



## **Uso de probióticos na nutrição de cães com Doença Inflamatória Intestinal (DII) – uma atualização.** Use of probiotics in the dogs nutrition with Inflammatory Bowel Disease (IBD) – an update.

[Cláudio Marcos Rocha-de-Souza](#)<sup>1</sup>, Ana Carolina Aor Zaqueu<sup>1</sup>, Lívia Rodrigues da Cruz<sup>1</sup>, Marcelo Gomes de Souza<sup>1</sup>, [Tarcisio Rangel do Couto](#)<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>- Graduandos em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Santa Úrsula – USU – Rio de Janeiro/RJ – Brasil.

<sup>2\*</sup>- Docente do Curso da Medicina Veterinária da USU. E-mail: [tarcisiorcouto@yahoo.com.br](mailto:tarcisiorcouto@yahoo.com.br)

### **Resumo**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) canina é o termo utilizado para designar um grupo de doenças intestinais crônicas, que se manifesta por sinais gastrintestinais persistentes ou recorrentes. Os sintomas conhecidos são vômito, diarreia, alterações no apetite e perda de peso. O tratamento consiste em dieta combinada com antibioticoterapia e fármacos imunossuppressores. Atualmente sabe-se que alterações no perfil da microbiota podem ser utilizadas como forma de prevenção de desordens digestivas, visto que alguns probióticos oferecem benefícios aos pacientes com DII, podendo reduzir sintomas e melhorar a imunidade destes, contudo, pode-se dizer que ainda não há um consenso em relação à recomendação do uso dos probióticos em doenças inflamatórias intestinais.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal canina. Enteropatia. Microbiota intestinal.

### **Abstract**

Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD) is the term used to designate a group of chronic intestinal diseases, manifested by persistent or recurrent gastrointestinal signs. Known symptoms are vomiting, diarrhea, changes in appetite and weight loss. Treatment consists of a diet combined with antibiotic therapy and immunosuppressive drugs. It is currently known that changes in the microbiota profile can be used as way to prevent digestive disorders, since some probiotics offer benefits to patients with IBD, reducing symptoms and improving their immunity, however, can say that there is still no consensus regarding the recommendation of the use probiotics in inflammatory bowel diseases.

**Keywords:** Canine inflammatory bowel disease. Enteropathy. Intestinal microbiota.

## **Desenvolvimento**

Foi realizada a partir da busca na literatura, estudos sobre a Doença Inflamatória Intestinal (DII) entre os anos de 2000 a 2021, com a inclusão de alguns trabalhos importantes para a temática, publicados na década de 90. A pesquisa foi feita nas bases de dados Google Acadêmico, Portal Periódicos CAPES, PubMed, SciELO - Scientific Electronic Library Online, LILACS - Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Science Direct e Scopus, utilizando as palavras-chave: doença inflamatória intestinal, nutrição, probiótico, cão, enteropatia e microbiota intestinal.

## **Etiopatogenia**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) abrange um conjunto de doenças intestinais crônicas e idiopáticas que manifestam sinais clínicos recorrentes no sistema gastrointestinal, podendo ocorrer principalmente no intestino delgado ou no grosso. É uma das doenças mais comuns na clínica de cães e gatos com sintomas gastrointestinais crônicos (WALY et al., 2004). Na maior parte das vezes, a DII possui sua etiologia desconhecida, semelhante ao que acontece com a DII humana (JERGENS; SIMPSON, 2012). Entretanto, alguns fatores podem ser apontados como predisponentes, tais como bactérias, parasitas, dietas, fatores genéticos e a desregulação da resposta imune à microbiota intestinal (JERGENS, 2012). Nesta doença, a inflamação é estabelecida através do dano tecidual e a alta quantidade de antígenos do ambiente intestinal é responsável por perpetuar o processo (KLEINSCHMIDT et al., 2010).

O estudo da DII canina sugere que a interação entre fatores genéticos e bactérias entéricas seja crucial para o desenvolvimento da doença, tendo várias raças de cães reconhecidas como sendo predispostas a formas específicas de DII, tais como a colite granulomatosa (CG) em Boxers. Esse fato poderia explicar a presença da bactéria *Escherichia coli* dentro de macrófagos da mucosa de cães afetados por CG e a remissão dos sinais inflamatórios após sua erradicação com antibióticos (GERMAN et al., 2000). Em pastores alemães é notável a susceptibilidade à enteropatia crônica e alguns estudos de pesquisa e de dados clínicos indicaram que a composição alterada da microbiota intestinal (disbiose) seja fundamental na condução do processo inflamatório em pequenos animais com DII. Além desses fatores, a DII de pequenos animais pode ser causada por vários distúrbios genéticos que levam ao hospedeiro ter respostas aberrantes contra a microbiota entérica (JERGENS; SIMPSON, 2012).

## **Tolerância imunológica intestinal**

A tolerância imunológica é responsável por controlar a inflamação do trato gastrointestinal, limitando a resposta contra alimentos e antígenos derivados de bactérias comensais. Quando esse sistema complexo falha, seja devido à agentes químicos, patogênicos ou à predisposição genética, ocorre ativação da resposta imunológica, causando as doenças inflamatórias intestinais (SHANAHAN, 2002).

Em um hospedeiro normal, as bactérias comensais ativam respostas imunológicas nas células epiteliais, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B, o que permite a coexistência do hospedeiro com micróbios e os seus produtos. Contudo nas DII, ocorre perda de tolerância às bactérias comensais, conduzindo a um processo de inflamação crônica em que a microbiota estimula constantemente o sistema imunitário do hospedeiro, perpetuando a doença (SARTOR, 2008). A perda

da tolerância à microbiota entérica, a ativação de células do sistema imune e a presença de infiltrado leucocitário são características de inflamações gastrointestinais (SHANAHAN, 2002).

Como dito, no processo de tolerância imunológica ocorre reconhecimento da microbiota intestinal pelo sistema imunitário local, ativando a cascata inflamatória: os linfócitos intraepiteliais, células Paneth e células M e os seus produtos formam uma barreira física e química, que nas DII se encontra alterada e não consegue impedir a invasão bacteriana. Na lâmina própria, as células dendríticas capturam e reconhecem antígenos bacterianos. Por outro lado, diversas populações celulares auxiliam a regulação da resposta imunológica no intestino. Uma das células importante nesse processo são as T reguladoras (Tregs), que têm capacidade de reconhecerem antígenos próprios e não-próprios e, por essa razão, desempenham um papel fundamental na tolerância imunológica, prevenindo doenças e estimulando cronicamente o sistema imune (SAKAGUCHI, 2004). Uma das primeiras populações de células reportadas como Tregs foram as Th3, responsáveis por induzir tolerância oral. Por outro lado, Tregs produtoras de interleucina 10 (IL-10) estão presentes na mucosa intestinal em condições normais, inibindo a resposta patogênica à microbiota intestinal (CONG et al., 2002). Entretanto, outros subtipos de células T, tais como a Th1, Th2 e Th17, podem estar presentes também no intestino e alguns produtos bacterianos da flora intestinal normal podem induzir uma inflamação fisiológica neste sítio (CERF-BENSUSSAN; GABORIAU-ROUTHIAU, 2010).

Apesar haver avanços na compreensão da microbiota em doentes com DII, alguns pontos fundamentais continuam por se entender, tais como, se é a microbiota intestinal a desencadear e manter a cronicidade da resposta inflamatória nas DII ou se é a sua alteração resultado da inflamação da mucosa ou se a permeabilidade intestinal descrita nestas doenças é um fenômeno primário ou secundário (GUARNER; MALAGELADA, 2003).

### **Apresentação clínica**

A DII canina acomete predominantemente animais de meia-idade e normalmente apresenta sinais clínicos como vômito, diarreia, alterações no apetite e perda de peso (GERMAN et al., 2000; JERGENS et al., 2003). Normalmente a inflamação é difusa e acaba por afetar tanto o intestino grosso, como o intestino delgado do animal, porém existem casos em que apenas uma das partes é acometida. O aparecimento de fezes moles e aquosas caracterizam o acometimento do intestino delgado, já fezes moles e viscosas são características de acometimento do intestino grosso (CHANDLER, 2002). A presença de sangue no vômito e na diarreia indica algum grau de gravidade e normalmente está associada a infiltrados eosinofílicos ou a ulceração/erosão gastrointestinais (JERGENS et al., 2003). A idade do cão é importante, dado que a DII acomete predominantemente cães de meia idade (JERGENS et al., 1992). O curso da doença normalmente é intermitente, mas com a evolução da doença os sintomas vão se tornando cada vez mais frequentes, o que leva o tutor a procurar atendimento veterinário.

### **Diagnóstico clínico e laboratorial**

O diagnóstico é rotineiramente realizado em três etapas. A identificação de sintomas crônicos gastrointestinais é o primeiro passo, seguido pela correlação dos sintomas que também se expressam em outras etiologias e, por fim, a análise histológica da inflamação. O diagnóstico se inicia através de exame físico e investigação do histórico clínico, como vacinação e desparasitação, tendo em vista que alguns parasitas intestinais podem causar diarreias crônicas (SANCAK et al., 2004).

O diagnóstico de DII é de exclusão e requer a eliminação de sintomatologias semelhantes que possam ser provenientes de outras etiologias, como por exemplo, o exame de flutuação fecal pode auxiliar na exclusão de acometimento por *Trichuris trichiura*. Após se esgotarem os exames de exclusão procedimentos invasivos devem ser considerados (JERGENS; SIMPSON, 2012). Nesse sentido, exames que necessitam de anestesia geral como por exemplo endoscopia e laparotomia exploratória devem ser realizados a fim de analisar conteúdos de biopsia, do líquido duodenal e realizar cultura bacteriana (JERGENS; SIMPSON, 2012). Apesar do diagnóstico definitivo necessitar da realização de biopsia intestinal, procedimentos menos invasivos podem ser realizados através de hemograma, análises bioquímicas, urinálise, exames fecais (esfregaço ou flutuação) e exame de imagem (JERGENS et al., 2003).

## **Tratamento**

Para iniciar o tratamento terapêutico é preciso considerar a sintomatologia, anamnese e os resultados de exames laboratoriais. É preciso deixar o tutor ciente que, por se tratar de uma doença crônica, o objetivo do tratamento é evitar recorrências e controlar a sintomatologia. Ainda assim, o tratamento varia de acordo com a experiência e preferência de cada médico veterinário, sempre levando em consideração a eficiência da remissão dos sintomas clínicos, efeitos colaterais e a aceitação do paciente e do tutor. Estima-se que o tratamento terapêutico possa levar de 15 a 30 dias, ocorrendo a remissão dos sinais clínicos, inicia-se a redução medicamentosa (CRAVEN et al., 2004; SIMPSON; JERGENS, 2011; COLLINS, 2013).

O tratamento da DII consiste em dieta combinada com antibioterapia e administração de fármacos imunossupressores. Há casos em que apenas a dieta adequada pode levar a uma completa ou parcial remissão dos sintomas. Por outro lado, nos casos mais graves, somente a alteração da dieta dificilmente tem sucesso. As dietas de eliminação se tornam eficazes em 21 dias a 30 dias, porém, em casos mais graves podem levar até 45 dias. É importante salientar que o tutor deve estar ciente que em hipótese alguma pode oferecer qualquer outro tipo de alimento, isso inclui as recompensas (MALEWSKA et al., 2011; KATHRANI, 2021). Em casos de deficiência nutricional, a colocação de tubo alimentar por um breve período deve ser considerada nos animais com trato gastrointestinal funcional (MATZ; GUILFORD, 2003). O conjunto de fatores que incluem sintomatologia, gravidade da doença, porção do trato intestinal acometido e porte do animal irão determinar a quimioterapia mais adequada para cada paciente, sempre levando em consideração os efeitos colaterais associados.

## **Microbiota canina intestinal**

A simbiose, ou também chamada mutualismo, constitui uma forma de interação interespecífica, na qual ambos os organismos envolvidos apresentam vantagens, caracterizando uma relação obrigatória e harmônica. A microbiota intestinal representa um exemplo dessa relação, no qual microrganismos se desenvolvem pelo trato gastrointestinal (TGI) a fim de se beneficiar do substrato presente entre o lúmen e a mucosa intestinal, e como consequência desta interação, ocorre a regulação e absorção de nutrientes e minerais, beneficiando o hospedeiro (CUMMINGS; MACFARLANE, 1997). Além disso, a microbiota também atua no controle da proliferação das bactérias patogênicas, participam da produção de enzimas, vitaminas e componentes necessários para a renovação celular (ROBERFROID et al., 2010).

Hoje, a maioria dos cães fazem dietas ricas em carboidratos, vivem em áreas urbanas e, portanto, enfrentam desafios de estilo de vida semelhantes como os seres humanos. A saúde e o bem-estar dos animais de companhia, assim como seus donos, dependem da microbiota intestinal. A composição e atividade da microbiota têm sido associadas a várias doenças, tanto nos animais quanto em seus proprietários (SUMMA; VON BONSDORFF; MAUNULA, 2012). Por este motivo, tem aumentado a busca pelo conhecimento mais exato sobre a microbiota em animais de estimação e informações sobre como isso afeta sua saúde a longo prazo (GRZEŚKOWIAK et al., 2015).

A microbiota do trato gastrintestinal de cães é semelhante ao do ser humano. No intestino delgado há predominância de bactérias aeróbias ou anaeróbias facultativas, ao passo que as bactérias anaeróbias predominam no intestino grosso. Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria e Actinobacteria são os filos bacterianos predominantes (SUCHODOLSKI, 2011; DENG; SWANSON, 2015), sendo que dentro do filo Firmicutes, prevalecem a classe Clostridia, com destaque para os gêneros *Clostridium* e *Ruminococcus* (HANDL et al., 2011). Tanto a raça do animal, sua dieta ou idade, quanto o ambiente que ele se encontra e ainda as metodologias laboratoriais empregadas, são fatores que podem interferir na composição da microbiota natural e no percentual dos filos encontrados (ALESSANDRI et al., 2020).

A disbiose pode ser definida como um desequilíbrio entre bactérias protetoras e agressoras com a produção de efeitos nocivos ao organismo, além disso, pode estar relacionada às desordens do trato gastrintestinal e de outros órgãos (SUCHODOLSKI, 2016). Diversos fatores podem influenciar sobre o estabelecimento da microbiota intestinal, dentre eles estão, o tipo de dieta consumida, exposição a microrganismos e a interação do animal com o ambiente. As alterações que ocorrem no perfil da microbiota, como forma de prevenção ou prevenção de desordens digestivas, são determinadas pela nutrição subsequente. A composição da microbiota presente pode ser modificada pela utilização de aditivos como: fontes de fibras, prebióticos, enzimas, probióticos e acidificantes (ALESSANDRI et al., 2020; PILLA; SUCHODOLSKI, 2020).

### **Probióticos: O que são e importância**

De acordo com a FAO, probióticos podem ser definidos por “microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde dos hospedeiros” (MORELLI; CAPURSO, 2012). Para haver a administração de probióticos em organismos clinicamente afetados deve levar em consideração as espécies de microrganismos a serem utilizados, sendo estes resistentes à digestão por ácido gástrico e enzimas intestinais, capazes de aderir ao epitélio intestinal, e capazes de influenciar as respostas imunes do hospedeiro (WYNN, 2009).

Originalmente os probióticos constituíram a base para prevenir e tratar vários distúrbios e doenças em animais de fazenda. Recentemente, também ganharam popularidade o uso desses produtos entre os animais de estimação, especialmente cães e gatos. Portanto, a suplementação da dieta animal com probióticos definidos e indefinidos parece ser uma maneira essencial de ajudar a manter e promover a saúde do TGI ideal e bem-estar de animais de estimação como animais de companhia (HILL et al., 2014).

Diversos estudos apontam os possíveis benefícios do uso de probióticos em animais de estimação como a modulação do sistema imunológico pelo fato de bloquearem a colonização de microrganismos patogênicos e estimularem as respostas imunológicas no local, além de exercerem na gestão da imunidade de doenças mediadas, como alergias (BIOURGE et al., 1998; LEE; HASE, 2014). Além disso, ajuda na manutenção do estresse, proteção contra infecções causadas por

enteropatógenos. Eles podem aumentar a atividade das microvilosidades de membrana, promover a restituição epitelial, prevenir a apoptose epitelial, aumentar a justaposição das células durante a inflamação (reduzindo a permeabilidade), suprimir a secreção de eletrólitos durante a infecção do enteropatógeno, aumento da expressão de glicoproteínas, fornecer enzimas que podem melhorar o digestão de nutrientes dietéticos do hospedeiro, e encurtar tempo de trânsito do sistema gastrointestinal (TANG; MANNINEN; SARIS, 2012; TUN et al., 2012). Estudos recentes também elucidam os benefícios do uso de probióticos para a obesidade de animais de pequeno porte (ALESSANDRI et al., 2020).

Os microrganismos utilizados como probióticos são usualmente componentes não patogênicos da microbiota normal, tais como as bactérias ácido lácticas (principais gêneros: *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*) e leveduras como *Saccharomyces* (WEESE; MARTIN, 2011).

Em 2015, o MAPA definiu em sua Instrução Normativa nº 44 o uso veterinário dos probióticos como aditivos zootécnicos equilibradores da microbiota normal (MAPA, 2015). A tabela abaixo apresenta alguns compostos probióticos comercializados no Brasil e adicionados em alimentos ou em formas farmacêuticas para cães (Tabela 1).

### **Probióticos na nutrição de cães com doença inflamatória intestinal**

Diferentes estudos têm sugerido que a dieta alimentar teria a capacidade de modular a microbiota normal intestinal em cães (SANDRI et al., 2017; BRESCIANI et al., 2018). Esses animais, em seu estado natural, são fundamentalmente carnívoros necrófilos, tendo uma dieta rica em proteínas. Contudo, atualmente a dieta administrada aos cães de companhia é basicamente representada por rações comerciais, contendo, na sua maioria, uma alta concentração de carboidratos de origem vegetal. A ingestão de fibras vegetais presentes nas rações comerciais aumenta a concentração de bactérias intestinais do filo Firmicutes e diminui a concentração de bactérias do filos Fusobacteria e Proteobacteria (MIDDELBOSS et al., 2010). Além disso, também suportam essa afirmação os estudos comparativos conduzidos com cães submetidos a dietas ricas em proteínas e gordura e pobres em carboidratos, compostas por uma combinação de órgãos e vísceras bovinas, em comparação com cães em dieta à base de rações industriais ricas em carboidratos. Os cães em dieta com alta de concentração proteica apresentaram diminuição dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, incluindo os gêneros *Peptostreptococcus* e *Faecalibacterium* e os gêneros *Bacteroides* e *Prevotella*, respectivamente (BERMINGHAM et al., 2017; SCHMIDT et al., 2018).

Alguns autores sugerem que alterações na microbiota dos cães podem contribuir para a patogênese de diferentes doenças localizadas ou sistêmicas, incluindo a DII. Essa disbiose resulta em alterações funcionais no transcriptoma, proteoma ou metaboloma microbiano (VÁZQUEZ-BAEZA et al., 2016; ZENG; INOHARA; NUÑEZ, 2017). Embora ainda não esteja muito claro se essas mudanças taxonômicas e funcionais observadas no intestino sejam a causa ou efeito da DII. Para complicar ainda mais, a maioria dos casos o diagnóstico DII somente é estabelecido após uma doença não responder ao tratamento com antibióticos, que possivelmente já terão alterado o composição da microbiota (PILLA; SUCHODOLSKI, 2020).

Tabela 1 - Probióticos para cães comercializados no Brasil.

PRODUTO E FABRICANTE	MICROORGANISMOS	FONTE
Lactobac Dog® (Organnact)	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus toyoi</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus lactis</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<a href="https://www.organnact.com.br/produto/para-seu-pet/lactobac-dog/">https://www.organnact.com.br/produto/para-seu-pet/lactobac-dog/</a>
Probiótico Biovet® (Biovet)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	<a href="http://biovet2021.linhavermivet.com.br/produtos/probiotico-cao/">http://biovet2021.linhavermivet.com.br/produtos/probiotico-cao/</a>
Biocanis® (Ouro Fino)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium animalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	<a href="https://www.ourofinopet.com/produtos/suplementos/biocanis/">https://www.ourofinopet.com/produtos/suplementos/biocanis/</a>
Probsil® (Vansil)	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<a href="http://vansil.com.br/produto/prob-sil/">http://vansil.com.br/produto/prob-sil/</a>
Florafort® (Vitafort)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<a href="https://vitafort.com.br/florafort-pet/">https://vitafort.com.br/florafort-pet/</a>
Biosan Flora B12® (Biosan)	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus lactis</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<a href="http://biosan.ind.br/produtos/biosan-flora-b12/">http://biosan.ind.br/produtos/biosan-flora-b12/</a>
Longevi® (Petvi)	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i>	<a href="https://petvi.com.br/conheca-o-longevi-1/">https://petvi.com.br/conheca-o-longevi-1/</a>

Como abordado anteriormente, os probióticos podem ser definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, alteram a microbiota das mucosas, resultando em benefícios à saúde do hospedeiro (SÁNCHEZ et al., 2017). A utilização terapêutica dos probióticos em cães é bastante promissora. Contudo, poucos estudos objetivos que realmente atestam a eficácia clínica dos probióticos nos casos de DII estão disponíveis. Manipulações no microbioma intestinal têm sido frequentemente incluídas como parte do tratamento da DII, principalmente porque o uso prolongado de antibióticos, como a Tilosina e o Metronidazol usualmente prescritos para o tratamento dessa patologia, tem um impacto negativo sobre a microbiota intestinal desses animais (SUCHODOLSKI et al., 2009; JERGENS et al., 2010).

Além disso, probióticos podem, em algumas situações, não serem capazes de colonizar, extensivamente e de modo permanente, o trato intestinal de cães, devido à competição da microbiota já estabelecida (GARCIA-MAZCORRO et al., 2011). Por outro lado, diferentes formulações de probióticos, contendo espécies de *Enterococcus* spp. e de *Streptococcus* spp., podem ter efeitos positivos através da produção de metabólitos, que modulam a microbiota local em disbiose e o sistema imunológico do hospedeiro (SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016).

Em um experimento com cães diagnosticados com DII, o delineamento comparou as respostas do tratamento da terapia combinada (Prednisona + Metronidazol) com o tratamento utilizando o VSL#3<sup>®</sup> (formulação de diferentes probióticos contendo *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* e *Streptococcus sulivarius* subsp. *thermophilus*). Nesse estudo foi observado melhora do quadro clínico e reversão da disbiose no grupo tratado com o VSL#3<sup>®</sup>. Os dados sugeriram que esse efeito protetor estava associado ao aumento do número de linfócitos T reguladores FOXP3<sup>+</sup> e de células TGF- $\beta$ <sup>+</sup> que estão associadas na regulação negativa de processos inflamatórios (ROSSI et al., 2014).

A disbiose intestinal observada em casos de DII também é comumente caracterizada por um redução significativa no percentual de alguns gêneros bacterianos ou de espécies envolvidas na fermentação de carboidratos complexos, resultando em uma diminuição intestinal concentração de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que desempenham um importante papel anti-inflamatório, estimulando a diferenciação dos linfócitos T Th0 em linfócitos T reguladores (ARPAIA et al., 2013; SUCHODOLSKI, 2016).

Outro fato relevante que dever ser levado em consideração é que doenças inflamatórias intestinais estão frequentemente relacionadas com um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL12 e IL23 (KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA et al., 2013). Logo, a escolha de probióticos no tratamento dessas doenças deve ser baseada na sua capacidade de induzir um padrão anti-inflamatório de citocinas (IL-10<sup>high</sup>, TGF- $\beta$ <sup>high</sup>, IL-12<sup>low</sup>, IL-23<sup>low</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>low</sup>).

Já em outro estudo, com delineamento duplo cego aplicado, não foram observadas diferenças significativas entre o tratamento padrão (dieta mais prednisona PO a uma dosagem de 0,5-1 mg/kg q12h  $\times$  3 semanas), com ou sem adição do Visbiome<sup>®</sup> Probiótico (uma formulação de diferentes probióticos contendo *S. thermophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum* e *B. infantis*). Ambos os grupos foram capazes de modular de forma similar a concentração de bactérias presente na mucosa intestinal. Por outro lado, o tratamento padrão resultou no aumento significativo de *Bifidobacterium* spp., enquanto a terapia padrão em associação com o Visbiome<sup>®</sup> resultou no aumento significativo de *Lactobacillus* spp. (WHITE et al., 2017). Além disso, apenas os cães submetidos aos probióticos apresentaram maior expressão das proteínas de junções de oclusão (*tight junctions*) observadas nas biópsias do duodeno,



sugerindo seu papel na manutenção da integridade da mucosa e conseqüentemente, diminuição da resposta inflamatória observada em cães com DII (WHITE et al., 2017).

### Considerações finais

Pode-se concluir que ainda há muito para ser respondido sobre a real eficácia do uso de probióticos na terapia da DII. O microbioma do trato intestinal é extremamente complexo e muitos questionamentos necessitam ser respondidos de forma sistemática, tais como: a) Quais probióticos ou associações de probióticos são mais efetivos no controle da DII? b) Quais são as dosagens desses probióticos e a duração do tratamento? c) Quais os sintomas que são eliminados ou atenuados com o seu uso? d) Como utilizar esses probióticos para modular negativamente a resposta inflamatória observada nessa patologia?

### Contribuição dos autores

Redação do artigo: Cláudio Rocha-de-Souza, Ana Carolina Aor Zaqueu, Lívia Rodrigues da Cruz e Marcelo Gomes de Souza. Correção, revisão e padronização: Tarcisio Rangel do Couto.

### Referências bibliográficas

- ALESSANDRI, G.; ARGENTINI, C.; MILANI, C.; TURRONI, F.; OSSIPRANDI, M. C.; SINDEREN, D. V.; VENTURA, M. Catching a glimpse of the bacterial gut community of companion animals: a canine and feline perspective. **Microbial Biotechnology**, v. 13, n. 6, p. 1708-1732, 2020.  
<https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-7915.13656>
- ARPAIA, N.; CAMPBELL, C.; FAN, X.; DIKIY, S.; VEEKEN, J. V.; ROOS, P.; LIU, H.; CROSS, J. R.; PFEFFER, K.; COFFER, P. J.; RUDENSKY, A. Y. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T cell generation. **Nature**, v. 504, n. 7480, p. 451-455, 2013.  
<https://www.nature.com/articles/nature12726>
- BERMINGHAM, E. N.; MACLEAN, P.; THOMAS, D. G.; CAVE, N. J.; YOUNG, W. Key bacterial families (Clostridiaceae, Erysipelotrichaceae and Bacteroidaceae) are related to the digestion of protein and energy in dogs. **PeerJ**, v. 5, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265505/>
- BIOURGE, V.; VALLET, C.; LEVESQUE, A.; SERGHERAERT, R.; CHEVALIER, S.; ROBERTON, J. L. The use of probiotics in the diet of dogs. **The Journal of Nutrition**, v. 128, n. 12, p. 2730-2732, 1998.  
<https://academic.oup.com/jn/article/128/12/2730S/4724343>
- BRESCIANI, F.; MINAMOTO, Y.; SUCHODOLSKI, J. S.; GALIAZZO, G.; VECCHIATO, C. G.; PINNA, C.; BIAGI, G.; PIETRA, M. Effect of an extruded animal protein-free diet on fecal microbiota of dogs with food-responsive enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1903-1910, 2018.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353569/>
- CERF-BENSUSSAN, N.; GABORIAU-ROUTHIAU, V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? **Nature Reviews Immunology**, v. 186, p. 1531-1537, 2010.  
<https://www.nature.com/articles/nri2850>
- CHANDLER, M. The chronically diarrhoeic dog. **In Practice**, v. 24, n. 1, p. 18-24, 2002.  
<https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/inpract.24.1.18>

COLLINS, M. T. Canine inflammatory bowel disease: current and prospective biomarkers for diagnosis and management. **Compendium (Yardley, PA)**, v. 35, n. 3, p. E5, 2013.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23532922/>

CONG, Y.; WEAVER, C. T.; LAZENBY, A.; ELSON, C. O. Bacterial-reactive T regulatory cells inhibit pathogenic immune responses to the enteric flora. **Journal of Immunology**, v. 169, n.11, p. 6112-6119, 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444113/>

CRAVEN, M.; SIMPSON, J. W.; RIDYARD, A. E.; CHANDLER, M. L. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995–2002). **Journal of Small Animal Practice**, v. 45, n. 7, p. 336-342, 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266855/>

CUMMINGS, J. H.; MACFARLANE, G. T. Colonic microflora: nutrition and health. **Nutrition**, v. 13, n. 5, p. 476-478, 1997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9225346/>

DENG, P.; SWANSON, K. S. Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 1, p. 6-17, 2015.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414978/>

GARCIA-MAZCORRO, J. F.; LANERIE, D. J.; DOWD, S. E.; PADDOCK, C. G.; GRÜTZNER, N.; STEINER, J. M.; IVANEK, R.; SUCHODOLSKI, J. S. Effect of a multi-species synbiotic formulation on fecal bacterial microbiota of healthy cats and dogs as evaluated by pyrosequencing. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 78, n. 3, p. 542-554, 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22067056/>

GERMAN, A. J.; HALL, E. J.; KELLY, D. F.; WATSON, A. D. J.; DAY, M. J. An immunohistochemical study of histiocytic ulcerative colitis in boxer dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v. 122, n. 2, p. 163-175, 2000. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021997599903535>

GRZEŚKOWIAK, Ł.; ENDO, A.; BEASLEY, S.; SALMINEN, S. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. **Anaerobe**, v. 34, p. 14-23, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863311/>

GUARNER, F.; MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. **Lancet**, v. 361, n. 9356, p. 512-519, 2003. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)12489-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)12489-0/fulltext)

HANDL, S.; DOWD, S. E.; GARCIA-MAZCORRO, J. F.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI, J. S. Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 76, n. 2, p. 301-310, 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21261668/>

HILL, C.; GUARNER, F.; REID, G.; GIBSON, G. R.; MERENSTEIN, D. J.; POT, B.; MORELLI, L.; CANANI, R. B.; FLINT, H. J.; SALMINEN, S.; CALDER, P. C.; SANDERS, M.E. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506-514, 2014. <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.66>

JERGENS, A. E.; MOORE, F. M.; HAYNES, J. S.; MILES, K. G. Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 201, n. 10, p. 1603-1608, 1992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1289345/>

JERGENS, A. E.; SCHREINER, C. A.; FRANK, D. E.; NIYO, Y.; AHRENS, F. E.; ECKERSALL, P. D.; BENSON, T. J.; EVANS, R. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 3, p. 291-297, 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12774968/>

JERGENS, A. E.; CRANDELL, J.; MORRISON, J. A.; DEITZ, K.; PRESSEL, M.; ACKERMANN, M.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, 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.

<http://europepmc.org/article/MED/20051005>

JERGENS, A. E.; CRANDELL, J. M.; EVANS, R.; ACKERMANN, M.; MILES, K. G.; WANG, C. A clinical index for disease activity in cats with chronic enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 5, p. 1027-1033, 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584141/>

JERGENS, A. E.; SIMPSON, K. W. Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. **Frontiers in Bioscience**, v. 4, p. 1404-1419, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22201965/>

KATHRANI, A. Dietary and nutritional approaches to the management of chronic enteropathy in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Advances in Gastroenterology**, v. 51, n. 1, p. 123-136, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131914/>

KLEINSCHMIDT, S.; HARDER, J.; NOLTE, I.; MARSILIO, S.; HEWICKER-TRAUTWEIN, M. Chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, n. 2, p. 97-103, 2010. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1016/j.jfms.2009.07.004>

KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA, A.; RYCHLIK, A.; DEPTA, A.; WDOWIAK, M.; NOWICKI, M.; KANDER, M. Cytokines in canine inflammatory bowel disease. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 16, n. 1, p. 165-171, 2013. <http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.agro-b3942f97-a1a3-4178-8a61-4c1b7468b24d>

LEE, W. J.; HASE, K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. **Nature Chemical Biology**, v. 10, n. 6, p. 416-424, 2014. <https://www.nature.com/articles/nchembio.1535>

MALEWSKA, K.; RYCHLIK, A.; NIERADKA, R.; KANDER, M. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs and cats. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 14, n. 1, p. 165-171, 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528730/>

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa N° 44, de 15 de dezembro de 2015**. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-sda-mapa-ndeg-44-de-15-12-2015.pdf/view>>. Acesso em: 2 jun. 2021.

MATZ, M. E.; GUILFORD, W. G. Laboratory procedures for the diagnosis of gastrointestinal tract diseases of dogs and cats. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 51, n. 6, p. 292-301, 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16032343/>

MIDDELBOS, I. S.; VESTER BOLER, B. M.; QU, A.; WHITE, B. A.; SWANSON, K. S.; FAHEY, J. R.; G. C. Phylogenetic characterization of fecal microbial communities of dogs fed diets with or without supplemental dietary fiber using 454 pyrosequencing. **PLoS ONE**, v. 5, n. 3, p. 9768, 2010. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009768>

MORELLI, L.; CAPURSO, L. FAO/WHO Guidelines on Probiotics: 10 Years Later. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 46, p. S1, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22955349/>

PILLA, R.; SUCHODOLSKI, J. S. The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971114/>

ROBERFROID, M.; GIBSON, G. R.; HOYLES, L.; MCCARTNEY, A. L.; RASTALL, R.; ROWLAND, I.; WOLVERS, D.; WATZL, B.; SZAJEWSKA, H.; STAHL, B.; GUARNER, F.; RESPONDEK, F.; WHELAN, K.; COXAM, V.; DAVICCO, M. J.; LÉOTOING, L.; WITTRANT, Y.; DELZENNE, N. M.; CANI, P. D.; NEYRINCK, A. M.; MEHEUST, A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. S2, p. S1-S63, 2010. <https://www.cambridge.org/core/journals/british->

[journal-of-nutrition/article/prebiotic-effects-metabolic-and-health-benefits/F644C98393E2B3EB64A562854115D368](https://doi.org/10.1080/10807014.2014.941153)

ROSSI, G.; PENGO, G.; CALDIN, M.; PICCIONELLO, A. P.; STEINER, J. M.; COHEN, N. D.; JERGENS, A. E.; SUCHODOLSKI, J. S. Comparison of microbiological, histological, and immunomodulatory parameters in response to treatment with either combination therapy with prednisone and metronidazole or probiotic VSL#3 strains in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722235/>

SAKAGUCHI, S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. **Annual Review of Immunology**, v. 22, p. 531-562, 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15032588/>

SÁNCHEZ, B.; DELGADO, S.; BLANCO-MÍGUEZ, A.; LOURENÇO, A.; GUEIMONDE, M.; MARGOLLES, A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 61, n. 1, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500859/>

SANDRI, M.; MONEGO, S. D.; CONTE, G.; SGORLON, S.; STEFANON, B. Raw meat based diet influences faecal microbiome and end products of fermentation in healthy dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 65, 2017. <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-017-0981-z>

SARTOR, R. B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 577-594, 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242222/>

SCHMIDT, M.; UNTERER, S.; SUCHODOLSKI, J. S.; HONNEFFER, J. B.; GUARD, B. C.; LIDBURY, J. A.; STEINER, J. M.; FRITZ, J.; KÖLLE, P. The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed Bones and Raw Food (BARF) diets and dogs fed commercial diets. **PLoS ONE**, v. 13, n. 8, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093636/>

SCHMITZ, S.; SUCHODOLSKI, J. Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence? **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 2, p. 71-94, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067182/>

SIMPSON, K. W.; JERGENS, A. E. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Chronic Intestinal Diseases of Dogs and Cats**, v. 41, n. 2, p. 381-398, 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21486642/>

SHANAHAN, F. Crohn's disease. **Lancet**, v. 359, p. 62-69, 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11809204/>

SANCAK, A. A.; RUTGERS, H. C.; HART, C. A.; BATT, R. M. Prevalence of enteropathic *Escherichia coli* in dogs with acute and chronic diarrhoea. **Veterinary Record**, v. 154, n. 4, p. 101-106, 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14765895/>

SUCHODOLSKI, J. S.; DOWD, S. E.; WESTERMARCK, E.; STEINER, J. M.; WOLCOTT, R. D.; SPILLMANN, T.; HARMOINEN, J. A. The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. **BMC Microbiology**, v. 9, n. 210, 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19799792/>

SUCHODOLSKI, J. S. Companion animals symposium: microbes and gastrointestinal health of dogs and cats1. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 5, p. 1520-1530, 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21075970/>

SUCHODOLSKI, J. S. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v. 215, p. 30-37, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21075970/>

SUMMA, M.; VON BONSDORFF, C. H.; MAUNULA, L. Pet dogs - A transmission route for human noroviruses? **Journal of Clinical Virology**, v. 53, n. 3, p. 244-247, 2012.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22244255/>

TANG, Y.; MANNINEN, T. J. K.; SARIS, P. E. J. Dominance of *Lactobacillus acidophilus* in the facultative jejunal *Lactobacillus* microbiota of fistulated beagles. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, n. 19, p. 7156-7159, 2012.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3457465/>

TUN, H. M.; BRAR, M. S.; KHIN, N.; JUN, L.; HUI, R. K. H.; DOWD, S. E.; LEUNG, F. C. C. Gene-centric metagenomics analysis of feline intestinal microbiome using 454 junior pyrosequencing. **Journal of Microbiological Methods**, v. 88, n. 3, p. 369-376, 2012.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265636/>

VÁZQUEZ-BAEZA, Y.; HYDE, E. R.; SUCHODOLSKI, J. S.; KNIGHT, R. Dog and human inflammatory bowel disease rely on overlapping yet distinct dysbiosis networks. **Nature Microbiology**, v. 1, n. 12, p. 1-5, 2016.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27694806/>

WALY, N. E.; STOKES, C. R.; GRUFFYDD-JONES, T. J.; DAY, M. J. Immune cell populations in the duodenal mucosa of cats with inflammatory bowel disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 6, p. 816-825, 2004.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15638264/>

WEESE, J. S.; MARTIN, H. Assessment of commercial probiotic bacterial contents and label accuracy. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 52, n. 1, p. 43-46, 2011.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003573/>

WHITE, R.; ATHERLY, T.; GUARD, B.; ROSSI, G.; WANG, C.; MOSHER, C.; WEBB, C.; HILL, S.; ACKERMANN, M.; SCIABARRA, P.; ALLENSPACH, K.; SUCHODOLSKI, J.; JERGENS, A. E.

Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. **Gut Microbes**, v. 8, n. 5, p. 451-466, 2017.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28678609/>

WYNN, S. G. Probiotics in veterinary practice. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 234, n. 5, p. 606-613, 2009.

<https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.234.5.606>

ZENG, M.; INOHARA, N.; NUÑEZ, G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut.

**Mucosal Immunology**, v. 10, n. 1, p. 18-26, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554295/>

Recebido em 22 de agosto de 2021  
Retornado para ajustes em 29 de setembro de 2021  
Recebido com ajustes em 7 de outubro de 2021  
Aceito em 18 de outubro de 2021