

# PremieRvet

INFORMATIVO TÉCNICO

Edição III/2020

## Disbiose Intestinal Canina: diagnóstico e tratamento

Prof. Dr. Ricardo Duarte



**PremieR**<sup>®</sup>  
NUTRIÇÃO CLÍNICA

## INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é a coleção de microrganismos no trato gastrointestinal (TGI), incluindo bactérias, arqueias, fungos e vírus. As interações de tais microrganismos entre si e com as células do hospedeiro têm repercussões em todo o organismo. Recentemente, estudos incluindo dados de metagenômica (genes) e metabolômica (metabólitos) estão sendo realizados no intuito de relacionar informações filogenéticas desse bioma à função fisiológica do hospedeiro. Por meio desses estudos, foi demonstrado que a composição da microbiota intestinal varia entre os diferentes segmentos do trato gastrointestinal, bem como entre indivíduos. Dentre esses microrganismos, as bactérias mais predominantes do intestino de cães saudáveis são dos gêneros *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterobacteriaceae*.

A microbiota intestinal é fundamental para a saúde do hospedeiro, pois fornece nutrientes via ferramentas fermentativas e metabólicas, provê elementos tróficos ao epitélio intestinal e mantém a imunologia local e sistêmica do hospedeiro<sup>1</sup>.

Ao considerar o equilíbrio desses microrganismos, a disbiose é a alteração qualitativa ou quantitativa desta microbiota intestinal que resulta na alteração de sua função normal. Embora, em alguns indivíduos, ocorra uma redução de bactérias anaeró-

bicas obrigatórias e o aumento de anaeróbicas facultativas, incluindo bactérias patogênicas, como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella* e *Shigella*, a alteração também pode ocorrer quando há diminuição da diversidade de espécies normais na microbiota<sup>2</sup>.

A disbiose está associada a doenças do trato gastrointestinal e doenças extra intestinais, como atopia, doenças do sistema nervoso central, diabetes mellitus e obesidade<sup>3</sup>. Ela pode ser classificada como primária ou secundária.

A disbiose primária (ou idiopática) é incomum e é uma doença mal caracterizada em cães. Acomete principalmente cães da raça Pastor Alemão e acredita-se que seja decorrente da deficiência na produção de IgA por imunócitos da mucosa intestinal ou alterações genéticas dos receptores do tipo *toll* (TLR: *toll-like receptors*). Os TLR inibem a resposta inflamatória contra bactérias comensais e antígenos da dieta, enquanto mantêm a capacidade de responder a patógenos<sup>4</sup>. Cães com disbiose primária começam a apresentar diarreia associada à perda de peso e borboríngos. Estes sintomas aparecem quando ainda são bem jovens (um a dois anos de idade). Não existem testes precisos o bastante para o diagnóstico da doença e, muitas vezes, o diagnóstico só pode ser concluído após triagem terapêutica com antibióticos. Essa característica motivou alguns autores a reno-

mearem a doença como “enteropatia responsiva a antibióticos”.

A disbiose secundária pode ser causada por alterações na anatomia do intestino delgado como: obstruções, neoplasias, intussuscepção e corpos estranhos (Quadro 1). Além disso, a disbiose secundária ocorre nas diarreias agudas, crônicas, associada à insuficiência pancreática exócrina (IPE), imunossupressão, uso de antibióticos e fatores dietéticos ou ambientais<sup>5</sup>. A disbiose secundária é comum e considerada uma característica de cães com doença intestinal inflamatória (DII) idiopática<sup>6</sup>. Entretanto, é difícil saber, num paciente específico, o impacto da disbiose e a necessidade de intervenção com antibióticos. Em um estudo sobre o tratamento de cães com doença inflamatória intestinal, ao comparar a utilização de metronidazol em associação com imunossupressores ou somente imunossupressores, o uso do antibiótico não alterou o desfecho clínico<sup>7</sup>. Portanto, o uso de antibióticos para o tratamento da DII idiopática não pode ser generalizado para todos pacientes.

**Quadro 1** - Condições associadas à disbiose intestinal secundária em cães.

**Diarreias agudas**

**Doença inflamatória intestinal**

**Insuficiência pancreática exócrina**

**Doenças intestinais obstrutivas**

Uma das consequências da disbiose em cães com enteropatias crônicas é a deficiência de cobalamina (vitamina B12), visto que a microbiota anormal compete pela absorção intestinal deste nutriente. Além disso, esses pacientes muitas vezes têm inflamação do íleo, local de absorção da cobalamina. A deficiência de cobalamina também é importante em cães com IPE, os quais têm disbiose associada, pois o suco pancreático possui papel essencial na manutenção da eubiose intestinal. A falta do suco pancreático, que contém o fator intrínseco, essencial para absorção de cobalamina, contribui para a deficiência da vitamina B12 (Quadro 2). A dosagem da cobalamina sérica nesses casos auxilia o clínico a suspeitar de disbiose ou doença do íleo e a proceder a suplementação necessária<sup>8</sup>.

Assim como as enteropatias crônicas, cães com diarreia aguda também desenvolvem disbiose marcante, com a diminuição das bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como *Blautia spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Faecalibacterium praunitzii* e *Turicibacter spp.* e aumento do gênero *Clostridium spp.* A diversidade microbiana diminui e as comunidades microbianas diferem significativamente de cães saudáveis. A tilosina ou metronidazol são antibióticos comumente usados para tratamento de diarreias agudas, mas têm um impacto importante na microbiota intestinal. A administração de antibióticos pode induzir a disbio-

se intestinal, com antibióticos de amplo espectro causando diminuição na diversidade e uniformidade da população bacteriana. Uma vez interrompido o tratamento com antibióticos, muitas espécies bacterianas se recuperam; no entanto, o retorno à composição inicial raramente é alcançado por completo<sup>1</sup>.

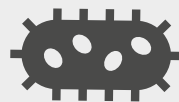
## DIAGNÓSTICO

Atualmente o diagnóstico da disbiose é difícil. Por meio da cultura bacteriana de fezes, muito utilizada no passado, não é possível identificar a maior parte das bactérias presentes no trato gastrointestinal, que são estritamente anaeróbias e, portanto, não

cultivadas apropriadamente na rotina clínica<sup>9</sup>. Uma maneira indireta de inferir que o paciente tem disbiose é a dosagem da cobalamina e folato. O aumento do ácido fólico e a diminuição da cobalamina sérica podem sugerir disbiose, uma vez que bactérias produzem ácido fólico e competem com o hospedeiro pela cobalamina ingerida na dieta. Infelizmente a sensibilidade desses testes é baixa e podemos ter resultados falsos negativos<sup>10</sup>.

Nos dias atuais, os estudos sobre microbioma são baseados em técnicas de metagenômica e, devido à complexidade e ao alto custo, estão restritos às instituições de pesquisa<sup>11</sup>. O laboratório

Quadro 2 - Consequências da disbiose intestinal em cães<sup>1</sup>.



**Aumento de bactérias anaeróbicas facultativas que causa expansão do crescimento de outras bactérias anormais**



**Aumento da permeabilidade intestinal e translocação de toxinas bacterianas**



**Redução do metabolismo de ácidos biliares que, por sua vez, pode estimular ainda mais a inflamação intestinal**



**Redução na produção de metabólitos anti-inflamatórios e estimulação inflamatória do sistema imunológico**

# B12

**Competição por nutrientes (por exemplo, vitamina B12)**

voltado para estudos de doenças gastrointestinais da Universidade Texas A&M (Estados Unidos) desenvolveu um método de diagnóstico da disbiose. O teste, chamado "Índice de Disbiose", avalia por meio de PCR a expressão de oito grupos bacterianos (bactérias totais, *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Fusobacterium* e *Clostridium hiranonis*) nas fezes. Índices negativos correspondem a microbiota normal, valores entre zero e dois são considerados inespecíficos e índices positivos maiores que dois são sugestivos de disbiose<sup>12</sup>. Infelizmente esse teste ainda não é realizado fora dos Estados Unidos, o que dificulta sua aplicação em nossa rotina.

## TRATAMENTO

Um dos principais desafios da medicina veterinária é que muitas terapias prescritas para combater algumas condições médicas podem causar alterações prejudiciais na microbiota do indivíduo. Xampus medicamentosos e outros tratamentos tópicos podem prejudicar o delicado equilíbrio de bactérias na pele, enquanto antibióticos sistêmicos podem resolver um problema, mas criar outro, permitindo o crescimento excessivo de espécies de bactérias patogênicas, normalmente presentes em pequenas quantidades, enquanto espécies benéficas são eliminadas.

O tratamento da disbiose nas doenças gastrointestinais é controverso e, muitas vezes,

desnecessário quando a causa primária da disbiose é diagnosticada e tratada. 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.

Nas diarreias agudas, o tratamento com antimicrobianos pode interferir na microbiota. Em estudo envolvendo cães com diarreia aguda de causa não específica, o tratamento com metronidazol reduziu o tempo para resolução do quadro em, aproximadamente, um dia e meio, quando comparados com o grupo placebo, que recebeu apenas tratamento suporte. O grupo tratado com metronidazol manifestou também redução significativa na detecção do *Clostridium perfringens*, bactéria comumente encontrada em cães com quadro de diarreia<sup>13</sup>.

Embora o tratamento com metronidazol ainda seja indicado, estudo envolvendo cães saudáveis demonstrou que a sua administração resulta em disbiose, causando alteração qualitativa e reduzindo a diversidade da microbiota. A restauração da microbiota ocorreu após quatro semanas, quando foi realizada a suspensão do antibiótico. A administração de metronidazol resultou em aumento de bactérias benéficas, como a *Bifidobacterium* e *Lactobacillales*,

incluindo *Lactobacillus spp.*. Entretanto, ocorreu o aumento de alguns grupos bacterianos não benéficos pelo metronidazol, incluindo *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* e *Streptococcus spp.*. Essa associação não necessariamente é decorrente do tratamento, mas pode ter ocorrido em consequência de infecção nosocomial ou oportunista por bactérias resistentes<sup>14</sup>.

## TERAPIAS ALTERNATIVAS

A modulação da microbiota intestinal tem sido objeto de estudo em cães e seres humanos, embora não exista um consenso de qual modalidade deva ser usada. Geralmente, probióticos, associados ou não a prebióticos, são os tratamentos mais empregados. Surpreendentemente, existem poucos estudos bem delineados sobre sua segurança e eficácia em humanos, cães e gatos. Os probióticos podem substituir as bactérias patogênicas existentes ou inibir sua adesão à mucosa intestinal. Em cães com enterite hemorrágica aguda por exemplo, o tratamento com alta dose de um probiótico de múltiplas cepas ("multi-cepas") resultou em normalização mais precoce da microbiota intestinal. Além disso, a quantidade da enterotoxina de *C. perfringens* foi significativamente menor em cães recebendo probióticos, quando comparados ao grupo placebo<sup>15</sup>.

Existem evidências, baseadas em estudos clínicos randomiza-

dos, de que probióticos multi-cepas são benéficos para indução da remissão em cães com DII. Como os efeitos de probióticos são provavelmente específicos de cada cepa, os resultados desses estudos não podem ser extrapolados para diferentes probióticos contendo diferentes cepas bacterianas. Vale ressaltar que existem evidências clínicas de que probióticos multi-cepas aumentam a expressão das proteínas *tight junction* do epitélio intestinal, o que pode melhorar a integridade da barreira intestinal quando associado ao tratamento dietético para remissão da doença<sup>16</sup>.

Os prebióticos são componentes alimentares não digeridos e absorvidos diretamente no TGI. São fermentados por bactérias principalmente dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* que, na presença desses compostos, são estimuladas a crescerem ou se tornarem metabolicamente ativas. Dentre os prebióticos mais conhecidos, destacam-se os carboidratos não digeríveis ou fibras funcionais: inulina, fruto-oligosacarídeos (FOS), manano-oligosacarídeos (MOS), galacto-oligosacarídeos (GOS) e betaglucanos.

A inulina e os FOS pertencem a uma classe de carboidratos denominados frutanos, que são quimicamente similares e apresentam as mesmas propriedades nutricionais. Ambos possuem subunidades de frutose em sua composição. Diferem em relação às fontes, mas são provenientes de vegetais e síntese pelo fungo

*Aspergillus nigricans* na presença de sacarose. Os FOS podem melhorar a absorção intestinal de vários minerais em cães<sup>17</sup>. São altamente fermentáveis por bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, o que resulta na produção de AGCC (ácido acético, ácido propiônico e ácido butírico), os quais acidificam o ambiente intestinal e nutrem os colonócitos.

O butirato é a principal fonte de combustível dessas células. Altas concentrações deste ácido graxo são associadas à saúde intestinal, proliferação de colonócitos e redução do risco de câncer de cólon. Esses efeitos parecem ser mais proeminentes em condições de estresse físico<sup>18</sup>.

Os MOS e betaglucanos são obtidos a partir das paredes celulares da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. A manose é seu principal componente e seu mecanismo de ação é diferenciado de outros prebióticos. Sua capacidade fermentativa é inferior em relação ao FOS e, portanto, apresenta moderada capacidade de síntese de AGCC e menor risco de induzir flatulência. Os MOS limitam o desenvolvimento de bactérias patogênicas por exclusão competitiva, impedindo que elas se fixem à mucosa intestinal, estimulam diretamente o sistema imune intestinal e a melhora do perfil lipídico de cães.

Em pesquisa recente, a sinergia de MOS e FOS, juntamente aos GOS, potencializou o efeito benéfico inerente a esses oligos-

sacarídeos complexos. Os GOS são carboidratos fermentáveis sintetizados a partir da lactose e encontrados naturalmente no leite materno de algumas espécies. Seus efeitos positivos ao animal ocorrem principalmente devido ao aumento da população de bactérias do gênero *Bifidobacterium* no cólon, supressão da atividade de bactérias putrefativas e redução da formação de metabólitos tóxicos<sup>21</sup>.

Há indícios de que os GOS possuam efeito na imunidade, por redução de adesão de leucócitos em paredes endoteliais, visto que há semelhança entre o carboidrato e as glicoproteínas formadoras da parede intestinal. Além disso, os GOS possuem efeito que não permite aglutinação de bactérias enteropatogênicas na mucosa. Ainda, a concentração de triglicerídeos no sangue tende a diminuir quando há a ingestão de GOS, o que sugere que este prebiótico tende a melhorar o metabolismo lipídico<sup>22</sup>.

Por aumentar a colônia de bactérias do gênero *Bifidobacterium*, considera-se que os GOS sejam responsáveis pela diminuição de produtos putrefativos nas fezes, redução da concentração de colesterol plasmático e redução na incidência de câncer colo retal em humanos alimentados com GOS<sup>20</sup>. Portanto, a inclusão de fibras fermentáveis na dieta pode ter impacto positivo na microbiota intestinal, principalmente em cólon<sup>19</sup>.

Finalmente, o transplante de microbiota fecal (TMF) vem sendo investigado como tratamento das diarreias agudas e crônicas em cães. Essa modalidade de tratamento tem sido empregada na medicina humana, principalmente para o tratamento de pessoas com diarreia associada ao *Clostridium difficile*. Cães raramente desenvolvem diarreia associada a esta bactéria, embora seja comumente encontrada nas fezes de animais normais. Estudo realizado na Universidade de Londrina, demonstrou que o TMF em cães com parvovirose foi associado a uma resolução mais rápida da doença<sup>21</sup>. Entretanto, indicações específicas e protocolos adequados de TMF ainda não foram estabelecidos.

## CONCLUSÃO

A disbiose é apresentada como o desequilíbrio da microbiota intestinal de forma qualitativa ou quantitativa e pode ter origem primária ou ser derivada de doenças que afetem o trato gastrointestinal. Seu diagnóstico de forma direta é ainda difícil e impreciso, uma vez que os métodos existentes possuem baixa sensibilidade e alta complexidade e custo. A eficácia do tratamento varia de acordo com a causa, mas é bastante controverso, pois o uso de antibióticos para resolução da doença pode interferir negativamente no microbioma intestinal. É importante que sejam realizados mais estudos para melhor compreensão desta doença de alta relevância para a saúde dos

cães e que pode afetar diversos sistemas do organismo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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 gas-

trointestinal disease. *PLoS One*, v.14, n.10, e0224454, 2019.

- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) SUCHODOLSKI, J. S. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, n.215, p.30-37, 2016.
- (10) GERMAN, A. J.; DAY, M. J.; RUAUX, C. G.; STEINER, J. M.; WILLIAM, 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*, v.17, n.1, p.33-43, 2003.
- (11) SUCHODOLSKI, J. S.; CAMACHO, J.; STEINER, J. M. Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, v.66, n.3, p.567-578, 2008.
- (12) 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.
- (13) LANGLOIS, D. K.; KOENIGSHOF, A. M.; MANI, R. Metronidazole treatment of acute diarrhea in dogs: A randomized double blinded placebo-controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 34, n.1, p.98-104, 2019.
- (14) IGARASHI, H.; MAEDA, S.; OHNO, K.; HORIGOME, A.; ODAMAKI, T.; TSUJIMOTO, H. Effect of oral administration of metronidazole or prednisolone on fecal microbiota in dogs. *PLoS One*, v.9, n.9, e107909, 2014.
- (15) ZIESE, A. L.; SUCHODOLSKI, J. S.; HARTMANN, K.; BUSCH, K.; ANDERSON, A.; SARWAR, F.; SINDERN, N.; UNTERER, S. Effect of probiotic treatment on the clinical course, intestinal microbiome, and toxigenic *Clostridium perfringens* in dogs with acute hemorrhagic diarrhea. *PLoS One*, v.13, n.9, e0204691, 2018.
- (16) WHITE, R.; ATHERLY, T.; GUARD, B. et al. 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.
- (17) PINNA, C.; VECCHIATO, C. G.; BOLDUAN, C.; GRANDI, M.; STEFANELLI, C.; WINDISCH, W.; ZAGHINI, G.; BIAGI, G. Influence of dietary protein and fructooligosaccharides on fecal fermentative end products, fecal bacterial populations and apparent total tract digestibility in dogs. *BMC Veterinary Research*, v.14, n.1, p.106, 2018.
- (18) PATRA, A. K. Responses of feeding prebiotics on nutrient digestibility, faecal microbiota composition and short-chain fatty acid concentrations in dogs: a meta-analysis. *Animal*, v.5, n.11, p.1743-1750, 2011.
- (19) PANASEVICH, M. R.; KERR, K. R.; DILGER, R.N.; FAHEY JR, G. C.; GUÉRIN-DEREMAUX, L.; LYNCH, G. L. et al. Modulation of the faecal microbiome of healthy adult dogs by inclusion of potato fibre in the diet. *British Journal of Nutrition*, v.113, n.1, p.125-133, 2015.
- (20) CARDELLE-COBAS, A.; CORZO, N.; OLANO, A.; PELÁEZ, C.; REQUENA, T.; ÁVILA, M. Galactooligosaccharides derived from lactose and lactulose: Influence of structure on *Lactobacillus*, *Streptococcus* and *Bifidobacterium* growth. *International Journal of Food Microbiology*, v.149, n.1, p.81-87, 2011.
- (21) PEREIRA, G. Q.; GOMES, L. A.; SANTOS, I. S.; ALFIERI, A. F.; WESE, J. S.; COSTA, M. C. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of veterinary internal medicine*, v.32, n.2, p.707-711, 2018.
- (22) RENTAS, M. F. Efeitos da adição de diferentes promotores de saúde intestinal na digestibilidade, produtos fermentativos e parâmetros imunológicos em cães. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Nutrição e Produção Animal, Pirassununga, 2018.

**PremieRpet**<sup>®</sup>  
TEMPO DE NUTRIR. DE VERDADE.