

UNILEÃO  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

GERALDO LACERDA BOTELHO NETO

**PROBIÓTICOS COMO ADJUVANTES TERAPÊUTICOS NA ENTEROPATIA  
INFLAMATÓRIA CRÔNICA CANINA: Revisão de literatura**

JUAZEIRO DO NORTE - CE  
2025

GERALDO LACERDA BOTELHO NETO

**PROBIÓTICOS COMO ADJUVANTES TERAPÊUTICOS NA ENTEROPATIA  
INFLAMATÓRIA CRÔNICA CANINA: Revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo Científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

**Orientador:** Prof. Esp. Kevin dos Santos Magalhães

GERALDO LACERDA BOTELHO NETO

**PROBIÓTICOS COMO ADJUVANTES TERAPÊUTICOS NA ENTEROPATIA  
INFLAMATÓRIA CRÔNICA CANINA: Revisão de literatura**

Este exemplar corresponde à redação final aprovada do Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Data da Apresentação: 27/06/2025

**BANCA EXAMINADORA**

Orientador: PROF. ESP. KEVIN DOS SANTOS MAGALHÃES / UNILEÃO

Membro: PROF. ESP. ALISON PEREIRA MARINHO / UNILEÃO

Membro: M.V PEDRO HERMESON OLIVEIRA FEITOSA / UNILEÃO

JUAZEIRO DO NORTE - CE  
2025

# PROBIÓTICOS COMO ADJUVANTES TERAPÊUTICOS NA ENTEROPATIA INFLAMATÓRIA CRÔNICA CANINA: Revisão de literatura

Geraldo Lacerda Botelho Neto<sup>1</sup>  
Kevin dos Santos Magalhães<sup>2</sup>

## RESUMO

Probióticos são microrganismos vivos que, administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Eles colonizam o intestino, modulam o sistema imunológico, inibem patógenos e não apresentam efeitos tóxicos ou mutagênicos. As cepas mais utilizadas incluem *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, e leveduras do gênero *Saccharomyces*. Para serem eficazes, devem ser viáveis, resistentes às condições gástricas e capazes de aderir à mucosa intestinal. A disbiose intestinal está associada à enteropatia inflamatória crônica, condição inflamatória persistente do intestino canino. A modulação do microbioma com probióticos surge como alternativa terapêutica promissora, especialmente diante dos efeitos adversos de antibióticos tradicionais. Estudos clínicos demonstram que formulações multicepa melhoram a condição clínica e microbiológica de cães com enteropatia crônica, promovendo a restauração da microbiota, aumentando células T reguladoras e proteínas de junção da mucosa, além de estimular a produção de anticorpos fecais e séricos. O uso dos probióticos apresentaram-se de forma efetiva, entretanto mais estudos devem ser realizados para otimizar as respostas de tratamento na patologia em questão, tendo em vista sua variabilidade e cronicidade.

**Palavras-chave:** Disbiose; Imunidade intestinal; Microbiota intestinal.

## ABSTRACT

Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer health benefits to the host. They colonize the intestine, modulate the immune system, inhibit pathogens, and do not exhibit toxic or mutagenic effects. The most commonly used strains include *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, and yeasts of the genus *Saccharomyces*. To be effective, probiotics must be viable, resistant to gastric conditions, and capable of adhering to the intestinal mucosa. Intestinal dysbiosis is associated with chronic inflammatory enteropathy, a persistent inflammatory condition of the canine intestine. Microbiome modulation through probiotics has emerged as a promising therapeutic alternative, especially considering the adverse effects of traditional antibiotics. Clinical studies show that multi-strain formulations improve both clinical signs and microbiological profiles in dogs with chronic enteropathy. These benefits include restoration of the microbiota, an increase in regulatory T cells and mucosal junction proteins, and stimulation of fecal and serum antibody production. The use of probiotics has proven to be effective; however, further studies are necessary to optimize treatment responses in this pathology, given its variability and chronic nature.

**Keywords:** Dysbiosis; Intestinal immunity; Intestinal microbiota.

---

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina Veterinária da UNILEÃO. Email: geraldomaia8@hotmail.com

<sup>2</sup>Docente do curso de Medicina Veterinária da UNILEÃO. Email: kevinmagalhaes@leaosampaio.edu.br

## 1 INTRODUÇÃO

A microbiota é definida como um conjunto de microrganismos presentes em um ambiente específico (Suchodolski, 2016). O organismo de humanos e animais abriga trilhões de microrganismos que vivem em mutualismo, beneficiando-se mutuamente e contribuindo para a manutenção do equilíbrio fisiológico, conhecido como eubiose (Barbuti *et al.*, 2020).

A microbiota intestinal é predominantemente encontrada no intestino grosso e é composta por bactérias, fungos, protozoários e vírus (Pilla e Suchodolski, 2020). As interações entre microrganismos, bem como entre microrganismos e o hospedeiro, desempenham um papel essencial em funções fisiológicas, nutricionais, imunológicas e de proteção no organismo, quando ocorrem alterações na sua composição e/ou diversidade, um quadro conhecido como disbiose pode se desenvolver, estando frequentemente associado à inflamações gastrointestinais agudas e crônicas em cães (Schmitz e Suchodolski, 2016).

Considera-se que a maioria das formas de enteropatias crônicas resultam da interação complexa entre fatores genéticos (como mutações e predisposição racial), o microambiente intestinal (incluindo bactérias e constituintes da dieta) e a resposta imunológica na mucosa (Makielski *et al.*, 2018).

A enteropatia inflamatória crônica canina, anteriormente conhecida como doença inflamatória intestinal (Siel *et al.*, 2022) é o termo utilizado para distúrbios gastrointestinais idiopáticos crônicos e que os sinais clínicos persistem por mais de três semanas e causas como doenças extraintestinais, infecções intestinais, parasitismo e neoplasias são descartadas, o quadro é classificado como enteropatia inflamatória crônica (Dandrieux, 2016). Além disso, com base na resposta ao tratamento, a enteropatia crônica pode ser subdividida em enteropatia responsiva a alimentos, a antibióticos, a imunossupressores ou enteropatia não responsiva (Dandrieux e Mansfield, 2019).

Estudos em cães com doença inflamatória intestinal, realizados por Suchodolski *et al.* (2012) apontam desequilíbrios na microbiota intestinal, caracterizados pela redução da diversidade microbiana, supercrescimento de bactérias potencialmente prejudiciais, como *Enterobacteriaceae* e *Escherichia coli*, e diminuição de bactérias comensais benéficas.

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro. Eles têm a capacidade de proliferar e colonizar o cólon, modular o sistema imunológico intestinal e atuar contra microrganismos patogênicos, sem apresentar efeitos carcinogênicos, tóxicos, patogênicos ou mutagênicos. Na medicina veterinária, os probióticos mais comuns incluem bactérias dos gêneros

*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Enterococcus faecium*, além da levedura *Saccharomyces boulardii* (Suchodolski *et al.*, 2012).

Diante disso, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura que investigue os resultados acerca do uso de probióticos como adjuvantes terapêuticos na enteropatia inflamatória canina.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 METODOLOGIA**

Esta pesquisa consistiu em uma revisão de literatura que visou analisar o uso de probióticos como adjuvantes terapêuticos na enteropatia inflamatória crônica canina. Foram consultadas diversas fontes especializadas, utilizando bases de dados reconhecidas como Scientific Electronic Library Online – SciELO, Google Acadêmico, BIREME, PubMed, Periódicos CAPES, Wiley Online Library e repositórios digitais de universidades nacionais.

A estratégia de busca foi estruturada por meio de descritores e termos específicos, tais como “probióticos”, “enteropatia inflamatória crônica”, “canina”, “cães”, “adjuvante terapêutico”, entre outros termos correlatos e suas respectivas variações em inglês. O recorte temporal dos estudos selecionados buscaram destaque em publicações dos últimos 10 anos, com ênfase nos períodos que atendam aos critérios de atualidade e relevância para o tema. No entanto, materiais científicos de períodos anteriores, considerados relevantes para os objetivos da pesquisa, foram incluídos a fim de enriquecer a fundamentação teórica.

Foram excluídas do levantamento, publicações em que o texto completo não estivesse disponível, ou que não abordassem de forma explícita a temática proposta. Durante o processo de seleção, buscou-se priorizar materiais que contribuíssem de maneira significativa para a compreensão do papel dos probióticos no manejo da enteropatia inflamatória crônica canina. A escolha dos estudos levou em conta, sobretudo, a relevância do conteúdo, a clareza na apresentação das informações e a adequação ao contexto da pesquisa.

### **2.2 REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **2.2.1 Imunidade intestinal**

O trato gastrointestinal é essencial na digestão e absorção dos componentes ingeridos pelo organismo, como água, alimentos, nutrientes e medicamentos, por meio da ação conjunta de enzimas e bactérias. Quando há alguma disfunção nesse sistema, os efeitos podem ultrapassar o órgão afetado, gerando repercussões sistêmicas decorrentes da deficiência nutricional. No entanto, a sua atuação não se limita apenas a esses processos, sendo também influenciada por fatores estruturais e pela microbiota presente, os quais desempenham funções relevantes para a saúde geral do paciente (Goff, 2017).

O sistema digestório é o com a maior área de contato com o ambiente externo. Por isso, sua estrutura é especialmente adaptada para lidar com a entrada de patógenos e as possíveis complicações decorrentes dessa exposição. Diversos componentes intestinais atuam como uma barreira física e imunológica, regulando a comunicação entre o meio externo e o interno, além de desencadear respostas imunes sempre que necessário. Dessa forma, o intestino exerce uma função fundamental no sistema imunológico, contribuindo para a proteção não apenas do próprio órgão, mas de todo o organismo (Rodrigues *et al.*, 2016).

A mucosa intestinal é composta por um epitélio colunar simples com borda estriada, no qual se encontram células caliciformes responsáveis pela secreção de muco. Na lâmina própria e na submucosa, há agregados de nódulos linfáticos denominados placas de Peyer, constituídos por tecido linfóide e células imunológicas, como linfócitos B e T, macrófagos e células dendríticas (Gelberg, 2018).

O epitélio intestinal configura-se como uma barreira semipermeável que regula a troca entre os meios interno e externo, sendo imprescindível para a manutenção da homeostase e da saúde do organismo (Camilleri *et al.*, 2012). A preservação da integridade dessa barreira depende, em grande parte, dos complexos juncionais, caracterizados por serem agregados proteicos ancorados na membrana plasmática, compostos pelas zônulas de oclusão e de adesão, que asseguram a coesão entre as células epiteliais e controlam a permeabilidade paracelular. Dentre os principais constituintes desses complexos destacam-se as proteínas claudinas e ocludinas, responsáveis pela regulação dinâmica da permeabilidade da barreira intestinal (Günzel e Yu, 2013). As claudinas, em particular, podem aumentar ou reduzir essa permeabilidade, contribuindo para o equilíbrio fisiológico; contudo, disfunções nesse mecanismo associam-se ao desenvolvimento de patologias, como a doença inflamatória intestinal (Camilleri *et al.*, 2012).

A resposta imune no trato gastrointestinal é altamente complexa, envolvendo uma variedade de tipos celulares, interleucinas pró e anti-inflamatórias, complexos proteicos, componentes de membrana e intracelulares, além do espaço intersticial. Dentre os elementos

celulares envolvidos nesse processo, destacam-se as células T reguladoras (Tregs), que são linfócitos T CD4<sup>+</sup> caracterizados pela expressão do fator de transcrição Forkhead box P3 (FoxP3). Essas células desenvolvem uma atribuição importante na modulação da resposta inflamatória local, principalmente por meio da secreção de interleucinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (van Herk e Te Velde, 2016). Outro componente relevante do sistema imune intestinal é a imunoglobulina A secretora (IgA), que contribui para a defesa da mucosa ao impedir a adesão, colonização e penetração de microrganismos patogênicos. Além disso, a IgA reduz a absorção de antígenos alimentares, desempenhando, assim, um papel indispensável na manutenção da tolerância imunológica e na prevenção de reações inflamatórias exacerbadas (Rossi *et al.*, 2020).

A tolerância imunológica exerce a manutenção do equilíbrio imunológico do trato gastrointestinal, evitando respostas inflamatórias exacerbadas frente a antígenos alimentares e microrganismos comensais. Contudo, quando esse mecanismo falha, seja por exposição a agentes químicos, infecções por patógenos ou fatores genéticos, ocorre uma ativação inadequada do sistema imune. Essa desregulação pode desencadear processos inflamatórios crônicos, culminando no surgimento das doenças inflamatórias intestinais (Shanahan, 2002).

Em condições fisiológicas, as bactérias comensais induzem respostas imunológicas reguladas em células epiteliais, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B, favorecendo uma relação de equilíbrio entre o hospedeiro e a microbiota intestinal. No entanto, nas doenças inflamatórias intestinais, há uma quebra dessa tolerância imunológica, o que resulta em uma ativação imune exacerbada frente aos microrganismos comensais. Esse desequilíbrio desencadeia um processo inflamatório crônico, no qual a microbiota estimula continuamente o sistema imune do hospedeiro, perpetuando o ciclo inflamatório característico da doença (Sartor, 2008).

### **2.2.2 Microbiota intestinal**

A microbiota intestinal é composta por uma comunidade dinâmica de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, interagindo tanto entre si quanto com as células do hospedeiro (Blake e Suchodolski, 2016). Esses microrganismos vivem em uma relação de mutualismo com o hospedeiro, aproveitando os nutrientes provenientes da alimentação. Em contrapartida, produzem metabólitos por meio da fermentação, contribuem para a defesa contra patógenos intestinais e auxiliam na integridade do epitélio intestinal e no desenvolvimento de

um sistema imunológico saudável, promovendo a manutenção da eubiose (Wopereis *et al.*, 2014).

O equilíbrio entre bactérias benéficas, patogênicas e o sistema imunológico do trato gastrointestinal caracteriza o estado de eubiose, no qual há diversidade e estabilidade microbiana (Barbuti *et al.*, 2020). Esse equilíbrio pode ser afetado pela presença e concentração de determinadas cepas bacterianas, que influenciam diretamente a expressão das proteínas responsáveis pelas zônulas de oclusão e adesão na mucosa intestinal. Tais microrganismos modulam a permeabilidade intestinal por meio da liberação de toxinas solúveis, peptídeos, metabólitos e componentes estruturais que atuam sobre as proteínas de junção dos enterócitos (Camillleri *et al.*, 2012). Nesse contexto, os ácidos graxos de cadeia curta, como o acetato e o butirato, produzidos ao final da fermentação microbiana no intestino, são fundamentais no fortalecimento da barreira epitelial e na proteção contra patógenos (Fukuda *et al.*, 2011; Hamer *et al.*, 2008).

A disbiose, caracterizada pelo desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, pode provocar alterações qualitativas e/ou quantitativas na população microbiana residente, comprometendo suas funções fisiológicas. Esse distúrbio também pode afetar outros componentes da barreira de proteção primária, como o tecido linfóide associado ao intestino e o epitélio intestinal, uma vez que esses elementos atuam de forma interdependente, e a disfunção de um pode comprometer o funcionamento dos demais. As alterações observadas decorrem, em grande parte, da redução na síntese de ácidos graxos de cadeia curta, o que leva à desnutrição celular e ao conseqüente comprometimento estrutural e funcional do intestino (Franca *et al.*, 2021).

Diversos estudos apontam a disbiose da microbiota intestinal como um fator associado ao desenvolvimento de doenças em seres humanos, tais como doenças inflamatórias intestinais, obesidade, diabetes e reações alérgicas (Deng e Swanson, 2015). Apesar de a maior parte das investigações se concentrarem nos seres humanos, pesquisas também identificaram alterações relevantes na composição da microbiota intestinal em cães e gatos diagnosticados com enteropatias agudas e crônicas, bem como em casos de diarreia e obesidade (Craig, 2016; Macedo *et al.*, 2017).

O microbioma intestinal de cães e gatos adultos é predominantemente composto por bactérias pertencentes aos filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacteria*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* e *Proteobacteria*, embora suas proporções possam variar conforme a espécie hospedeira. Nos cães, os lactobacilos estão presentes ao longo de todo o trato intestinal, com concentrações que variam de  $10^4$  a  $10^8$  UFC/mL, sendo o *Lactobacillus acidophilus* a espécie

dominante (Jugan *et al.*, 2017). Outras espécies comumente associadas à saúde intestinal canina incluem *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus salivarius*, além de *L. murinus*, *L. reuteri*, *L. animalis*, *L. sanfranciscensis* e *L. paraplantarum*. Em gatos, os lactobacilos também são característicos do intestino e incluem espécies como *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. johnsonii*, *L. reuteri* e *L. sakei*, que também podem ser encontrados em outros animais e em seres humanos (Grześkowiak *et al.*, 2015).

O estabelecimento da microbiota intestinal pode ser influenciado por diversos fatores, entre os quais se destacam o tipo de dieta oferecida, a exposição a microrganismos e a interação do animal com o ambiente. A nutrição exerce influência nas alterações do perfil microbiano, podendo atuar tanto na prevenção quanto no desencadeamento de desordens digestivas. Além disso, a composição da microbiota pode ser modulada por meio da inclusão de aditivos alimentares, como fontes de fibras, prebióticos, enzimas, probióticos e acidificantes (Alessandri *et al.*, 2020; Pilla e Suchodolski, 2020).

### **2.2.3 Enteropatia inflamatória crônica e suas classificações**

A doença inflamatória intestinal, também denominada enteropatia inflamatória crônica, representa um grupo de distúrbios gastrointestinais idiopáticos, crônicos e recorrentes em cães e gatos, sendo uma das principais causas de sinais gastrointestinais persistentes na clínica veterinária (Cascon *et al.*, 2017; Rakha *et al.*, 2015; Waly *et al.*, 2004).

A etiologia da enteropatia crônica ainda não está completamente elucidada, sendo considerada multifatorial. Fatores como alterações genéticas, disfunções imunológicas, interações com a microbiota intestinal e reações a componentes da dieta estão envolvidos em sua patogênese. Além disso, estudos indicam a presença de alterações nas proteínas de fase aguda, aumento de metabólitos tóxicos, infiltração de células inflamatórias e elevação de imunoglobulinas nos animais afetados (Dandrieux, 2016). Há, também, indícios de predisposição genética, uma vez que raças como Pastor Alemão, Weimaraner, Rottweiler, Border Collie e Boxer apresentam maior propensão ao desenvolvimento da doença (Kathrani; Werling e Allenspach, 2011).

As manifestações clínicas das enteropatias crônicas variam conforme o segmento intestinal acometido. Nos casos de inflamação do intestino grosso, são observados hematoquezia, muco nas fezes, tenesmo, disquezia, urgência para defecar, além de êmese pouco frequente e ausência de emagrecimento, exceto em casos prolongados. Já nas alterações do intestino delgado, os sinais incluem diarreia pastosa ou aquosa, amarronzada ou amarelada,

melena, êmese biliosa, emagrecimento progressivo, sem presença de muco, urgência, tenesmo ou disquezia (Artacho, 2018).

Seu diagnóstico baseia-se na exclusão de causas infecciosas, parasitárias, neoplásicas e extraintestinais, recebendo essa classificação de enteropatia crônica quando os sinais persistem por mais de três semanas (Dandrieux, 2016). Podendo ser subdividida com base na resposta terapêutica, como enteropatia responsiva à dieta, a antibióticos, a imunossupressores ou não responsiva (Dandrieux e Mansfield, 2019).

O diagnóstico definitivo é feito por biópsia intestinal, associada ao histórico clínico, podendo ser obtida por meio de endoscopia, colonoscopia ou, em último caso, laparotomia, principalmente para diferenciação de neoplasias e auxílio no estadiamento. Os fragmentos são coletados de três regiões principais: estômago, intestino delgado proximal e cólon. Esse procedimento, no entanto, apresenta risco de peritonite. (Washabau *et al.*, 2010).

O tratamento é individualizado e, nos casos em que o animal não se encontra gravemente debilitado, envolve uma combinação de medidas terapêuticas. Essas incluem o uso de antiparasitários, como o febendazol, antibióticos, como o metronidazol, e manejo dietético adequado. Recomenda-se a adoção de uma dieta hipoalergênica, com baixo teor de gordura, isenta de lactose e glúten, formulada com proteína de fonte única e balanceada em eletrólitos e vitaminas, o que pode contribuir para a remissão dos sintomas (Geraz, 2018).

Nos casos mais graves, a simples alteração da dieta costuma ser insuficiente para a melhora clínica. As dietas de eliminação geralmente apresentam eficácia entre 21 e 30 dias, podendo se estender até 45 dias em quadros mais severos. O comprometimento do tutor em não oferecer outros alimentos é essencial para o sucesso terapêutico (Malewska *et al.*, 2011; Kathrani, 2021).

A enteropatia responsiva à dieta é uma das formas mais comuns de enteropatia inflamatória crônica, sobretudo em cães jovens. Está associada a uma reação imunológica exacerbada após a ingestão de alimentos, envolvendo falhas na barreira da mucosa intestinal, na resposta imune, na tolerância e eliminação de antígenos dietéticos (Verlinden *et al.*, 2006). Os sinais clínicos nesse caso normalmente incluem vômitos e/ou diarreia crônica, além de possíveis manifestações dermatológicas como prurido, piodermite secundária, pododermatite e seborreia (Heilmann e Erdmann, 2017).

Na barreira da mucosa intestinal, proteínas dietéticas imunologicamente ativas podem atravessar e alcançar o sistema imunológico sistêmico, desencadeando um processo de hipersensibilidade. A capacidade alergênica de uma proteína depende de sua imunogenicidade

e da permeabilidade intestinal. Diversos alérgenos potenciais estão associados, como carne bovina, frango, laticínios, suínos, ovos, soja e peixes (Verlinden *et al.*, 2006).

Estudos indicam que cerca de 50% dos cães com enteropatias crônicas podem apresentar enteropatia responsiva à dieta (Kawano *et al.*, 2016), reforçando a importância do teste com dieta de eliminação como ferramenta diagnóstica. A realização desse teste em pacientes clinicamente estáveis, com boa aceitação alimentar, permite identificar casos responsivos com taxas de remissão superiores a 60% (Mandigers *et al.*, 2010; Walker *et al.*, 2013).

A enteropatia responsiva a antibióticos, por sua vez, ocorre com menor frequência, atingindo aproximadamente 5% dos cães com diarreia crônica, sendo mais comum em cães jovens e de grande porte, como Pastor Alemão e Shar-pei (Bottero *et al.*, 2022). Apresenta uma resposta inicial significativa ao uso de antibióticos, porém, os sinais clínicos costumam recidivar semanas ou meses após o término do tratamento. Sua fisiopatologia ainda é desconhecida, mas considera-se o envolvimento da interação entre microbiota intestinal e o sistema imune da mucosa, podendo haver disbiose, que contribui para a perpetuação da inflamação intestinal (Hall, 2011; Schmitz e Suchodolski, 2016). Ainda não se sabe se a disbiose é causa ou consequência da doença inflamatória intestinal, mas está claro que sua presença pode agravar a doença, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos (Suchodolski, 2016).

A enteropatia responsiva a imunossupressores é caracterizada por uma inflamação intestinal idiopática multifatorial, na qual não há resposta ou há resposta apenas parcial aos testes com dieta e antibióticos. A confirmação é feita por exame histopatológico, sendo necessária a utilização de terapia imunossupressora (Dandrieux, 2016). Os protocolos terapêuticos atuais envolvem, principalmente, o uso de doses imunossupressoras de glicocorticoides para suprimir a resposta inflamatória da mucosa intestinal e alcançar a remissão clínica. Os glicocorticoides são eficazes por inibirem a liberação de mediadores inflamatórios e a produção de citocinas. Apesar da sua eficácia, o uso prolongado pode levar a efeitos colaterais significativos, como hiperadrenocorticismos iatrogênicos, hepatopatias, distrofia muscular e infecções urinárias, entre outros (Viviano, 2022).

A enteropatia perdedora de proteína é uma síndrome grave caracterizada pela perda excessiva de proteínas, especialmente a albumina, através da parede intestinal, sendo considerada um subtipo de enteropatia com pior prognóstico (Dossin e Lavoué, 2011). A enteropatia perdedora de proteínas secundária a doença inflamatória intestinal ocorre quando há obstrução dos vasos linfáticos ou aumento da pressão venosa, levando à hipertensão linfática. Em cães, está frequentemente associada à doença inflamatória intestinal moderada a grave,

especialmente à enterite linfoplasmocitária. Outras causas incluem neoplasias intestinais, infecções fúngicas e doenças que comprometem o fluxo linfático (Schmitz *et al.*, 2019).

Além disso, algumas raças como Yorkshire Terrier, Maltês, Shar-Pei e Soft Coated Wheaten Terrier apresentam predisposição genética à linfangiectasia primária, uma das suas principais causas (Dossin e Lavoué, 2011). Clinicamente, a enteropatia perdedora de proteínas pode representar risco de vida ao provocar linfedema, derrames cavitários, perda de linfócitos, imunoglobulinas, ferro, cálcio, lipídios e vitaminas lipossolúveis. Animais afetados podem evoluir para tromboembolismo e morte súbita. Os fatores envolvidos no tromboembolismo incluem absorção deficiente de vitamina K, inflamação sistêmica, perdas de antitrombina III, hiperfibrinogenemia, hiperagregação plaquetária e o uso prolongado de glicocorticoides em doses imunossupressoras, que aumentam o estado de hipercoagulabilidade (Goodwin *et al.*, 2011).

Por fim, a enteropatia não responsiva abrange os casos em que os cães não apresentam melhora clínica diante dos tratamentos convencionais, como dieta de eliminação, antibióticos e imunossupressores. Essa condição é de difícil manejo e possui prognóstico reservado, já que os sinais clínicos persistem mesmo após diversas abordagens terapêuticas. Estudos indicam que entre 15% e 40% dos cães com enteropatias inflamatórias crônicas não respondem de forma satisfatória ao tratamento, sendo necessário recorrer a terapias adjuvantes, como imunomoduladores alternativos, tratamentos biológicos ou suporte nutricional avançado (Craven *et al.*, 2004).

#### **2.2.4 Probióticos**

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Eles possuem a capacidade de proliferar e colonizar o cólon, modular o sistema imunológico intestinal, inibir microrganismos patogênicos e não apresentam efeitos carcinogênicos, tóxicos, patogênicos ou mutagênicos (Suchodolski *et al.*, 2012). Os microrganismos mais utilizados como probióticos são geralmente componentes não patogênicos da microbiota normal, pertencentes aos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* e, em menor escala, *Streptococcus*, além de bactérias do gênero *Bacillus* e leveduras como *Saccharomyces boulardii* e *Saccharomyces cerevisiae* (Berbel *et al.*, 2016).

O uso de microrganismos vivos em produtos fermentados origina-se na antiguidade, sendo utilizado para promover e manter a saúde desde cerca de 2000 a.C., quando o homem

aprendeu a conservar o leite por mais tempo por meio da fermentação. Esses alimentos eram produzidos com o uso de bactérias e leveduras, mesmo antes de sua existência ser conhecida (Ozen e Dinleyici, 2015). Na tradição bíblica, Abraão atribuía sua longevidade ao consumo de leite fermentado, enquanto Hipócrates já o utilizava para tratar distúrbios gástricos e intestinais. Há também relatos sobre seus efeitos benéficos na digestão e no combate a infecções intestinais (Carneiro *et al.*, 2012; Sánchez *et al.*, 2016).

A descoberta inicial dos benefícios proporcionados por certas bactérias selecionadas remonta a 1907, quando o imunologista russo Elie Metchnikoff, trabalhando no Instituto Pasteur, observou que determinadas bactérias presentes no leite fermentado poderiam beneficiar a saúde humana ao inibir o crescimento de microrganismos patogênicos e promover a longevidade, como observado entre camponeses búlgaros. Ele sugeriu que seria possível modificar a flora intestinal, substituindo microrganismos nocivos por benéficos (Metchnikoff, 1907).

O termo “probiótico”, de origem grega e significado “pró-vida”, foi introduzido por Lilly e Stillwell em 1965, que o definiram como substâncias produzidas por microrganismos capazes de estimular o crescimento de outros, em contraste com os antibióticos (Sánchez *et al.*, 2016).

Para que um microrganismo seja considerado probiótico, ele deve atender a critérios microbiológicos e tecnológicos rigorosos. É necessário que tenha uma identificação taxonômica precisa, especificando gênero, espécie e cepa de acordo com o Código Internacional de Nomenclatura de Bactérias, pois seus efeitos são cepa-específicos (Kosin e Rakshit, 2006). A origem da cepa deve preferencialmente ser a microbiota da própria espécie hospedeira. Além disso, é fundamental que o microrganismo seja viável, esteja presente em quantidades adequadas e seja resistente a processos industriais e às condições adversas do trato gastrointestinal, como ácido clorídrico, bile e enzimas pancreáticas. Ele deve aderir à mucosa intestinal, manter viabilidade no intestino, ter ação antimicrobiana, modular o sistema imunológico e ser seguro, ou seja, não apresentar patogenicidade nem efeitos tóxicos, mutagênicos ou cancerígenos (Berbel *et al.*, 2016; Nogueira e Gonçalves, 2011).

Entre os microrganismos mais resistentes às condições hostis do trato gastrointestinal, destacam-se *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.*, que não apresentam dados de virulência intestinal e inibem patógenos como *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* enteropatogênicas, *Clostridium perfringens* e *Clostridioides difficile* (Tsai *et al.*, 2019).

Os efeitos benéficos dos probióticos são atribuídos a diversos mecanismos de ação. Um deles é a exclusão competitiva, na qual os probióticos ocupam sítios de adesão na mucosa

intestinal, impedindo a fixação de microrganismos patogênicos (Saad, 2006). Também competem por nutrientes, limitando o crescimento de bactérias indesejáveis. Alguns atuam por antagonismo direto, produzindo substâncias antimicrobianas como bacteriocinas, ácidos orgânicos e peróxido de hidrogênio. Além disso, probióticos estimulam o sistema imunológico, aumentando a produção de anticorpos, ativando macrófagos e células T, e promovendo a liberação de interferon, sem induzir respostas inflamatórias prejudiciais (Safra *et al.*, 2018).

Outros mecanismos incluem a modulação do metabolismo intestinal, como o aumento da tolerância à lactose em indivíduos lactase-deficientes e a redução da atividade de enzimas responsáveis pela produção de compostos tóxicos, como a azorreductase,  $\beta$ -glucuronidase e a nitrorreductase. Além disso, esses microrganismos contribuem na síntese de vitaminas (K, B1, B2, B6, ácido pantotênico e nicotínico), na absorção de micronutrientes e na neutralização de toxinas produzidas por coliformes. Também reduzem a absorção de substâncias tóxicas como a amônia (Jugan *et al.*, 2017; Safra *et al.*, 2018).

Cepas probióticas podem ser isoladas de diversas fontes alimentares, como queijos, leites fermentados e vegetais, assim como de diferentes partes do corpo humano ou animal. Entre esses locais, o trato gastrointestinal, especialmente a microbiota fecal, é a principal fonte de obtenção desses microrganismos. Um dos métodos utilizados para identificar as cepas probióticas é a reação em cadeia da polimerase (Cunha *et al.*, 2013; Zanirati *et al.*, 2015).

Em animais, sucintamente, os probióticos apresentam benefícios como a modulação imunológica, bloqueio da colonização por patógenos, auxílio no tratamento de alergias, controle do estresse e prevenção de infecções intestinais. Contribuem ainda para a integridade epitelial, redução da apoptose, secreção de eletrólitos e melhora na digestão e absorção de nutrientes, além de encurtar o tempo de trânsito intestinal. Além disso, estudos recentes apontam também efeitos promissores no controle da obesidade em pequenos animais (Alessandri *et al.*, 2020; Biourge *et al.*, 1998; Lee e Hase, 2014; Tang; Manninen e Saris, 2012; Tun *et al.*, 2012).

### **2.2.5 Uso de probióticos em cães com enteropatia inflamatória crônica**

A alimentação exerce influência determinante na composição e funcionalidade da microbiota intestinal de cães (Bresciani *et al.*, 2018; Sandri *et al.*, 2017). Originalmente carnívoros, esses animais evoluíram com dietas predominantemente proteicas. No entanto, com a domesticação e a introdução de alimentos industrializados, houve um aumento substancial na ingestão de carboidratos de origem vegetal, o que impactou de forma expressiva o ecossistema

microbiano entérico. A inclusão de fibras vegetais na dieta tem sido associada à proliferação de microrganismos do filo *Firmicutes* e à redução relativa de *Fusobacteria* e *Proteobacteria* (Middelbos *et al.*, 2010).

Análises comparativas confirmam essas observações, demonstrando que cães alimentados com dietas hiperproteicas e hiperlipídicas, à base de vísceras e órgãos de ruminantes, apresentam uma redução significativa nos filios *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, incluindo gêneros como *Peptostreptococcus*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* e *Prevotella*, em comparação àqueles que consomem rações comerciais ricas em carboidratos (Bermingham *et al.*, 2017; Schmidt *et al.*, 2018).

A disbiose intestinal está fortemente implicada na patogênese de diversas enfermidades em cães, destacando-se a doença inflamatória intestinal. Essa alteração no equilíbrio microbiano pode desencadear modificações funcionais no transcriptoma, proteoma e metaboloma da microbiota (Vázquez-Baeza *et al.*, 2016; Zeng; Inohara e Nuñez, 2017). No entanto, ainda não está completamente esclarecido se essas alterações representam uma causa primária ou uma consequência do processo patológico. Frequentemente, o diagnóstico de enteropatia crônica é realizado apenas após a falha terapêutica com antibióticos, fármacos que, por sua vez, já provocaram alterações significativas na composição microbiana intestinal (Pilla e Suchodolski, 2020).

Nesse contexto, estratégias terapêuticas que envolvem a modulação do microbioma têm sido incorporadas ao tratamento da doença inflamatória intestinal, considerando que antibióticos como Tilosina e Metronidazol, apesar de amplamente utilizados, prejudicam a integridade da microbiota intestinal. Assim, probióticos surgem como alternativa promissora (Suchodolski *et al.*, 2009; Jergens *et al.*, 2010).

Em estudo conduzido por Rossi *et al.* (2014), a eficácia do tratamento padrão (prednisona associada ao metronidazol) foi comparada à administração de VSL#3®, uma formulação contendo múltiplas cepas probióticas, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus thermophilus*. Os resultados demonstraram melhora clínica significativa e reversão da disbiose no grupo tratado com o probiótico. O efeito protetor foi atribuído ao aumento de linfócitos T reguladores FOXP3+ e de células TGF-β+, ambos com ação anti-inflamatória. A longo prazo, também foram observadas a normalização da microbiota intestinal e alterações benéficas na microbiota fecal de cães com doença inflamatória intestinal. No entanto, os autores ressaltam a necessidade de estudos adicionais, com amostragens maiores, para confirmar a eficácia do VSL#3®.

De forma semelhante, White *et al.* (2017) realizaram estudo duplo-cego comparando a terapia padrão com e sem o Visbiome® (probiótico de composição similar ao VSL#3®). Ambos os grupos foram capazes de modular a microbiota intestinal, mas diferenças específicas foram observadas, a terapia padrão promoveu aumento de *Bifidobacterium spp.*, enquanto a combinação com probiótico favoreceu *Lactobacillus spp.* Além disso, apenas os cães tratados com probióticos apresentaram aumento de proteínas de junções de oclusão na mucosa duodenal, sugerindo papel na manutenção da integridade epitelial e na redução da resposta inflamatória.

Em outro estudo, Rossi *et al.* (2018) reforçam que a espermina, uma poliamina envolvida na supressão da inflamação, teve sua biossíntese aumentada após administração do coquetel probiótico, contribuindo para a redução da proliferação celular em áreas hiperplásicas do cólon.

Posteriormente em outra pesquisa, Rossi *et al.* (2020) demonstraram, em cães saudáveis, que a suplementação com o mesmo coquetel probiótico não causou efeitos adversos, promovendo aumento nos títulos de IgA fecal e IgG sérico. Observou-se ainda redução de bactérias patogênicas, como *Clostridium perfringens*, e aumento de populações benéficas como *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.*, reforçando o potencial imunomodulador e preventivo da suplementação probiótica.

### 3 CONCLUSÃO

A enteropatia crônica canina é uma patologia complexa e variável, que, segundo a literatura científica, apresenta uma forte relação com a imunidade intestinal e a composição da microbiota desse sistema. Por se tratar de uma condição diagnosticada por exclusão, seu processo diagnóstico envolve a administração de diversos medicamentos com o objetivo de controlar os sinais clínicos, incluindo o uso frequente de antibióticos.

A resistência bacteriana é um notável problema tanto na medicina humana quanto na veterinária, em consequência do uso indiscriminado de antibióticos. Diante disso, torna-se fundamental buscar alternativas terapêuticas que minimizem ou substituam o uso excessivo de antibióticos. Nesse contexto, os probióticos surgem como uma opção promissora, contribuindo para a modulação da microbiota intestinal, fortalecimento da imunidade local e melhora dos sinais associados à disbiose.

A revisão da literatura permitiu compreender que o uso de probióticos contendo cepas semelhantes às bactérias fisiológicas do próprio paciente tende a apresentar melhores resultados clínicos. Ainda assim, é imprescindível que novos estudos sejam conduzidos para aprofundar o

conhecimento sobre sua utilização, incluindo aspectos como dosagem ideal, composição bacteriana e o acompanhamento clínico dos pacientes após o início da terapia, tendo em vista sua variabilidade e cronicidade. Essas informações são essenciais para proporcionar ao médico veterinário maior precisão no tratamento e melhor prognóstico aos animais acometidos.

## REFERÊNCIAS

- 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.
- ARTACHO, N. S. **Associação do prurido e enteropatias crônicas em cães**. 2018. 50f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde e Bem-Estar Animal) – Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2018.
- BARBUTI, R. C.; SCHIAVON, L. L.; OLIVEIRA, C. P.; ALVARES-DA-SILVA, M. R.; SASSAKI, L. Y.; PASSOS, M. D. C. F.; FARIAS, A. Q.; BARROS, L. L.; BARRETO, B. P.; ALBUQUERQUE, G. B. M. L.; ALVES, A. M.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T.; BITTENCOURT, P. L. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in gastrointestinal and liver diseases: proceedings of a joint meeting of the Brazilian Society of Hepatology (SBH), Brazilian Nucleus for the study of Helicobacter Pylori and Microbiota (NBEHPM), and Brazilian Federation of Gastroenterology (FBG). **Arquivos de gastroenterologia**, v. 57, n. 4, p. 381-398, 2020.
- BERBEL, C. Z.; FERREIRA, K. F. R.; SAMPAIO, R. L. S. G.; CARREIRA, C. M.; LONNI, A. A. S. G. Probióticos no tratamento de dermatite atópica e acne. **Visão Acadêmica**, v. 45, p. 94–115, 2016.
- 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.
- 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.
- BLAKE, A. B.; SUCHODOLSKI, J. S. Importance of gut microbiota for the health and disease of dogs and cats. **Animal Frontiers**, v. 6(3), p. 37–42, 2016.
- BOTTERO, E.; FERRIANI, R.; BENVENUTI, E.; RUGGIERO, P.; ASTORINA, S.; GIRALDI, M.; BERTOLDI, L.; BENVENUTO, G.; SATTIN, E.; GIANELLA, P.; SUCHODOLSKI, J. S. Clinical evaluation and microbiota analysis in 9 dogs with antibiotic-responsive enteropathy: a prospective comparison study. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 4, p. 1220-1228, 2022.

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.

CAMILLERI, M.; MADSEN, K.; SPILLER, R.; GREENWOOD-VAN MEERVELD, B., VERNE, G. N. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. **Neurogastroenterology and motility**. v. 24, p. 503–512, 2012.

CARNEIRO, C.S.; CUNHA, F. L.; CARVALHO, L. R.; CARRIJO, K. F.; BORGES, A.; CORTEZ, M. A. S. Leites fermentados: histórico, composição, características físicoquímicas, tecnologia de processamento e defeitos. **PUBVET**, Londrina, v. 6, n. 27, ed. 214, art. 1424, 2012.

CASCON, C. M.; MELLO, M. F. V.; LEITE, J. S.; FERREIRA, A. M. R. Avaliação clínica, endoscópica e histopatológica de cães com doença inflamatória intestinal. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 11, p. 1287-1291, 2017.

CRAIG, J. M. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 2, p. 95-105, 2016.

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.

CUNHA, A. F.; ACURCIO, L. B.; ASSIS, B. S.; OLIVEIRA, D. L. S.; LEITE, M. O.; CERQUEIRA, M. M. O. P.; SOUZA, M. R. In vitro probiotic potential of *Lactobacillus* spp. isolated from fermented milks. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 6, p. 1876–1882, 2013.

DANDRIEUX, J. R. S. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same?. **Journal of Small Animal Practice**, v. 57, n. 11, p. 589-599, 2016.

DANDRIEUX, J; MASFIELD, C. Chronic Enteropathy in Canines: Prevalence, Impact and Management Strategies. **Dove Medical Press Limited**, v. 10, p. 203 - 214, 2019.

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, p. S6-S17, 2015.

DOSSIN, O.; LAVOUÉ, R. Protein-Losing Enteropathies in Dogs. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 2, p. 399-418, 2011.

FRANCA, G. M.; CRUZ, G. S. DA; MORAIS, R. P.; DIAS, A. K. C.; ARAUJO, M. E. DA S.; MOREIRA, L. M.; SOARES, A. L. F. O efeito imunomodulador da microbiota intestinal, as consequências de seu desequilíbrio e a profilaxia probiótica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 151–175, 2021.

FUKUDA, S.; TOH, H.; HASE, K.; OSHIMA, K.; NAKANISHI, Y.; YOSHIMURA, K.; TOBE, T.; CLARKE, J. M.; TOPPING, D. L.; SUZUKI, T. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. **Nature**, v. 469, n. 7331, p. 543–547, 2011.

GELBERG, H. B. Sistema Digestório, Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal. *in*: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, D.; MCGAVIN, M. D. **Bases da patologia em veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2018.

GERAZ, H. S. F. **Diagnóstico e abordagem terapêutica das enteropatias crônicas com ou sem hipoalbuminemia no cão: um estudo retrospectivo**. 2018. 112f. Dissertação de mestrado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa. 2018.

GOFF, J. Digestão, Absorção e Metabolismo. *in*: REECE, W. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GOODWIN, L.V.; GOGGS, R.; CHAN, D.L.; ALLENSPACH, K. Hypercoagulability in dogs with 362 protein-losing enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 273-277, 2011.

GRZEŚKOWIAK, Ł.; ENDO, A.; BEASLEY, S.; SALMINEN, S. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. **Anaerobe**, v. 34, p. 14–23, 2015.

GÜNZEL, D.; YU, A. S. L. Claudins and the modulation of tight junction permeability. **Physiological Reviews**, v. 93, p. 525–569, 2013.

HALL, E. J.. Antibiotic-Responsive Diarrhea in Small Animals. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 2, p. 273-286, 2011.

HAMER, H. M.; JONKERS, D.; VENEMA, K.; VANHOUTVIN, S.; TROOST, F. J.; BRUMMER, R. The role of butyrate on colonic function. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 104–119, 2008.

HEILMANN, R.; ERDMANN, C. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen beim Hund – diagnostische und therapeutische Aspekte. **Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere**, [S.L.], v. 45, n. 05, p. 317-327, 2017.

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.

JUGAN, M. C.; RUDINSKY, A. J.; PARKER, V. J.; GILOR C. Use of probiotics in small animal veterinary medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 250, n. 5, p. 24–28, 2017.

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.

KATHRANI, A.; WERLING, D.; ALLENSPACH, K.. Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. **Veterinary Record**, [S.L.], v. 169, n. 24, p. 635-635, 2011.

KAWANO, K.; SHIMAKURA, H.; NAGATA, N.; MASASHI, Y.; SUTO, A.; SUTO, Y.; UTO, S.; UENO, H.; HASEGAWA, T.; USHIGUSA, T.; NAGAI, T.; ARAWATARI, Y.; MIYAJI, K.; OHMORI, K.; MIZUNO, T. Prevalence of food-responsive enteropathy among dogs with chronic enteropathy in Japan. **Journal Of Veterinary Medical Science**, v. 78, n. 8, p. 1377-1380, 2016.

KOSIN, B.; RAKSHIT, S. K. Microbial and processing criteria for production of probiotics: A review. **Food Technology and Biotechnology**, v. 44, n. 3, p. 371– 379, 2006.

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.

MACEDO, H. T.; VENDRAMINI T. H. A.; RENTAS, M. F.; RISOLIA, L. W.; OBA, P. M.; ZAFALON, R.; PERINI, M.; BRUNETTO, M. A. Microbioma de cães. *in*: BRUNETTO, M. A. **Novos desafios da pesquisa em nutrição e produção animal**. Pirassununga: Editora 5D, 2017.

MAKIELSKI, K.; CULLEN, J.; O'CONNOR, A.; JERGENS, A. E. Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, p. 11 – 35, 2018.

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.

MANDIGERS, P. J. J.; BIOURGE, V.; VAN DEN INGH, T. S.; ANKRINGA, N.; GERMAN, A. J. A Randomized, Open-Label, Positively-Controlled Field Trial of a Hydrolyzed Protein Diet in Dogs with Chronic Small Bowel Enteropathy. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1350-1357, 2010.

METCHNIKOFF, E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. *in*: METCHNIKOFF, E. **The prolongation of life: Optimistic studies**. New York: G. P. PUTNAM'S SONS, 1907.

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.

NOGUEIRA, J. C. R.; GONÇALVES, M. C. R. Probióticos - Revisão da Literatura. **Revista**

**Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 487–492, 2011.

OZEN, M.; DINLEYICI, E. C. The history of probiotics: The untold story. *Beneficial Microbes*, v. 6, n. 2, p. 159–165, 2015.

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.

RAKHA, G. M. H.; ABDL-HALEEM, M. M.; FARGHALI, H. A. M.; ABDEL-SAEED, H. Prevalence of common canine digestive problems compared with other health problems in teaching veterinary hospital, Faculty of Veterinary Medicine, Cairo University, Egypt. *Veterinary World*, v. 8, n. 3, p. 403, 2015.

RODRIGUES, F. A. P.; MEDEIROS, P. H. Q. S; PRATA, M. M. G.; LIMA, A. A. M. Fisiologia da barreira epitelial intestinal. *in: ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. Sistema digestório: integração básico-clínica*. 1. ed. São Paulo: Edgard Blucher Ltda, 2016.

ROSSI, G; CERQUETELLA, M.; SCARPONA, S.; PENGO, G.; FETTUCCIARI, K., BASSOTTI, G.; JERGENS, A. E.; SUCHODOLSKI, J. S. Effects of probiotic bacteria on mucosal polyamines levels in dogs with IBD and colonic polyps: a preliminary study. *Beneficial Microbes*, v. 9, n.2, p. 247–255, 2018.

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, p. 1–13, 2014.

ROSSI, G.; PENGO, G.; GALOSI, L.; BERARDI, S.; TAMBELLA, A. M.; ATTILI, A. R.; GAVAZZA, A.; CERQUETELLA, M.; JERGENS, A. E.; GUARD, B. C.; LIDBURY, J. A.; STAINER, J. M.; CROVACE, A. M.; SUCHODOLSKI, J. S. Effects of the Probiotic Mixture Slab51® (SivoMixx®) as Food Supplement in Healthy Dogs: Evaluation of Fecal Microbiota, Clinical Parameters and Immune Function. *Frontiers in veterinary science*, v. 7, p. 613, 2020.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, p. 1–16, 2006.

SAFRA, M. E. D.; LEMOS, J. G. A.; TOSCANO, M.; BOTAZZARI, N.; MENOLLI, K. A. P. .A utilização de probióticos e prebióticos em rações caninas e felinas. *Nutritime Revista eletrônica*. v. 15, n. 1, p. 8073–8080, 2018.

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, p. 1–42, 2016.

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.

SARTOR, R. B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 577-594, 2008.

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.

SCHMITZ, S. S.; GOW, A.; BOMMER, N.; MORRISON, L.; MELLANBY, R. Diagnostic features, treatment, and outcome of dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 5, p. 2005-2013, 2019.

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. 2,2, p. 71-94, 2016.

SHANAHAN, F. Crohn's disease. **Lancet**, v. 359, p. 62-69, 2002.

SIEL, D.; BELTRÁN, C.J.; MARTÍNEZ, E.; PINO, M.; VARGAS, N.; SALINAS, A.; PÉREZ, O.; PEREIRA, I.; RAMÍREZ-TOLOZA, G. Elucidating the Role of Innate and Adaptive Immune Responses in the Pathogenesis of Canine Chronic Inflammatory Enteropathy—A Search for Potential Biomarkers. **Animals**, v. 12, n. 13, p. 1645, 2022.

SUCHODOLSKI, J. S. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v. 215, p. 30-37, 2016.

SUCHODOLSKI, J. S.; DOWD, S. E.; WESTERMARCK, E.; STEINER, J. M.; WOLCOTT, R. D.; SPILLMANN, T.; HARMONINEN, 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.

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, p. 333, 2012.

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.

TSAI, Y. L.; LIN, T. L.; CHANG, C. J.; WU, T. R.; LAI, W. F.; LU, C. C.; LAI, H. C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. **Journal of biomedical science**, v. 26, p. 3, 2019.

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.

VAN HERK, E. H.; TE VELDE, A. A. Treg subsets in inflammatory bowel disease and colorectal carcinoma: characteristics, role, and therapeutic targets. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 31, p. 1393–1404, 2016.

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, 3, 2016.

VERLINDEN, A.; HESTA, M.; MILLET, S.; JANSSENS, G. P.J.. Food Allergy in Dogs and Cats: a review. **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 259-273, 2006.

VIVIANO, K. R. Glucocorticoids, Cyclosporine, Azathioprine, Chlorambucil, and Mycophenolate in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 52, n. 3, p. 797-817, 2022.

WALKER, D.; KNUCHEL-TAKANO, A.; MCCUTCHAN, A.; CHANG, Y. M.; DOWNES, C.; MILLER, S.; STEVENS, K.; VERHEYEN, K.; PHILLIPS, A. D.; MIAH, S.; TURMAINE, M.; HIBBERT, A.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI, J. S.; MOHAN, K.; EASTWOOD, J.; ALLENSPACH, K.; SMITH, K.; GARDEN, O. A. A Comprehensive Pathological Survey of Duodenal Biopsies from Dogs with Diet-Responsive Chronic Enteropathy. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 862-874, 2013.

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.

WASHABAU, R. J.; DAY, M. J.; WILLARD, M. D.; HALL, E. J.; JERGENS, A. E.; MANSELL, J.; WSAVA. International Gastrointestinal Standardization Group. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 10–26, 2010.

WHITE, R.; ATHERLY, T.; GUARD, B.; ROSSI, G.; WANG, C.; MOSHER, C.; WEBB, C.; HILL, S.; ACKERMANN, M.; SCIABARRA, P. 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.

WOPEREIS, H.; OOZEER, R.; KNIPPING, K.; BELZER, C.; KNOL, J. The first thousand days—intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25(5), p. 428– 438, 2014.

ZANIRATI, D. F.; ABATEMARCO, M. J. R.; SANDES, S. H. C.; NICOLI, J. R.; NUNES, Á. C.; NEUMANN, E. Selection of lactic acid bacteria from Brazilian kefir grains for potential use as starter or probiotic cultures. **Anaerobe**, v. 32, n. December, p. 70–76, 2015.

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.