os nutrientes e tendo fim na eliminação das fezes (DYCE et al., 2019).

A microbiota intestinal é abundante no intestino grosso, sendo composta por bactérias, fungos, protozoários e vírus (PILLA, 2020). As interações microrganismo-microrganismo e microrganismo-hospedeiro influenciam em funções fisiológicas, nutricionais, imunológicas e protetoras no organismo do indivíduo (FAINTUCH, 2017).

Os microrganismos presentes no intestino, possuem funcionalidade sinérgica e se alteram de acordo com a idade do animal, dieta fornecida, uso de fármacos, quadros de afecções gastrointestinais e fatores ambientais, principalmente situações estressantes (BLAKE e SUCHODOLSKI, 2016; MORAES et al., 2017), essas modificações do microbioma são conhecidas como disbiose. A disbiose é um desequilíbrio qualitativo e quantitativo da microbiota, predispondo o aumento de bactérias patológicas e prejudicando a função do órgão (BARKO, 2018). Desse modo, objetiva-se com o presente trabalho realizar uma revisão de literatura sobre a Disbiose intestinal em cães.



2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e fisiologia intestinal

O intestino se inicia no piloro, o qual é conectado ao estômago e percorre até o ânus. É dividido em intestino delgado, formado pelo duodeno, jejuno e íleo e, IG composto por ceco, cólon (ascendente, transverso e descendente), reto e ânus. O fígado e o pâncreas são glândulas anexas que secretam suas enzimas no duodeno tendo importante participação na digestão química. As alças intestinais do ID são firmadas pelo mesoduodeno e mesentério que conduzem nervos e veias. O ceco do cão é atípico, não possui comunicação direta com o íleo. (NELSON e COUTO, 2015; DYCE et al., 2019).

O IG não possui vilos em seu epitélio, mas vários nódulos linfáticos, em maior quantidade no reto. As fibras de sua camada muscular longitudinal unem-se e formam protuberâncias chamadas de tênias do cólon, e suas alças são sustentadas por mesocólon e mesorreto (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

Existem dois esfíncteres no canal anal, o esfíncter anal interno, que é uma diferenciação do músculo liso circular intestinal em uma região mais espessa e, o esfíncter anal externo, o qual possui celularidade estriada, faz comunicação do intestino com o meio externo, e possui controle voluntário (DYCE et al., 2019).

Cães e gatos, possuem uma particularidade, que são as glândulas perianais, localizadas entre os esfíncteres anais e circundam ventralmente o ânus. Durante a defecação elas são pressionadas e liberam uma secreção lipídica que serve como marcação de território de odor fétido (CARVALHO, 2010).

Por serem carnívoros, seus intestinos são considerados relativamente curto, estima-se três a quatro vezes o tamanho de seu comprimento corporal, enquanto, em herbívoros como os ovinos,



esse cálculo pode chegar a 25 vezes o tamanho de seu comprimento corpóreo, contudo o comprimento intestinal varia conforme a raça do animal (DYCE et al., 2019).

O tecido do intestino é formado por quatro camadas, a mais externa é chamada de serosa e é formada por tecido conjuntivo frouxo, tecido adiposo, vasos sanguíneos e vasos linfáticos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

Seguida pela camada muscular, a qual é formada por músculo liso longitudinal e músculo liso circular, controla a passagem do alimento pelo TGI devido às ondas peristálticas iniciadas por células intersticiais de Cajal (CIC) presentes nela (KLEIN, 2021).

A submucosa é a camada responsável por fazer a comunicação entre todas elas, contendo vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e glândulas de Brunner ou duodenais que secretam muco no epitélio para neutralizar os ácidos que chegam do estômago o que gera proteção a mucosa (MOYSES e SCHULTE, 2010). Nódulos linfáticos agregados às Placas de Peyer, estão presentes na submucosa e lâmina própria (FRAPIER, 2012).

No lúmen intestinal temos a camada mucosa, a qual é organizada em, lâmina própria formada por tecido conjuntivo frouxo com uma rede de fibras reticulares, as quais abrigam vasos sanguíneos e linfáticos, leucócitos, fibrócitos, plasmócitos e mastócitos, células musculares lisas e a lâmina muscular (MOYSES e SCHULTE, 2010).

A mucosa é composta por vários tipos celulares com funções distintas, como os enterócitos, que são células de absorção e contêm numerosas vilosidades. A base de cada vilo é conhecida como região de criptas de Lieberkühn, essa, produz enzimas que auxiliam na digestão de carboidratos e de proteínas. Assim como os enterócitos, as criptas possuem células de Paneth, que secretam moléculas antimicrobianas ao lúmen, como as lisozimas (Figura 1). Essas enzimas, penetram e digerem a parede de bactérias e desse modo, controlam a microbiota intestinal (MOYSES e SCHULTE, 2010).

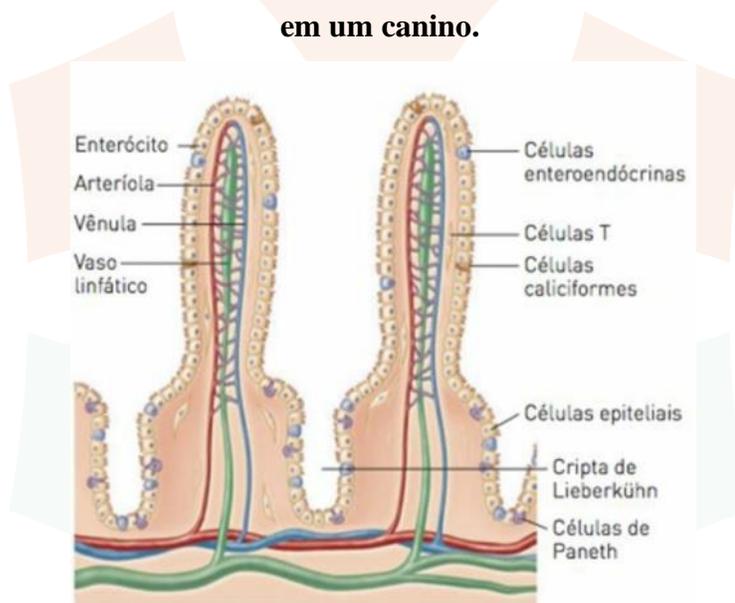
Próximo às criptas estão as células-tronco que se dividem e se diferenciam para recompor outras células intestinais, as células mucosas encontram-se entre os enterócitos e produzem muco,



as células enteroendócrinas secretam hormônios que vão auxiliar na digestão e identificação de nutrientes oriundos da alimentação (MOYSES e SCHULTE, 2010; FRAPIER, 2012)

Estima-se que, a superfície de contato do epitélio intestinal sofra aumento de no mínimo, três vezes devido a presença de pregas, com as vilosidades pode-se acrescentar 10 vezes a esse valor e as microvilosidades cerca de 20 vezes. Somadas as três contamos com aproximadamente 600 vezes mais do aproveitamento de absorção no lúmen (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

Figura 1 – Imagem ilustrando a membrana mucosa do intestino delgado e suas estruturas, em um canino.



Fonte: Moyses, 2010.

A irrigação sanguínea é realizada, especialmente, pelas artérias mesentéricas cranial e caudal, suas ramificações arteriais são importantes em situações desfavoráveis como uma obstrução completa de vasos essenciais, para garantir sobrevivência ao intestino, mantendo-o irrigado. Na parede intestinal há volumosa celularidade linfocitária, que é fundamental para a defesa do corpo. A maior parte da digestão é absorvida no duodeno pela drenagem linfática, seu fluxo seguirá

até determinados linfonodos antes de chegar até a cisterna do quilo, maior e mais importante vaso linfático (DYCE et al., 2019).

A digestão intestinal irá reduzir o bolo alimentar chegado do estômago, em porções absorvíveis mediante a ação das secreções de muco, enzimas intestinais e pancreáticas (como a lipase, amilase e tripsina) e a bile, durante todo o segmento do intestino delgado. A bile é produzida pelo fígado e armazenada na vesícula biliar. No intestino grosso ocorre absorção de água (de forma passiva devido o transporte ativo de sódio no epitélio), eletrólitos, vitaminas, secreção de muco, e ação fermentativa de bactérias sobre as substâncias consumidas e formação de massa fecal (FRAPIER, 2012).

A composição da microbiota funcional difere em cada porção do TGI, bactérias em abundância na microbiota normal do ID são os *Clostridium spp.*, *Lactobacillales* e Proteobacterias e, no IG sobressaem as cepas de *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* e *Fusobacterium sp.* Além dessa diversidade fisiológica, cada animal possui um perfil microbiano único (SUCHODOLSK et al., 2005). Supõe-se que a carga bacteriana presente no intestino delgado de um cão saudável varie de 10^2 a 10^5 unidades formadoras de colônias (UFC)/g (GERMAN et al., 2003), e no cólon, o número de bactérias alterne de 10^8 a 10^{11} UFC/g (MENTULA et al., 2005).

A manutenção da homeostase intestinal é importante para melhor aproveitamento da dieta, menor sobrecarga hepática, aumento da imunidade, diminuição das doenças autoimunes, reduzindo o oportunismo de bactérias patogênicas e dando maior expectativa de vida ao animal (ROMAN, 2014).

2.2 Imunidade intestinal

A mucosa forma a primeira linha de defesa do intestino contra o meio externo. Essa defesa pode ser realizada por mecanismos físicos (não imunológicos) e imunológicos. Nutrientes



ingeridos, patógenos e alérgenos precisam passar pelo TGI para adentrarem ao meio interno (LAFLAMME, 2008).

As células imunológicas presentes no intestino envolvem os linfócitos T e B, células dendríticas, macrófagos, eosinófilos, mastócitos e plasmócitos. As respostas imunes são produzidas no intestino e são essenciais na proteção contra a invasão de microrganismos. A resposta imune pode ser mediada por células (síntese de células citotóxicas) e resposta humoral (produção de anticorpos) (CAVE, 2008).

Os plasmócitos produzem imunoglobulinas (Ig) como as IgA, IgE e IgG. A principal ação das IgA encontradas nas secreções da superfície mucosa e que têm potencial de proteger o TGI de microrganismos nocivos, é ligar-se as adesinas bacterianas e impedir a adesão sobre a mucosa (QUINN et al., 2018).

A imunidade adaptativa se ramifica em duas, a imunidade passiva artificial (antissoros) ou natural (transferência de células de defesas oriundas da mãe para a prole, por meio da ingestão do colostro, o que protege o recém-nascido contra patógenos entéricos e respiratórios); e a imunidade ativa, humoral ou celular, que consiste em expor o organismo a uma fração de antígeno a fim de que gere anticorpos eficientes contra determinado antígeno, de forma natural por meio de uma infecção ou artificialmente como são as vacinas, por exemplo (QUINN et al., 2018).

A imunidade inata e a adaptativa agem juntas e agem dependendo da virulência do patógeno em questão. Macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células natural killer (NK) são essenciais na imunidade inata (QUINN, et al., 2018). Essas células possuem receptores, como os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, *pattern recognition receptors*) que serão ativados a secretarem moléculas antimicrobianas e a tolerar antígenos inofensivos, e receptores Toll-like (TLRs, *toll-like receptors*) que reconhecerão padrões moleculares (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) associados a patógenos invasores, como os lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias gram-negativas e peptidoglicanos das gram-positivas (GERMAN et al., 2001). Quando



o reconhecimento ocorre, a imunidade inata ativa mecanismos inflamatórios (GUÍMARO et al., 2010).

A mucosa intestinal por si só, age como barreira física, dificultando a passagem de microrganismos ou suas toxinas em direção à corrente sanguínea e evita assim, a ocorrência de septicemia (SCHIPPA e CONTE, 2014). Junções intercelulares oclusivas, que formam uma camada celular epitelial, originam mais uma barreira física contra a invasão de microrganismos. E como principal mecanismo, a participação de macrófagos e linfócitos, presentes na submucosa e mucosa que juntos formam o tecido linfoide associado ao sistema digestório (GALT) (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017). Os movimentos peristálticos, ácidos oriundos do estômago, êmese e diarreia também podem auxiliar na eliminação de substâncias nocivas ao intestino. Substâncias antimicrobianas como enzimas intestinais, pancreáticas, lisozimas e ácidos biliares, oferecem proteção ao órgão (GOMES, 2009).

As células de micropregas (M) que revestem as placas de Peyer presentes no íleo, possuem invaginações repletas de linfócitos, macrófagos e células apresentadoras de antígeno. Sua função é captar o antígeno e levar até os macrófagos e outras células linfoides, as quais deslocam-se até outro segmento do sistema linfoide, por meio da linfa e corrente sanguínea, onde se inicia a resposta imune contra esses antígenos (ABBAS, 2019).

O IG é farto em células linfoides e GALT na lâmina própria e se expande à submucosa, devido a numerosa colônia bacteriana ali presente (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2017). A função do sistema imunológico (SI) na manutenção da funcionalidade normal da barreira intestinal é fazer com que haja resposta imune apenas contra patógenos verdadeiros, além de, interação com antígenos inofensivos, como antígenos alimentares e microrganismos comensais (GERMAN et al., 2001).

Microrganismos comensais presentes no intestino não são considerados parte da imunidade inata (muco, lágrimas, saliva e células de defesa, por exemplo), contudo, atuam efetivamente contra patógenos, pois competem por nutrientes ou impedem sua adesão (QUINN, et al., 2018), além de



produzir moléculas que favorecem a normalidade celular intestinal como vitaminas, aminas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) (MIDDELBOS et al., 2007).

Desse modo, microrganismos do microbioma intestinal regulam o metabolismo e a quantidade de células imunológicas, as quais, irão favorecer o ambiente de forma saudável ao estimular a produção de muco, IgA, defensinas, peptídeos antimicrobianos, manutenção da permeabilidade intestinal, o que é de suma importância para o eficiente funcionamento e proteção do órgão (FARACHE et al., 2013).

2.3 Disbiose intestinal

A disbiose consiste no desequilíbrio quantitativo e qualitativo da diversidade de microrganismos presentes no microbioma intestinal, aumento da aderência bacteriana na mucosa intestinal e, na diminuição da proporção de espécies bacterianas conhecidas por produzir AGCCs, com ação antibactericida que quando diminuídos, alteram a função normal do órgão (BARKO, 2018). Essa irregularidade no lúmen intestinal pode ser transitória ou persistente e altera a secreção de interleucinas pelos linfócitos T, que ocasiona respostas bruscas e processos inflamatórios (DANDRIEUX, 2016).

Somente bactérias intestinais convertem os ácidos biliares que chegam ao cólon em ácidos biliares secundários, eles têm função de regular a inflamação, impedir a germinação de esporos de *Clostridium difficile* e modular o metabolismo de insulina e glicose. Não ter esse mecanismo em sua normalidade, gera efeitos negativos ao hospedeiro (PAVLIDIS et al., 2015).

Os *Bacteroides*, *Bifidobacterias* e *Lactobacillus* são valiosos à eubiose entérica, até mesmo os clostrídios, que podem causar infecções, têm sua importância no microbioma. As enterobactérias são relevantes quando se considera a origem dos agentes causadores de diarreia, infecções urinárias, cirúrgicas e, que acometem pacientes críticos, como por exemplo, a *Escherichia coli* (*E.*

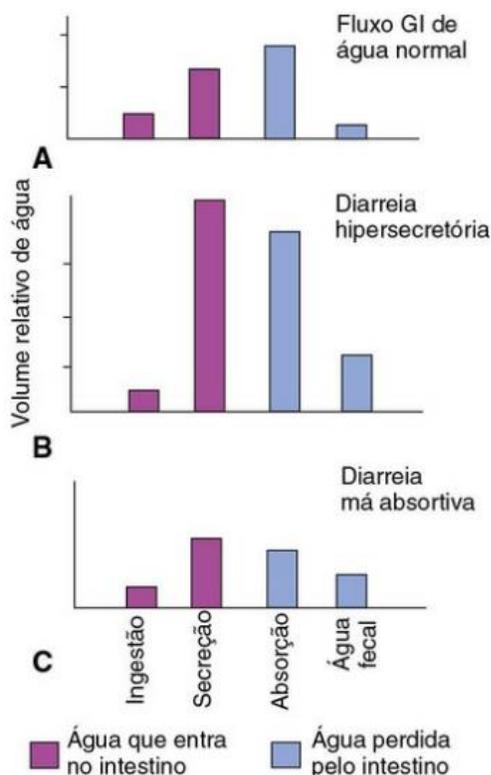


coli.) (FAINTUCH, 2017). Um estudo mostrou a relação dessa afecção com doenças do TGI e de outros sistemas como atopia, diabetes mellitus, doenças do SNC e obesidade (FOSTER, 2018).

Os sinais clínicos da disbiose estão associados a alterações nas fezes, como diarreia, que costuma ser intermitente, presença de muco e/ou sangue, com presença esporádica de alimentos mal digeridos e em alguns casos há constipação. Também se observa flatulências, dor abdominal, ingestão excessiva de gramíneas, perda de peso, coprofagia e lambeduras em excesso (ROMAN, 2014; TILLEY, 2015)

Para Cunningham (2014), a diarreia consiste no aumento da frequência de defecação ou de volume das fezes, que aumenta devido a alteração da quantidade de água presente nas fezes, em decorrência da falha na absorção ou hipersecreção de água das glândulas do TGI (Figura 2).

FIGURA 2 – Mecanismos da diarreia.



Fonte: Cunningham, 2014.



A diarreia por má absorção ocorre, na maioria das vezes, pelo deterioramento dos vilos do epitélio gastrointestinal causado por infecções bacterianas, virais ou fúngicas. O que dificulta a absorção de água secretada, pelo organismo, de forma eficiente. Dessa forma, há volume maior de água na passagem das fezes. A diarreia hiper secretória acontece quando os enterócitos estão sendo altamente estimulados (por toxinas de bactérias patogênicas, na maioria das vezes) a secretar água além do que o organismo consiga absorver. Esse desequilíbrio de água, eletrólitos e acidobásicos, causado por esse tipo de diarreia, é mais grave em animais neonatos (CUNNINGHAM, 2014).

A disbiose pode ser primária (idiopática), ou também conhecida como enteropatia responsiva a antibiótico. É mais comumente observada em cães da raça Pastor Alemão. Caracterizada por uma afecção incomum e pouco diagnosticada, está relacionada a escassez da produção de IgA ou falha genética dos receptores TLR. Esses receptores exercem a função de tolerar interações de antígenos do alimento e de bactérias comensais, sem que haja resposta inflamatória e são ativados apenas em contatos com antígenos desconhecidos. Os sinais clínicos são observados em animais jovens, de um a dois anos de idade e, os mais frequentes são diarreia, perda de peso e barulhos estomacais (HEILMANN & ALLENSPACH, 2017).

E de forma secundária será caracterizada em alterações anatômicas do ID como a presença de algum corpo estranho, intussuscepção, obstruções ou neoplasias (BLAKE, 2019). Pode acometer cães de todas as idades (TILLEY, 2015). Ocorre em diarreias agudas e/ou crônicas, relacionada à insuficiência pancreática exócrina (IPE), imunossupressão, uso prolongado ou discriminado de antibióticos e devido a fatores dietéticos, como, dietas com corantes, conservantes e aromatizantes presentes na alimentação (BLAKE, 2019).

As rações comerciais são acrescidas de aditivos, como corantes, conservantes e aromatizantes em quantidades seguras definidos pela Instrução Normativa 13/2004 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Com o intuito de garantir nível adequado de proteção da saúde humana, dos animais e do meio ambiente, na rotulagem dos aditivos foi introduzida requisitos, visando ao fornecimento das informações mínimas necessárias à utilização segura).



Também em ocorrência de fatores ambientais estressantes (BLAKE, 2019), onde bactérias oportunistas aproveitam-se da queda de imunidade devida à alta de cortisol na corrente sanguínea. Outras causas como disfunções hepáticas, idade avançada, que acarreta queda da diversidade bacteriana local, toxinas intestinais, pH intestinal alterado e uso abusivo de vermífugo. Todos esses fatores podem acarretar alterações consideráveis no funcionamento intestinal (SANTOS, 2010).

Cães com diarreia aguda apresentam queda do número de bactérias que produzem AGCCs como *Blautia spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Faecalibacterium prauitzii* e *Turicibacter spp.* e aumento do gênero *Clostridium spp.* Alterando a diversidade da microbiota e distingue-se consideravelmente das bactérias existentes no microbioma de cães saudáveis (PILLA, 2020).

2.4 Diagnóstico

É imprescindível fazer o diagnóstico diferencial de outras doenças gastrointestinais primárias como neoplasias, obstruções, causas infecciosas, inflamatórias, tóxicas e doenças gastrointestinais secundárias, como doença renal, hepática, pancreática, hipoadrenocorticismo e hipotireoidismo (TILLEY, 2015).

Pode ser realizado exames laboratoriais de rotina, como hemograma, bioquímicos séricos e urinálise. Os quais podem estar dentro dos valores de referência, em raros quadros haverá hipoalbuminemia, que sugere enteropatia grave (TILLEY, 2015). Outros testes laboratoriais indicados são as dosagens de cobalamina e folato, visto que, o aumento do ácido fólico e a diminuição da cobalamina sérica sugerem disbiose. Pois as bactérias produzem ácido fólico e competem com o hospedeiro pela cobalamina ingerida na dieta. Infelizmente a sensibilidade desses testes é baixa, podendo ocorrer resultados falsos negativos (GERMAN e DAY, 2003; TORESSON et al., 2019).

Os exames de imagem não costumam apresentar algo digno de nota, mas indicam causa subjacente. O diagnóstico terapêutico, na maioria dos casos consiste no tratamento dos pacientes



com suspeita de disbiose, empregando-se antibióticos, como o metronidazol, o qual é considerado o fármaco de excelência. Também se utiliza probiótico e prebiótico e monitora a resposta do paciente, a qual pode ser de difícil interpretação caso haja outra afecção associada ou se a seleção do medicamento for incorreta pode ocasionar falha na resposta clínica (TILLEY, 2015).

O índice de disbiose (ID) é o teste direto que avalia por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) a expressão de oito grupos bacterianos nas amostras de fezes dos pacientes (bactérias totais, *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Fusobacterium* e *Clostridium hiranonis*). Contudo o exame é realizado apenas nos laboratórios de pesquisa dos Estados Unidos, ainda não há um método de diagnóstico específico realizado no Brasil (ALSHAWAQFEH, 2017).

2.5 Tratamento

O primeiro passo no tratamento é eliminar ou amenizar a causa primária, fator estressante, doença concomitante ou predisponente. A melhora pode demorar alguns dias, até semanas, recomenda-se tratar o paciente duas a três semanas antes de suspender a terapia, mesmo que esta já pareça estar em êxito. Na maioria das vezes se faz necessário tratamento contínuo ou repetido (TILLEY, 2015).

Estratégias preventivas ou até mesmo terapêuticas que otimizam o funcionamento e a composição da microbiota intestinal, como o uso de probióticos, os quais oferecem microrganismos favoráveis ao intestino e prebióticos que são produtos alimentares, os quais fornecem nutrientes às bactérias intestinais benéficas, dieta adequada ao quadro clínico do animal evitando rações ou alimentos que podem ocasionar alergia alimentar e preferencialmente com baixo teor de gordura, administração de antibióticos quando necessário e em casos mais graves o transplante de microbiota fecal. Tornam-se cada vez mais relevantes para auxiliar em tratamentos de doenças do TGI e do sistema nervoso central (SNC), pela influência do eixo intestino-cérebro em suas funções,



provando a correlação de maior índice de estresse, obesidade e ansiedade em indivíduos com disbiose intestinal do que em indivíduos saudáveis (FAINTUCH, 2017).

A fluidoterapia pode ser indicada, caso haja desidratação com recorrentes episódios de diarreia. A administração de cristaloides é a mais recomendada (solução de Lactato Ringer ou de NaCl a 0,9%) (WILLARD, 2009; GAMEIRO, 2016). Em casos de disbiose primária, o tratamento com tilosina ou metronidazol é indicado. Alguns pacientes demonstram melhora clínica em poucos dias, porém, o tratamento deve ser continuado por no mínimo seis semanas e muitos pacientes apresentam recidivas no decorrer da vida (TILLEY, 2015).

2.5.1 Antibioticoterapia

A tilosina ou metronidazol são antibióticos de eleição para o tratamento de diarreias agudas, mesmo causando impacto na microbiota intestinal. Um estudo com cães saudáveis demonstrou que, a administração desses, resultaram em disbiose, a restauração de sua microbiota ocorreu após quatro semanas, com a suspensão do antibiótico (PILLA, 2020). Porém seu uso aumentou as bactérias benéficas, como a *Bifidobacterium* e *Lactobacillus spp.* Entretanto, ocorreu aumento de grupos bacterianos não benéficos (*Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* e *Streptococcus spp.*). Essa associação não necessariamente é decorrente ao tratamento, pode ser consequência de infecção nosocomial ou oportunista por bactérias resistentes (IGARASHI & MAEDA, 2014).

2.5.2 Manejo dietético

A elaboração da dieta altamente digestíveis se faz essencial na recuperação do microbioma intestinal, a fim de oferecer nutrientes ao organismo e suas bactérias residentes no TGI, como ofertar carboidratos fermentáveis oriundos de fibras solúveis, para fornecer substratos para o IG para produção pelas bactérias de AGCCs, e as insolúveis, que vão ajudar a formar a massa fecal e a regular o trânsito intestinal (SOLIMAN, 2019). Precisa conter baixo teor de gorduras, pois com



o agravamento da microbiota pode ocorrer uma falha na ação dos ácidos biliares, dificultando assim sua absorção de gorduras no organismo (SUCHODOLSKI, 2016).

O protocolo dietético de quadros de doença intestinal crônica pode consistir em ofertar ração de alta digestibilidade, reduzir carga antigênica, reduzir a demanda de nutrientes para o cólon, que seja uma formulação hipoalergênica (mais de 50% cães respondem à dieta de eliminação), administrar prebióticos e probióticos, fornecer carboidratos adequadamente processados como arroz, trigo ou milho, a correção dietética inicia-se com pouca quantidade de fibras (menos de 2,5% da porção da dieta), que pode ser necessário aumentar essa porcentagem, no caso de alimentação natural, uma boa opção é a cenoura. A quantidade de energia da formulação tem que ser apropriada à necessidade do indivíduo, devido à má absorção intestinal, pode ser maior que a de manutenção em 15 a 30%. Os valores de gordura precisam ser avaliados individualmente, a quantidade pode variar de 5% a 20% dependendo da condição corpórea do animal. E a proteína tem que ser de alta digestibilidade e valor biológico, hidrolisada em casos de dietas comerciais, ofertar uma fonte única, avaliar a resposta a alergia ou intolerância, aumentar a proporção nos casos de perda proteica intestinal (até 30%). As opções são frango, músculo, ovo, salmão, dentre outras (RIBEIRO, 2019).

A vitamina B12 é hidrossolúvel e em sua forma purificada possui um íon metálico, o cobalto, ligado a um grupo cianeto, conhecida então de cianocobalamina (FUTTERLEIB, CHERUBINI, 2005; RITT, 2017). A absorção dessa vitamina ocorre somente no intestino, sua síntese não é realizada por animais não ruminantes e sim por sua flora intestinal, e pelos animais ruminantes por microorganismos do rúmen (FUTTERLEIB, CHERUBINI, 2005; SPINOSA et al., 2011; RITT, 2017).

Essa vitamina possui ação sobre as células do sistema nervoso, da medula óssea e do TGI, tem funções como síntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA, assim como o ácido fólico ou folato), formação de hemácias e manutenção do tecido nervoso, participa também do metabolismo de



carboidratos, gorduras e proteínas, e é fundamental para o crescimento animal, para a reprodução, produção e fertilidade (SPINOSA et al., 2011).

A deficiência da B12 pode acarretar crescimento e neuropatias precárias, levar a sinais gastrointestinais e complicações sistêmicas, como anemia e imunodeficiência. Os distúrbios gastrointestinais podem prejudicar a capacidade de absorção da mucosa do jejuno e íleo, enteropatias crônicas levarão à quadros de hipocobalaminemia sérica e assim à deficiência de cobalamina. Além disso, a hipovitaminose B12 pode estar relacionada com a esclerose múltipla e à carência de ácido fólico o que pode causar distúrbios neurológicos e psiquiátricos, tais como depressão, demência e mielopatia desmielinizante. Já a hipervitaminose pela vitamina B12 é rara e não é apontada como tóxica (ADAMS, 2003; SPINOSA et al., 2011; RITT, 2017).

O produto deve ser aplicado por via intramuscular ou endovenosa. No caso da via endovenosa, somente após ser diluída em soro fisiológico ou glicosado. As dosagens devem ser ajustadas devida a avaliação do Médico Veterinário.

2.5.3 Probióticos e Prebióticos

Probióticos são microrganismos vivos, bactérias ou fungos, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Essa foi a definição concedida pela Organização de Alimentos e Agricultura das Nações Unidas (FAO) juntamente com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (FAO/WHO, 2002).

Os probióticos mais utilizados são feitos de bactérias como a *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium sp*, *Enterococcus faecium* e *Bacillus spp.*, e por fungos e leveduras de destaque como *Saccharomyces cerevisiae* e *Saccharomyces boulardii* (DANIELS et al., 2013).

As cepas de *Lactobacillus spp*. e *Bifidobacterium sp* são as mais resistentes aos efeitos antibacterianos do TGI, sem dados de virulência intestinal, com relevante inibição de bactérias patogênicas como a *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* enteropatogênicas, *Clostridium perfringens* e *Clostridioides difficile* (TSAI, 2019)



O intestino grosso é o local de ação das cepas probióticas, elas devem resistir à passagem ao estômago e intestino delgado, à eficiente ação bactericida dos sais biliares, ácido clorídrico, pepsina e enzimas pancreáticas. O armazenamento e a conservação adequada dos probióticos são fundamentais para manter a viabilidade de determinadas cepas mais sensíveis a fatores externos, como temperatura e pressão atmosférica. Podem ser administrados de forma isolada ou associados ao seus prebióticos ideais (SANDERS et al., 2014).

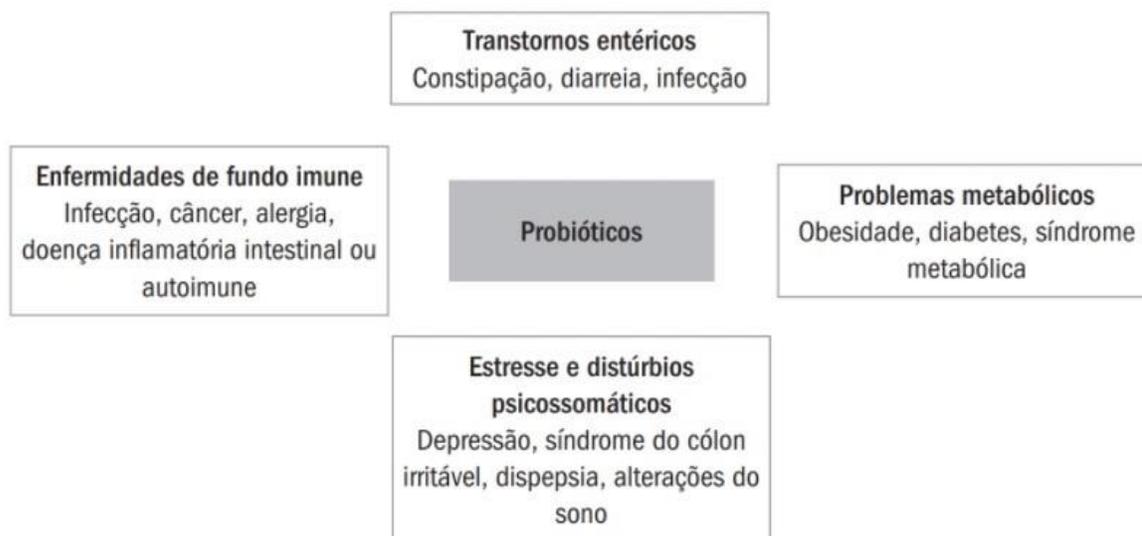
Os probióticos são oriundos naturalmente de certos laticínios e derivados, vegetais em conserva, porém com ampla distribuição por suplementos nutricionais. O mecanismo de ação consiste em competir com microrganismos patogênicos por nutrientes, deslocando-os; manutenção da permeabilidade intestinal pelo funcionamento adequado das *tight junctions*; ação anti-inflamatória sobre os enterócitos; estimulação da imunidade inata e conservação das células dendríticas do epitélio intestinal, por meio da produção de muco, defensinas e IgA (FAINTUCH, 2017).

Os probióticos também alteram o ambiente intestinal controlando o pH e a tensão de oxigênio tecidual, produzem substâncias antibacterianas, como as bacteriocinas, ácidos orgânicos e peróxido de hidrogênio, que diminuem as respostas inflamatórias e o fator de ativação nuclear- κ B. Além de aumentarem a ação das células K promovendo a morte de células modificadas (MORAES et al., 2017).

É plausível constatar o grande papel de sua utilização no controle e regeneração da microbiota. Na medicina humana foi relacionada positivamente a utilização dos probióticos na prevenção e tratamento adjuvante de diarreia associada aos antibióticos ou diarreia aguda infecciosa. Um estudo experimental utilizando cepas distintas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, sugeriu que os probióticos são capazes de intervir no sistema imune, na apoptose e na composição e metabolismo da microbiota a ponto de inibir a neoplasia (Figura 3) (ESLAMI et al., 2019).



Figura 3 – Organograma evidenciando as indicações ao uso dos probióticos em humanos.



Fonte: Faintuch, 2017.

É um tratamento considerado seguro, com poucos efeitos colaterais, e em destaque para disbiose. Ainda são necessários mais estudos para delimitar sua segurança, dosagem, especificidade de cepa e eficácia em cada afecção clínica. Pode ser ofertado de forma preventiva periodicamente, antecedendo algum episódio estressante como ida a clínica, viagem, troca de alimentação, o que amenizaria uma possível queda de imunidade (GUO, 2019).

Prebióticos são produtos alimentares com finalidade de fornecer substratos a microrganismos intestinais benéficos, fazendo com que se sobressaiam às bactérias patogênicas. O seu uso traz melhoria a saúde geral do hospedeiro, pois ocorre aumento da fermentação de produtos, como a produção de AGCCs que são de suma importância ao bom funcionamento do organismo. Dentre os AGCCs, os principais são o acetato, butirato e propionato (GILBSON, 2015).

Os prebióticos em destaque são carboidratos não digeríveis como o fruto-oligossacarídeos (FOS), mananoligossacarídeos (MOS), inulina, os galactossacarídeos (GOS) e a lactulose. Os



compostos prebióticos podem ser encontrados naturalmente em formulações de rações de qualidade e alimentos, alguns são contraindicados aos animais, como cebola e alho, mas também se observa no trigo, banana, aveia e soja. Contudo, também são encontrados sinteticamente (GILBSON, 2015).

Diminuir o pH e compostos putrefativos do intestino, redução de formação de metabólitos tóxicos, manutenção do microbioma intestinal gerando remissão de episódios de diarreias associadas a antibioticoterapia e diminuição de triglicerídeos e colesterol séricos, são alguns dos efeitos de melhoria causados por prebióticos (LOMAX & CALDER, 2009; OOI & LIONG, 2010; YASMIN et al., 2015).

2.5.4 Transplante de Microbiota Fecal (FMT)

Esta técnica consiste em administrar fezes de um animal saudável a um paciente da mesma espécie, pode ser a forma mais eficiente de reativar a microbiota intestinal. Ao fazer com que o sistema imune utilize os microrganismos recém introduzidos e inicie uma nova simbiose, além de auxiliar na cura de doenças, como a síndrome do cólon irritável (SCI), a DII, doenças de pele e comportamento agressivo (ROMAN, 2014).

O FMT pode ser utilizado através de cápsulas orais, sonda nasogástrica ou por enema (intrarectal). O primeiro passo é escolher um indivíduo saudável e ativo, que não esteja em terapia com antibióticos ou antiparasitário, não tenha alergias alimentares, dermatopatias ou outras afecções. Que esteja previamente vacinado, preferencialmente não seja castrado pois os hormônios auxiliam no equilíbrio do sistema imunológico, apresente resultados parasitológicos negativos e realize análises periódicas das fezes (CHAITMAN et al., 2020).

A coleta é feita imediatamente após a defecação espontânea do animal doador, ou pode ser feita com luvas e lubrificante mineral retirando uma amostra de fezes direto do reto do animal, a amostra deve ser refrigerada. As dosagens de fezes para cães pequenos e gatos são diferentes para cães maiores (CHAITMAN et al., 2020).



A maior vantagem do FMT é que independente de sua via de administração, há rápida normalização da microbiota intestinal e produção de ácidos biliares cerca de no mínimo 24 horas após o procedimento (KHORUTS e SADOWSKY, 2016). Indicado em casos que não ocorre respostas clínicas positivas com a antibióticoterapia.

Um estudo mencionou a utilização de FMT para o tratamento de um cão com diarreia crônica recorrente por *C. difficile*, e depois do transplante via colonoscopia, o paciente se recuperou do quadro e *C. difficile* não foi mais observado nas amostras fecais. Assim, sugere-se que o FMT pode ser útil para o tratamento de *C. difficile* em cães, certificando que foi usado o protocolo atual de tratamento em seres humanos (DINIZ et al., 2021).

Outro trabalho avaliou 66 cães com diarreia por parvovirose, todos foram submetidos a terapia convencional para o tratamento da diarreia e aleatoriamente distribuídos em dois grupos, o controle (que recebeu apenas o tratamento padrão), e o FMT (que além do tratamento convencional, foi adicionado o transplante). O grupo do FMT foi relacionado com menor tempo de internação, pela melhora clínica. A mortalidade foi numericamente maior entre os filhotes que não receberam o tratamento, mas não houve diferença estatística entre os grupos. O TMF mostrou-se uma técnica segura e eficaz para ser realizada em cães com diarreia por parvovirose, uma vez que efeitos colaterais associados ao tratamento não foram detectados (PEREIRA, 2017).

As dificuldades mais relevantes na aplicação de FMT são as dificuldades na elaboração de protocolos para a realização do transplante e preparo do material, baixo número de doadores devido a seletividade e os efeitos colaterais (PETROF; KHORUTS, 2014). Os efeitos adversos mais frequentes em humanos após o tratamento de infecção por *Clostridium difficile* (ICD) com FMT são diarreia, cólicas abdominais, febre e constipação.

Os riscos de efeitos adversos em pacientes que tiveram a sonda nasogástrica como sua via de administração, pelo risco de broncoaspiração, podendo gerar quadros de sepse e até levar o paciente a óbito (CAMMAROTA et al. 2017). Fora o potencial risco de transmissão de patógenos, como vírus da hepatite e bactérias nocivas.



Em um estudo realizado com 77 pacientes humanos, dois relataram agravamento de quadro pré-existente de alergia e artrite, reforçando assim que a microbiota fecal apresenta funções além do trato gastrointestinal (LO VECCHIO; COHEN, 2014).

2.5.5 Ozonioterapia como adjuvante no FMT

Se a forma de utilização do FMT para tratamento de disbiose for por enema, a indicação é que seja aplicado gás ozônio e oxigênio, na dose individualizada do paciente, para reduzir o biofilme que existe na maioria dos intestinos, o ideal seria que o animal receptor, ficasse em repouso e não defecasse antes de 15 minutos, para melhor eficácia do uso do gás, após esse período o paciente deve ser levado para defecar limpando assim o trajeto do cólon e reto. Apresenta um resultado melhor na associação dessas práticas (ROMAN, 2014).

A ozonioterapia é uma técnica para aumentar a oxigenação tecidual, o que na maioria das enfermidades é benéfico. Numa mistura de 5% de ozônio e 95% oxigênio, com meia-vida de 40 minutos à 20°C de temperatura (HERNÁNDEZ e GONZÁLEZ, 2001). As vias de administração podem ser a subcutânea, intramuscular, intradiscal, intracavitária (espaço peritoneal e pleural), intravaginal, intrauretral e vesical, e ainda por auto-hemoterapia ozonizada (transfusão sanguínea do próprio paciente com adição de ozônio e oxigênio) (BOCCI et al., 2011).

Na medicina humana a ozonioterapia é parte de tratamentos de várias afecções, com comprovação de melhoria e com baixo custo. Todavia, na medicina veterinária começou a ganhar destaque e incentivo no meio da pesquisa há pouco tempo, então encontra-se pouca literatura e dados clínicos até o momento (MORRETE, 2011).

Esse método possui potencial ação oxidativa e bactericida, por oxidação do material biológico. Um estudo constatou eficácia na eliminação de 99% após o uso do ozônio no tratamento a doenças por bactérias como *E. coli* e *Clostridium spp.* Com uso em inúmeras doenças infecciosas agudas, resistências a antibióticos, queimaduras, sepses, adjuvante em doenças virais, doenças de pele e reduz quimiotoxidade em casos neoplásicos. (TRAVAGLI et al., 2010).



2.6 Diferenciando de doença inflamatória intestinal

A doença inflamatória intestinal (DII) é a enteropatia mais comum em cães e afeta parcial ou totalmente o intestino. Acomete animais com mais de seis anos de idade, contudo, pode ser observada em cães mais jovens. Não apresenta predisposição sexual, entretanto, é mais frequente em raças como Pastor Alemão, Basenji e Sharpei (JERGENS, 1999; GERMAN, 2000). É uma afecção idiopática, caracterizada por distúrbio imunológico e ocorre devido a mucosa com alto quantidade de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria, o que acarreta má absorção intestinal e enteropatia crônica com perda de proteína (JERGENS, 1999).

Os sinais clínicos geralmente estão associados à diarreia crônica (duração por mais de três semanas ou de cinco a sete dias consecutivos), cíclica ou ininterrupta, acompanhada ou não de vômitos, apetite seletivo e perda de peso. Esta inflamação pode causar patologias secundárias como, má absorção intestinal, linfangiectasia, gastrite crônica, colite, dilatação gástrica e, linfoma gastrointestinal (GERMAN, 2003).

A triagem se inicia por exames laboratoriais. Deve-se descartar causas parasitárias e infecciosas, por meio de hemograma, em conjunto com culturas microbiológicas (ZACHARY, 2018). Pode-se solicitar cultura de cólon e antibiograma, para melhor escolha do antibiótico. Valores bioquímicos podem ter proteínas séricas totais (PST), albumina e cobalamina diminuídos (CARNIER, 2015).

Os exames de imagem como a radiografia, ultrassonografia abdominal e endoscopia são importantes para descartar outras afecções. A radiografia não é rica em informações para diagnosticar DII, contudo, pode indicar presença de corpo estranho, o qual pode não ser visível na ultrassonografia (ZACHARY, 2018). Na ultrassonografia abdominal, pode-se verificar aumento da ecogenicidade intestinal, além de, presença de espessamento extenso e simétrico da parede, com disposição das camadas preservadas (sendo o diferencial de linfoma) e pequenas manchas mucoides brilhantes (CARNIER, 2015).



O diagnóstico de excelência é feito por biópsia intestinal, juntamente com o histórico clínico (ZACHARY, 2018). A histologia intestinal pode ser realizada por endoscopia, colonoscopia e laparotomia como último recurso para diferenciação de neoplasias, auxiliando no estadiamento. São coletados fragmentos de três locais principais, estômago, intestino delgado proximal e cólon, nessa prática há o risco de peritonite (WASHABAU et al., 2010).

Quando o animal não estiver tão debilitado, o tratamento consiste na prescrição de um conjunto de ações, como por exemplo, antiparasitários e antibióticos, febendazol e metronidazol, respectivamente, e manejo dietético. É indicado mudança para uma dieta hipoalergênica, com baixo teor de gordura, sem lactose e sem glúten, com proteína exclusiva, equilíbrio eletrolítico e vitamínico (GERAZ, 2018).

Mesmo com poucos dados clínicos e estudos realizados acerca da influência da disbiose sobre a DII ou vice-versa, é de suma relevância executar os processos de triagem. Com o objetivo de identificar precocemente, se o paciente sofre de DII ou Disbiose, e dessa forma, realizar o tratamento mais eficaz e a remissão mais rápida da microbiota intestinal.



3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disbiose intestinal é um desequilíbrio multifatorial desse microbioma. Que por muito tempo foi negligenciada e tratada apenas como um sinal clínico. Essa afecção pode apresentar sua forma primária, mais incomum e específica ou secundária às condições de doenças gastrointestinais ou de outros sistemas. A integração citada entre os fatores fisiológicos, imunológicos, nutricionais e microbiológicos só confirmam a importância desses setores encontrarem-se em simbiose e como cada um pode afetar direta ou indiretamente o outro.

A microbiota gastrointestinal gera altíssima influência na saúde do hospedeiro ou na ausência dela. Por isso é essencial preservar a rica diversidade que normalmente abriga cada organismo. A idade do indivíduo e sua alimentação apresentam fundamental relevância na manutenção de microrganismos benéficos.

É animador notar o crescente incentivo atual à novos estudos sobre medidas de tratamento não convencionais, o quanto o mercado de TMF e a ozonioterapia, vem se desenvolvendo na medicina veterinária, no que diz respeito à busca do bem-estar animal, e é cada vez mais notório ser primordial no cotidiano dos tutores agora.

Mesmo a disbiose recebendo mais destaque, o diagnóstico de forma direta ainda é de pouca precisão, os métodos atuais apresentam pouca sensibilidade, alto custo e complexidade. Protocolos de tratamento ora solucionam a causa, ora agravam ainda mais o problema. Acerca de tudo que foi apresentado, se faz indispensável mais estudos visando melhor esclarecimento da enfermidade e sobre o singular microbioma da espécie, que pode promover saúde não só ao intestino, mas a outros sistemas do organismo.



REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro. Grupo GEN, 2019. 9788595150355. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150355/>. Acesso em: 21 May 2021.
- ADAMS, R.H. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- ALSHAWAQFEH, M. K.; WAJID, B.; MINAMOTO, Y.; MARKEL, M.; LIDBURY, J. A.; STEINER, J. M.; SERPEDIN, E.; SUCHODOLSKI, J. S. **A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy**. FEMS Microbiology Ecology, n.93, fix136, 2017.
- BARKO, P. C.; MCMICHAEL, M. A.; SWANSON, K. S.; WILLIAMS, D. A. **The Gastrointestinal Microbiome: A Review**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v.32, n.1, p.9-25, 2018.
- BLAKE, A. B. & SUCHODOLSKI, J. S. **Importance of gut microbiota for the health and disease of dogs and cats**. Texas: Animal Frontiers, 2016. 6(3):37-42. Disponível em: <https://doi.org/10.2527/af.2016-0032>
- BLAKE, A. B.; GUARD, B. C.; HONNEFFER, J. B.; LIDBURY, J. A.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI, J. S. **Altered microbiota, fecal lactate, and fecal bile acids in dogs with gastrointestinal disease**. PLoS One, v.14, n.10, e0224454, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224454>
- BOCCI, A. V.; ZANARDI, I., TRAVAGLI, V. **Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship**. J. Transl. Med. v. 9, p. 66, 2011.
- CAMMAROTA, G. et al. **European consensus conference on fecal microbiota transplantation in clinical practice**. GUT, Londres, v. 66, n. 4, p. 569-580, 2017.
- CARNIEL, F. 2015. **Clínica Médica de cães e gatos I: Módulo Gastrointestinal**. pág: 97. Disponível em: <https://drive.google.com/open?id=1EuZjjKOjntkBRQrSkOV-rxEJFvGvSCrs>. Acesso em: 20 de abril de 2021.
- CARVALHO C. J. S.; BARBOSA S. R.; COSTA F.A.L.; SILVA S.M.M.S; **Neoplasias de glândulas perianais em cães**. PUBVET, Londrina, V. 4, N. 11, Ed. 116, Art. 782, 2010.



CAVE, N. J. (2008). **Nutrition e Immunity**. In P. Pibot, V. Biourge & D. Elliot (Eds.), Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition (2nd ed.). (pp.480-506). St Charles, MO USA: Royal Canin®.

CHAITMAN, J. A.L. ZIESE, R. Pilla, Y. **Fecal microbial and metabolic profiles in dogs with acute diarrhea receiving either fecal microbiota transplantation or oral metronidazole**. Front Vet Sci 7 (2020) 16; 7:192. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182012/> >.

CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro. Guanabara & Koogan. 5ª edição. 2014.

DANDRIEUX, J. R. S. **Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same?** Austrália: Journal of Small Animal Practice. 2016. 57(11):589-599. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jsap.12588> .

DINIZ, A. N. et al. **Transplante de microbiota fecal via colonoscopia em um cão com infecção por Clostridioides (Clostridium) difficile**. Ciência Rural [online]. 2021, v. 51, n. 3 [Acessado 6 Junho 2021], e20200783. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20200783>>. Epub 12 Feb 2021. ISSN 1678-4596. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20200783>.

DYCE; SACK; WENSING. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2019. 9788595157439. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157439/>. Acesso em: 12 May 2021

ESLAMI, M.; YOUSEFI, B.; KOKHAEI, P.; HEMATI, M.; et al. **Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer**. Cell Physiol. 2019; 234:17127-43. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.28473> .

EURELL, J.A.; FRAPPIER, B.L. **Histologia veterinária de Dellmann. – 6a Ed.** São Paulo: Editora Manole, 2012. 9788520455722. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455722/>. Acesso em: 13 May 2021.

FAINTUCH, J. **Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia**. [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2017. 9788520462362. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462362/>. Acesso em: 22 abril de 2021.



Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. **Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.** 2002. Canadá. Pág 2. Disponível em: www.fao.org/publications/card/es/c/7c102d95-2fd5-5b22-8faf-f0b2e68dfbb6/

FOSTER, G. M.; STOCKMAN, J.; NOYES, N.; HEUBERGER, A. L.; BROECKLING, C. D.; BANTLE, C. M.; RYAN, E. P. **A comparative study of serum biochemistry, metabolome and microbiome parameters of clinically healthy, normal weight, overweight, and obese companion dogs.** Topics in Companion Animal Medicine, v.33, n.4, p.126-135, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.08.003>

FUTTERLEIB, A.; CHERUBINI, K. **Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso.** Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS, 15(1): 74-78, 2005.

GERAZ, H.S.F. **Diagnóstico e abordagem terapêutica das enteropatias crônicas com ou sem hipoalbuminemia no cão: um estudo retrospectivo.** Dissertação de mestrado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa. 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.5/16580> .

GERMAN, A.J.; HALL, E.J.; DAY, M.J. **Immune Cell Populations within the Duodenal Mucosa of Dogs with Enteropathies.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 15, p. 14-25, 2001.

GERMAN, A.J.; DAY, M.J; RUAUX, C.G; STEINER, J.M; WILLIAMS, D.A; HALL E.J. **Comparison of Direct and Indirect Tests for Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Antibiotic-Responsive Diarrhea in Dogs.** Journal of Veterinary Internal Medicine. 2003. 17, 33-43. Disponível: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb01321.x>

GOMES, M.O.S. **Efeito da adição de parede celular de levedura sobre a digestibilidade, microbiota fecal e parâmetros hematológicos e imunológicos de cães.** Dissertação de Mestrado em Jaboticabal, São Paulo: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista. 2009.

GUÍMARO, J, NIZA, M., BILEK, **A Doença Inflamatória Crônica do Intestino: estudo 57 comparativos entre a imagem endoscópica e o resultado histopatológico em 73 canídeos.** Universidade Técnica De Lisboa -Faculdade de Medicina Veterinária, 2010.



GUO, Q; GOLDENBERG, J. Z; HUMPHREY, C; EL DIB, R; JOHNSTON B. C. **Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 4. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.

HEILMANN, R. M.; ALLENSPACH, K. **Pattern-recognition receptors: signaling pathways and dysregulation in canine chronic enteropathies — brief review.** Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v.29, n.6, p.781-787, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1040638717728545>

HERNÁNDEZ O.; GONZÁLEZ, R. **Ozonoterapia En Úlceras flebostáticasin:** Rev Cubana Cir , 2001; v.40(2) p.123-129. Disponível em: <http://ref.scielo.org/hs59hm>

JERGENS, A. E. 1999. **Inflammatory bowel disease: current perspectives.** Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract. 29(2):501-521, vii. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(99\)50032-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(99)50032-6)

JERGENS, A. E.; CRANDELL, J.; MORRISON, J. A.; DEITZ, K.; PRESSEL, M.; ACKERMANN, M.; SUCHODOLSKI, J. S.; STENER, J. M.; EVANS, R. **Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v.24, n.2, p.269-277, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0447.x>

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica - Texto & Atlas**, 13ª edição. Rio de Janeiro Grupo GEN, 2017. 9788527732178. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527732178/>. Acesso em: 13 May 2021

KEIN, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. 9788595158085. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158085/>. Acesso em: 12 May 2021

KHORUTS, A; SADOWSKY, M. J. **Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation.** Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology. Londres, v. 12, n. 9, p. 508-516, set. 2016.

LAFLAMME, D. **O trato gastrointestinal: sua dupla função como sistema digestivo e de protecção nos cães.** In Sistemas de Protecção Natural em Caninos Proplan Purina®, 18-35.2008.



LO VECCHIO, A.; COHEN, M. B. **Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: benefits and barriers.** Current Opinion in Gastroenterology, Londres, v. 30, n. 1, p. 47-53, 2014.

MENTULA, S.; HARMOINEN, J.; HEIKKILA, M.; WESTERMARCK, E.; RAUTIO, M., HOUVINEN, P.; KONONEN, E. **Comparison between cultured small-intestinal and fecal microbiotas in Beagle dogs.** Applied and Environmental Microbiology. 2005. 71, 4169-4175. DOI: 10.1128/AEM.71.8.4169-4175.2005.

MIDDELBOS, I. S.; FASTINGER, N. D.; FAHEY JR., G. C. **Evaluation of fermentable oligosaccharides in diets fed to dogs in comparison to fiber standards.** Journal of Animal Science, v.85, n. 11, p.3033-3044. 2016.

MORAES, M. S., OLIVEIRA, L. P. S., FURTADO, C. C. & GONZALEZ, F. G. **Efeitos funcionais dos probióticos com ênfase na atuação do kefir no tratamento da disbiose intestinal.** São Paulo: UNILUS Ensino e Pesquisa, 2017. 2318. Disponível em: revista.unilus.edu.br

MORRETE, D.A. **Principais Aplicações Terapêuticas da Ozonioterapia.** Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu/SP, p. 1-19, 2011.

MOYSES, C.D; SCHULTE P.M. **Princípios de Fisiologia Animal.** Porto Alegre: Editora Artmed, 2010. 9788536323244. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536323244/>. Acesso em: 11 May 2021

NELSON, R. W. & COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais.** Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2015. 9788595156258. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595156258/>. Acesso em: 14 May 2021.

PAVLIDIS, P.; POWELL, N.; VICENT, R.P.; EHRLICH, D.; BJARNASON, I.; HAYEE, B. **Bile acids and intestinal inflammation-luminal aggressors or regulators of mucosal defence?** Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2015. 42, 802-817.

PEREIRA, G.Q. **Transplante de Microbiota Fecal em Cães com Gastrenterite Hemorrágica.** 2017. 57p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.



PETROF, E. O; KHORUTS, A. **From Stool Transplants to Next-generation Microbiota Therapeutics.** American Gastroenterological Association, Filadélfia, v. 146, n. 6, p. 1573- 1582, 2014.

PILLA, R.; SUCHODOLSKI, J. S. **The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease.** Frontiers in Veterinary Science, v.14, n.6, p.498, 2020

QUINN, P.J. et al., **Microbiologia Veterinária Essencial.** Porto Alegre: Grupo A, 2018. 9788582715000. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582715000/>. Acesso em: 15 May 2021.

RENTAS, M. F.; BRUNETTO, M. A. **Efeitos da adição de diferentes promotores de saúde intestinal na digestibilidade, produtos fermentativos e parâmetros imunológicos em cães.** 2018. Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2018. Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10135/tde-14112018-150855/> >.

RIBEIRO, B. D. **Microbiologia Industrial - Alimentos - Volume 2.** Rio de Janeiro. Grupo GEN, 2018. 9788595152151. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595152151/>. Acesso em: 10 May 2021.

RIBEIRO, E. M. **Abordagem Nutricional das Doenças do Trato Gastrointestinal.** Unesp. Jaboticabal, São Paulo. Tese de Doutorado em Medicina Veterinária. FCAV/Unesp – Jaboticabal. 2019.

RITT, L. A. **Principais deficiências vitamínicas em cães e gatos.** Disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017. 15 p.

ROMAN, M. **Microbiome restorative therapy healing the immune system.** IVC Journal. 2014. Disponível em: <https://ivcjournal.com/mbrt-immune-system/> .

SANDERS, ME; KLAENHAMMER, TR; OUWEHAND, A.C; POT B; JOHANSEN E; Heimbach JT, et al. **Effects of genetic, processing, or product formulation changes on efficacy and safety of probiotics.** Ann N Y Acad Sci. 2014;1309(1):1-18.

SANTOS, R.; VARAVALHO, M. **A importância de probiótico para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal.** Revista Científica do ITPAC, São Paulo, p. 40-49, 2011. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/41/5.pdf>.



SCHIPPA, S. & CONTE, M. P. **Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health.** Rome, Italy: Nutrients, 2014. 6, 5786-5805. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu6125786> .

SOLIMAN, G.A. **Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease.** Nutrients. 2019; 11(5):1155.

SPINOSA, H.S.; GORNIK, S.L.; Bernardi, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SUCHODOLSKI, J. S.; DOWD, S. E.; WILKE, V.; STEINER, J. M.; JERGENS, A. E. **16S rRNA gene pyrosequencing reveals bacterial dysbiosis in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease.** PLoS One, v.7, n.6, e39333, 2012.

SUCHODOLSKI, J. **Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats.** The Veterinary Journal. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.tvjl.2016.04.011>

TILLEY, L.P; JUNIOR, F. W. K. S. **Consulta Veterinária em 5 Minutos: Espécies Canina e Felina.** Editora Manole, 2015. 9788520448083. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520448083/>. Acesso em: 09 Apr 2021.

TORESSON, L.; STEINER, J. M.; SPODSBERG, E.; OLMEDAL, J. S.; SUCHODOLSKI, J. S.; LIDBURY, J. A. **Effects of oral versus parenteral cobalamin supplementation on methylmalonic acid and homocysteine concentrations in dogs with chronic enteropathies and low cobalamin concentrations.** The Veterinary Journal, n.243, p.8–14, 2019.

TRAVAGLI, V.; ZANARDI, I., VALACCHI, G.; BOCCI, V. **Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review.** Mediators Inflamm., 2010.

TSAI, Y.L.; LIN, TL.; CHANG, C. J. *et al.* **Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases.** *J Biomed Sci* 26, 3 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>

WASHABAU, R. J.; DAY, M. J.; WILLARD, M. D.; HALL, E. J.; JERGENS, A. E.; MANSELL, J., WSAVA. International Gastrointestinal Standardization Group. 2010. **Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals.** Journal of Veterinary Internal Medicine, 24(1), 10–26. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20391635> .



ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. Grupo GEN, 2018. 9788595150621. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150621/>. Acesso em: 19 de abril de 2021.



Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, por colocar pessoas incríveis ao meu redor e por iluminar meus passos no decorrer dessa caminhada.

Aos meus pais e minha irmã Andressa pela oportunidade de tornar meu sonho realidade, me apoiar, respeitar meu tempo e pelos puxões de orelha também. Espero dar muito orgulho a vocês.

À Natália, minha prima e inspiração profissional, que tanto me ajudou em vários momentos, em estudar para provas, a cuidar do Shogun, nos momentos que pensei em desistir, que eu não daria conta. Você sempre soube trazer as palavras que eu precisava escutar. Espero um dia me tornar uma veterinária tão segura quanto você.

Ao meu amor Everton, que está sempre ao meu lado torcendo por meu sucesso. Me ajuda a estudar na medida de sua capacidade, se interessa em que eu o ensine um pouco mais sobre os animais e que se alegra com minhas vitórias.

À minha orientadora Veridiane, que me auxiliou da melhor forma possível, com dedicação, atenção e paciência mesmo na situação que enfrentamos de pandemia, que não tivemos a ocasião de nos encontrarmos pessoalmente. E à instituição Uniceplac, que me acolheu muitíssimo bem, fez eu me sentir inclusa rapidamente, por proporcionar um ambiente leve e rotina prazerosa a ser seguida. Agradeço a todos os professores que tive durante a minha graduação, com certeza cada um tem parcela de minha evolução profissional e pessoal.

Às minhas amigas da Upis, por nossa amizade e união até hoje, pelos bons momentos e perrengues de estudo também, quero levar vocês comigo sempre, tenho plena confiança nas profissionais que se tornaram. Eu aprendo diariamente com cada uma de vocês.

Aos meus tios, Carmos e Patrícia, por desde a infância terem despertado em mim o amor por essa profissão tão desafiadora e gratificante. Também sou grata por meus outros ciclos de amizade e minha família, que de alguma forma conseguiram me estimular a não desistir dos meus objetivos. Muito obrigada!

