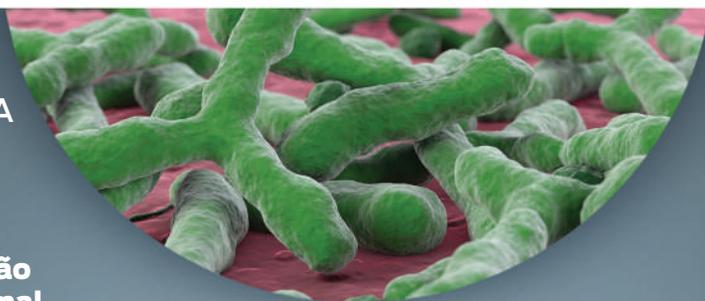


Digest

VOLUME 3:
COLOCANDO A CIÊNCIA
DO MICROBIOMA
EM PRÁTICA



**Diagnóstico e interpretação
clínica da disbiose intestinal**

Jan Suchodolski
Dr. med. vet., PhD, AGAF,
Diplomado pela ACVM

**Enteropatia responsiva a
antibióticos: Ela existe?**

Julien Dandrieux
BSc, Dr. med. vet., PhD,
Diplomado pela ACVIM (SAIM), MRCVS

**Nutrição e TMF para
enteropatia crônica**

Kathrin Busch
Dr. med. vet.,
Diplomada pela ECVIMCA



Diagnóstico e interpretação clínica da disbiose intestinal

Jan S. Suchodolski, Dr. med. vet., PhD, AGAF, DACVM
Texas A&M University, College Station, Texas, EUA

Avaliação do microbioma

Como a maioria das bactérias fecais são anaeróbios estritos que exigem meios especializados, a **cultura bacteriana** de rotina não é útil, e um estudo não mostrou concordância entre diferentes laboratórios.¹

O **sequenciamento de última geração** é útil em estudos de pesquisa, mas carece de reprodutibilidade para a avaliação de pacientes individuais.

O **Índice de Disbiose (ID)** é um ensaio baseado em PCR disponível comercialmente que quantifica as bactérias principais e prevê com precisão as mudanças globais do microbioma em pacientes individuais.² O ID é interpretado em conjunto com as bactérias individuais, especialmente o *Clostridium hiranonis*, que converte ácidos biliares, já que uma diminuição em sua abundância é um dos principais contribuintes para a disbiose (consulte a Figura 1 para obter a interpretação).³

A disbiose persistente é frequentemente observada na enteropatia crônica (EC), e os animais com sinais clínicos intestinais inespecíficos também podem ter um ID aumentado, sugerindo a presença de disfunção intestinal crônica.⁴ O ID também é usado para selecionar doadores para transplante de microbiota fecal (TMF), pois aproximadamente 15% dos animais clinicamente saudáveis podem ter disbiose subclínica.

Terapia

Como a disbiose é um componente comum da doença intestinal crônica, muitas vezes é necessária uma abordagem terapêutica multimodal. Um aumento do ID na EC pode refletir a gravidade e a cronicidade do remodelamento da mucosa, e a disbiose geralmente persiste mesmo em remissão clínica. A terapia deve sempre consistir na manipulação da dieta como tratamento de primeira escolha, que pode ser combinada, conforme necessário, com estratégias adicionais, como probióticos, prebióticos, TMF e, em casos muito raros, antibióticos. A terapia nutricional

Vale destacar

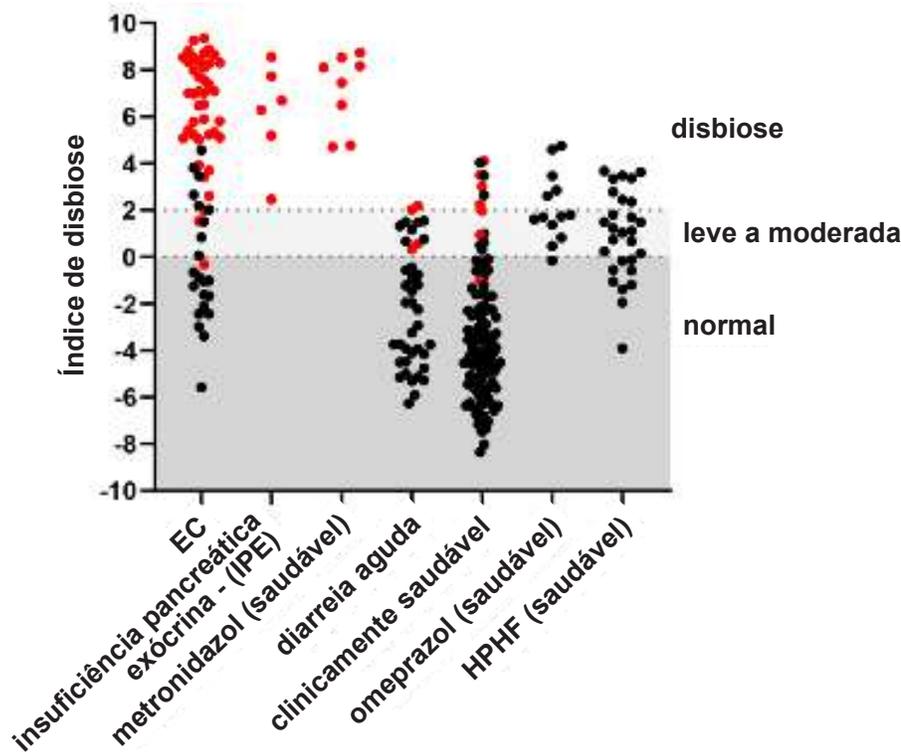
- A disbiose persistente geralmente se deve ao remodelamento crônico do tecido na enteropatia crônica (EC).
- Os antibióticos de amplo espectro induzem a uma disbiose significativa.
- A diarreia aguda leva a uma disbiose menor e transitória.
- A modificação da dieta deve ser o tratamento de primeira linha para a EC.

modifica o microambiente luminal, levando à melhora dos sinais clínicos, mas geralmente não reduz diretamente a disbiose. Foi demonstrado que a terapia anti-inflamatória com corticosteroides em cães com EC reduziu o ID e normalizou o *C. hiranonis* após um ano. O TMF pode levar a uma rápida normalização do microbioma, mas, na EC estabelecida, a disbiose geralmente retorna em poucas semanas e, normalmente, são necessários vários TMFs, dependendo da recorrência dos sinais clínicos.⁵

Referências

1. Werner, M., Suchodolski, J. S., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Hartmann, K., & Unterer, S. (2020). Diagnostic value of fecal cultures in dogs with chronic diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 199-208. doi: 10.1111/jvim.15982
2. Sung, C. H., Pilla, R., Chen, C. C., Ishii, P. E., Toresson, L., Allenspach-Jorn, K., . . . Suchodolski, J. S. (2023). Correlation between targeted qPCR assays and untargeted DNA shotgun metagenomic sequencing for assessing the fecal microbiota in dogs. *Animals*, 13(16), 2597. doi: 10.3390/ani13162597

Figura 1. Índice de disbiose (ID) em cães. Os cães retratados em vermelho têm abundância reduzida de *C. hiranonis*, uma bactéria benéfica que converte ácidos biliares, importante para manter um microbioma normal. Um ID acima de 2 (cães) ou 1 (gatos) indica uma disbiose significativa, enquanto um ID entre 0 e 2 (cães) e 0 e 1 (gatos) indica mudanças leves a moderadas no microbioma. Um subconjunto de cães com EC tem ID persistentemente aumentado com redução de *C. hiranonis*. Alguns cães com diarreia aguda apresentam uma alteração leve e transitória (1-2 semanas) na ID. Os antibióticos de amplo espectro induzem a disbiose que se normaliza dentro de 2 a 4 semanas após a terapia na maioria dos animais, mas alguns podem apresentar disbiose persistente por vários meses. O omeprazol leva a um aumento transitório na ID, mas com *C. hiranonis* normal, e o ID se normaliza em uma ou duas semanas após a terapia. Além disso, alguns animais com dietas caseiras muito desequilibradas (por exemplo, dietas à base de carne crua com alto teor de proteína/alto teor de gordura (HPHF pela sua sigla em inglês)) podem ter um aumento do ID, mas com *C. hiranonis* normal.⁶ Publicado com permissão do The Purina Institute Handbook of Canine and Feline Clinical Nutrition, 2023.



3. Wang, S., Martins, R., Sullivan, M. C., Friedman, E. S., Mistic, A. M., El-Fahmawi, A., De Martinis, E. C. P., O'Brien, K., Chen, Y., Bradley, C., Zhang, G., Berry, A. S. F., Hunter, C. A., Baldassano, R. N., Rondeau, M. P., & Beiting, D. P. (2019). Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome*, 7(1), 126. doi: 10.1186/s40168-019-0740-4
4. Sung, C. H., Marsilio, S., Chow, B., Zornow, K. A., Slovak, J. E., Pilla, R., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Park, S. Y., Hong, M. P., Hill, S. L., & Suchodolski, J. S. (2022). Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(6), e1-e12. doi: 10.1177/1098612X221077876
5. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences*, 10(4), 271. doi: 10.3390/vetsci10040271
6. Schmidt, M., Unterer, S., Suchodolski, J. S., Honneffer, J. B., Guard, B. C., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Fritz, J., & Kolle, P. (2018). The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed Bones and Raw Food (BARF) diets and dogs fed commercial diets. *PLoS One*, 13(8), e0201279. doi: 10.1371/journal.pone.0201279

Enteropatia responsiva a antibióticos: Ela existe?

Julien Dandrieux, BSc, Dr. med. vet., PhD, DACVIM (SAIM), MRCVS
Universidade de Edinburgo, Easter Bush Campus, Midlothian, Escócia, RU

A enteropatia inflamatória crônica (EC) é definida como doença gastrointestinal primária com duração de três semanas ou mais. É necessário investigar para descartar doenças extra-intestinais e doenças parasitárias, seguidas por tentativas sequenciais de tratamento. Embora as biópsias endoscópicas tenham sido historicamente sugeridas durante a investigação inicial, atualmente sugere-se reservar essa abordagem aos casos que não respondem ao tratamento ou aqueles com grave acometimento. Muitos animais respondem a mudanças na dieta e, por esse motivo, o primeiro teste de tratamento geralmente é um teste alimentar com uma dieta hidrolisada ou com uma nova proteína.¹

Por que não antibióticos como próxima etapa?

Antibióticos, como metronidazol, tilosina ou oxitetraciclina, eram frequentemente usados anteriormente em casos que não respondiam a um teste alimentar. No entanto, existem vários argumentos para desencorajar o uso de antibióticos em geral para a EC:

- A disbiose intestinal é uma característica marcante da EC e os antibióticos são uma causa de disbiose intestinal adicional que pode levar meses para ser resolvida.
- O acompanhamento a longo prazo mostrou que a maioria dos cães tratados com antibióticos para EC terá recaídas e precisará de tratamento contínuo ou recorrente com antibióticos.
- Há uma preocupação crescente com o desenvolvimento de resistência bacteriana com o uso inadequado de antimicrobianos. Diante da resposta de curto prazo, se houver, e da necessidade de repetir o uso de antibióticos, a EC não deve ser considerada uma doença que justifique o uso de antibióticos.

Quando considerar o uso de antibióticos?

Pelas razões listadas acima, o tratamento com antibióticos não deve ser considerado levemente

Vale destacar

- Os cães diagnosticados com enteropatia inflamatória crônica (EC) geralmente apresentam uma resposta de curta duração à terapia antibiótica e existe a preocupação com o desenvolvimento de resistência bacteriana. Por esse motivo, os antibióticos não devem ser considerados na maioria dos cães com EC.
- A colite granulomatosa é um tipo específico de EC que foi relatado principalmente em Boxers e buldogues franceses, onde é necessário o uso de antibióticos para controlar a doença.
- O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma nova estratégia que tem sido relatada para melhorar a disbiose intestinal que é frequentemente relatada na EC.

e foi sugerida uma proposta para o uso racional de antibióticos.²

Os antibióticos devem ser considerados em animais que apresentem sinais sugestivos de inflamação sistêmica, como pirexia, neutrofilia com desvio à esquerda ou neutropenia, especialmente se uma infecção bacteriana tiver sido documentada.

Além disso, foi relatado um subtipo de EC, a colite granulomatosa, que afeta principalmente boxers e buldogues franceses. Essa doença é caracterizada por *Escherichia coli* invasiva na mucosa do cólon. Esses cães não respondem ao tratamento padrão para a EC, mas normalmente têm uma excelente resposta às fluoroquinolonas, embora sejam frequentemente necessários cursos de tratamento prolongados

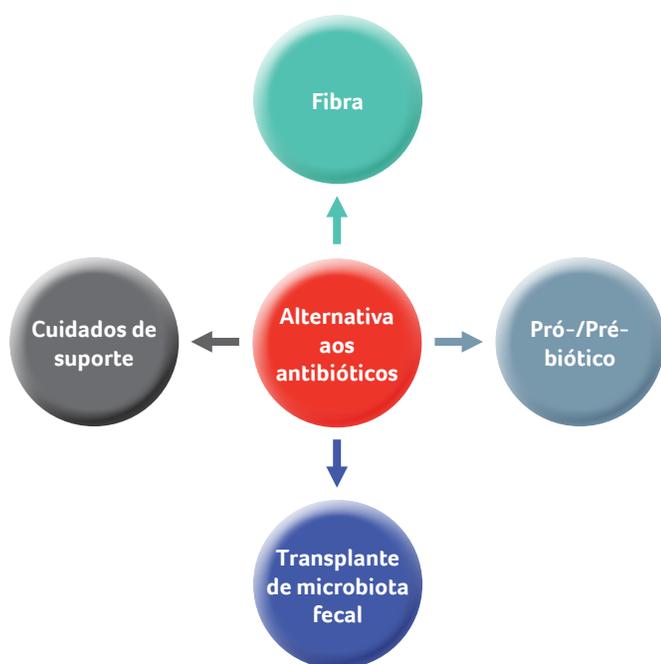
e já tenha sido relatada resistência.³ Diante da gravidade e da etiologia da doença, combinada com a falta de resposta ao tratamento convencional, são recomendados antibióticos apropriados para essa forma de EC. A cultura bacteriana da parede do cólon pode ser útil para avaliar a resistência aos antibióticos e orientar a escolha do antibiótico.

O que devemos considerar em vez de antibióticos?

A nutrição é uma estratégia de primeira escolha e podem ser necessários vários testes alimentares antes que os pacientes sejam considerados não responsivos a alimentos ou parcialmente responsivos a alimentos. Diferentes estratégias podem ser consideradas em vez de antibióticos em cães que não respondem a um teste alimentar ou que apresentam recorrência de seus sinais gastrointestinais apesar da resposta inicial (**Figura 1**).

Se os episódios não forem frequentes e forem leves, o tratamento com cuidados de suporte em casa, como antieméticos e/ou estimulantes de apetite, são uma opção. Para cães com sinais mais pronunciados, foram sugeridas diferentes estratégias para modificar o microbioma intestinal.

Figura 1. Resumo das diferentes estratégias que são consideradas atualmente em vez de antibióticos para cães e gatos que não respondem aos testes de dieta.



Alguns cães com sinais clínicos que sugerem o acometimento do intestino grosso podem responder à suplementação de fibras. Uma estratégia alternativa é considerar o uso de probióticos. Entretanto, atualmente há pouca literatura baseada em evidências sobre a utilidade dos probióticos em cães com EC.

Mais recentemente, tem havido um grande interesse no transplante de microbiota fecal (TMF). Esse procedimento envolve a transferência do microbioma intestinal de um doador saudável para um paciente doente. Embora o doador ideal, a via de administração e o receptor ainda estejam sendo investigados, há evidências de que essa estratégia pode ser útil em alguns pets.⁴

Em resumo, há vários argumentos que desencorajam o uso de antibióticos em cães com enteropatia crônica, em especial a resposta de curto prazo aos antibióticos e a preocupação com o desenvolvimento de resistência a antibióticos que pode afetar a saúde animal e humana. Diferentes estratégias estão sendo ativamente pesquisadas e o uso de TMF é de particular interesse, pois a EC é caracterizada por uma disbiose bacteriana.

Referências

1. Makielski, K., Cullen, J., O'Connor, A., & Jergens, A. E. (2019). Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(1), 11-22. doi: 10.1111/jvim.15345
2. Cerquetella, M., Rossi, G., Suchodolski, J. S., Schmitz, S. S., Allenspach, K., Rodríguez-Franco, F., Furlanello, T., Gavazza, A., Marchegiani, A., Unterer, S., Burgener, I. A., Pengo, G., & Jergens, A. E. (2020). Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. *Journal of Small Animal Practice*, 61(4), 211-215. doi: 10.1111/jsap.13122
3. Manchester, A. C., Dogan, B., Guo, Y., & Simpson, K. W. (2021). *Escherichia coli*-associated granulomatous colitis in dogs treated according to antimicrobial susceptibility profiling. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 150-161. doi: 10.1111/jvim.15995
4. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Science*, 10(4), 271. doi: 10.3390/vetsci10040271

Nutrição e transplante de microbiota fecal (TMF) para enteropatia crônica

Kathrin Busch, Dr. med. vet., DECVIM-CA (Medicina Interna)
Ludwig Maximilians University, Munique, Alemanha

A etiologia das enteropatias crônicas é multifatorial. Além da predisposição genética e de uma resposta imune local excessiva, o microbioma intestinal está particularmente associado ao desenvolvimento da doença inflamatória intestinal em humanos.¹ Sabe-se também que a maioria dos cães com enteropatia crônica (EC) tem um microbioma alterado em comparação com indivíduos saudáveis.²

Dieta

A dieta tem um impacto positivo significativo a curto e longo prazo na composição da microbiota intestinal.³ Além disso, ela pode influenciar o sistema imunológico da mucosa, a permeabilidade intestinal e a motilidade intestinal. Portanto, o manejo da dieta é a medida terapêutica mais importante no tratamento de cães com enteropatias crônicas (EC). Mesmo em cães com doença moderada a grave, uma melhora clínica pode ser obtida somente com a mudança da dieta.⁴

No entanto, é fundamental reconhecer que a enteropatia subjacente frequentemente persiste, mesmo durante a remissão clínica, com a possibilidade de recorrência. A melhora clínica após a mudança na dieta pode ser antecipada dentro de uma a duas semanas. Se uma mudança na dieta não melhorar os sinais clínicos, deve-se tentar pelo menos mais uma dieta, inclusive uma dieta hidrolisada. Mesmo que os sinais clínicos não melhorem significativamente após a tentativa de várias dietas, incluindo uma dieta hidrolisada, recomenda-se manter a dieta mais adequada. Esses cães também precisarão receber suporte de terapias adicionais, como transplante de microbiota fecal e/ou terapia imunossupressora.

Transplante de microbiota fecal (TMF)

O TMF refere-se à transferência de fezes de um doador saudável para o intestino de um receptor doente com o objetivo de influenciar o microbioma intestinal. Na medicina humana, o TMF se mostrou mais eficaz do que os antibióticos no tratamento

Vale destacar

- A modificação nutricional e os suplementos devem ser a primeira estratégia de tratamento em cães e gatos com EC.
- Se a primeira tentativa de dieta falhar, recomenda-se outra mudança na dieta. Antes de iniciar o tratamento imunossupressor ou tentar o TMF, deve-se tentar uma dieta hidrolisada.
- A dieta deve continuar a fazer parte da terapia, mesmo quando apenas uma remissão parcial for alcançada. O TMF é uma opção para cães que não respondem totalmente, pois o TMF pode modular a microbiota intestinal em cães com EC e pode melhorar os sinais clínicos.

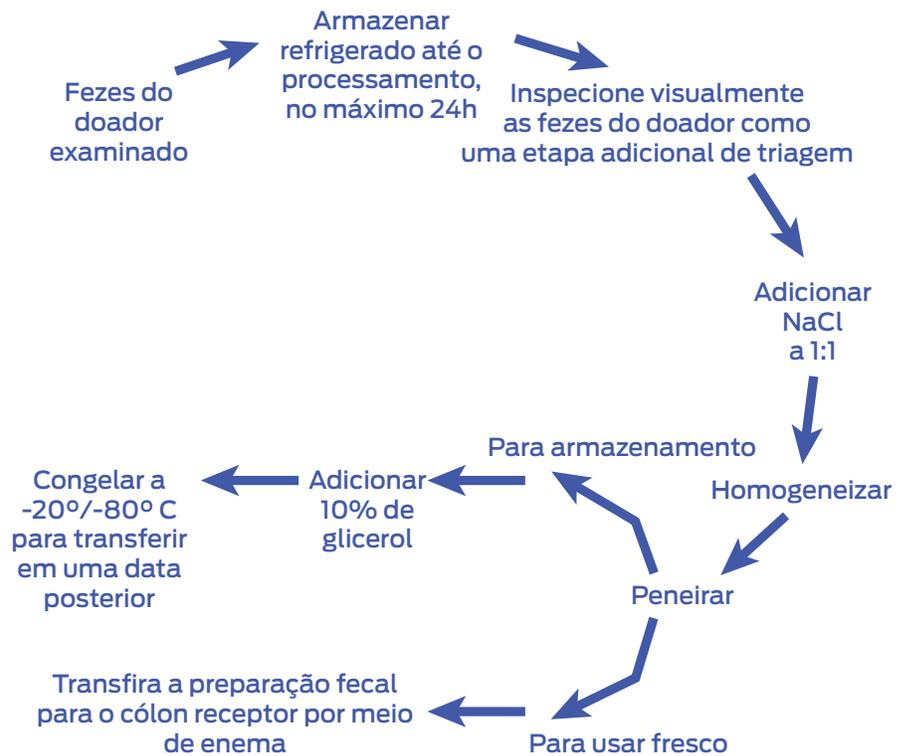
da infecção por *Clostridioides difficile* e é promissor em vários outros distúrbios gastrointestinais e extragastrointestinais, como síndrome metabólica e obesidade, distúrbios neurológicos e doenças hepáticas.⁵ Na medicina veterinária, o TMF reduziu o tempo de normalização da consistência fecal e o tempo de hospitalização em filhotes com infecção por parvovírus.⁶ Em um estudo recente que avaliou cães com EC que não responderam ao tratamento padrão, os pesquisadores observaram sinais clínicos reduzidos, como melhora da consistência fecal ou da atividade geral após o TMF em 31/41 cães.⁷

Atualmente, as indicações para o TMF incluem principalmente a EC e a diarreia após o uso de antibióticos. O TMF pode induzir uma mudança no microbioma intestinal, que normalmente desaparece após 3 a 4 semanas. Especialmente em condições crônicas, recomendamos a terapia

simultânea com modificações na dieta para garantir o sucesso a longo prazo. Atualmente, o uso do TMF para doenças extragastrointestinais não está suficientemente comprovado, mas é promissor.

Um doador fecal ideal é um cão saudável, adulto, de peso normal, sem doenças crônicas, com comportamento normal, que não esteja tomando nenhum medicamento e, principalmente, que não tenha recebido antibióticos nos últimos 6 meses.⁸ As etapas envolvidas no TMF são mostradas na **Figura 1**.

Figura 1. As etapas envolvidas no TMF.

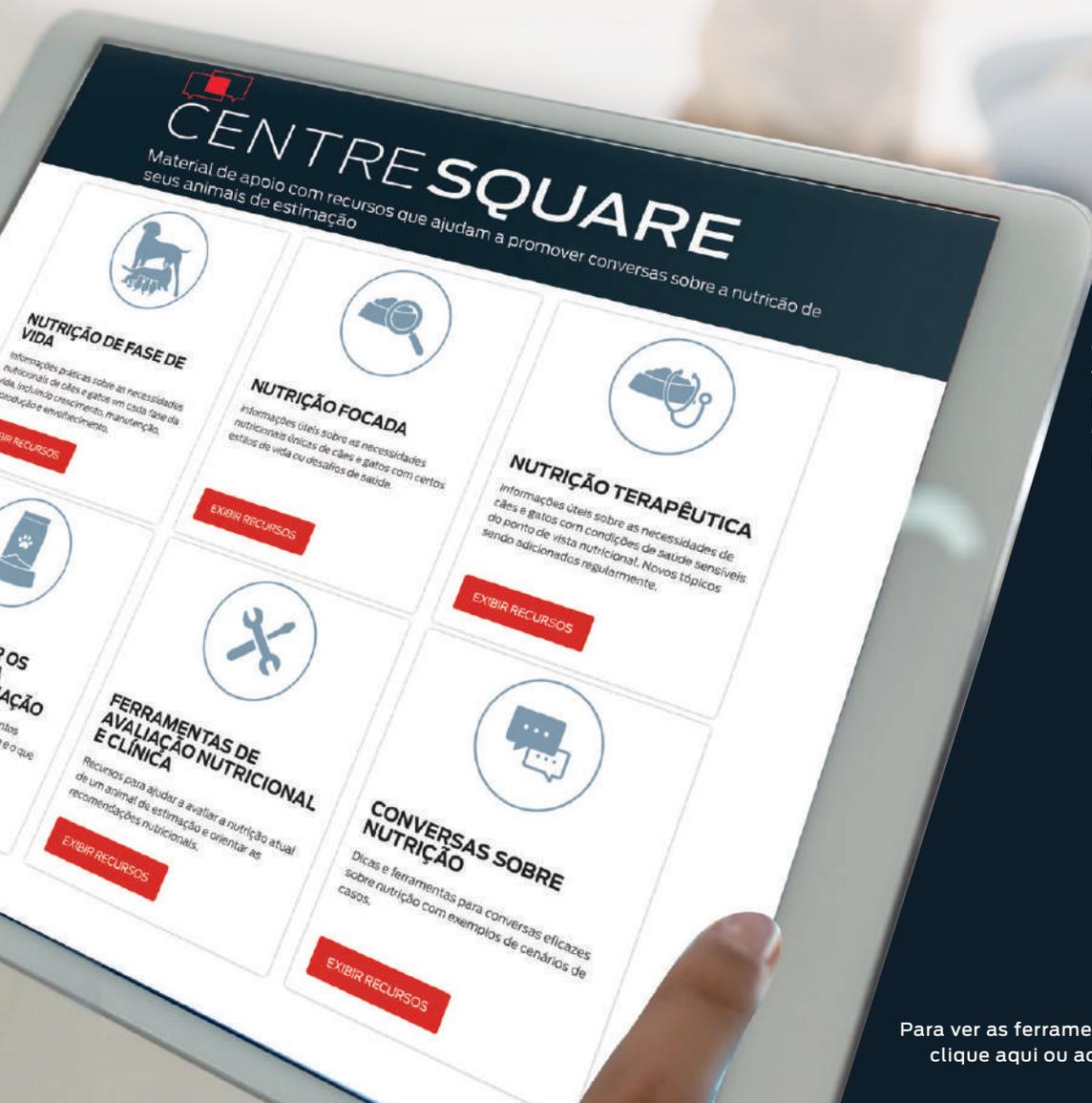


Referências

- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5
- Pilla, R., & Suchodolski, J. S. (2019). The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 498. doi: 10.3389/fvets.2019.00498
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-108. doi: 10.1126/science.1208344
- Mandigers, P. J., Biourge, V., van den Ingh, T. S., Ankringa, N., & German, A. J. (2010). 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*, 24(6), 1350-1357. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x
- Minkoff, N. Z., Aslam, S., Medina, M., Tanner-Smith, E. E., Zackular, J. P., Acra, S., Nicholson, M. R., & Imdad, A. (2023). Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD013871. doi: 10.1002/14651858.CD013871.pub2
- Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 707-711. doi: 10.1111/jvim.15072
- Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences*, 10(4). doi: 10.3390/vetsci10040271
- Chaitman, J., & Gaschen, F. (2021). Fecal microbiota transplantation in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), 219-233. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.09.012

OS TUTORES TÊM PERGUNTAS SOBRE NUTRIÇÃO PET.

O CentreSquare™ ajuda a fornecer as respostas confiáveis e respaldadas pela ciência.



O CentreSquare oferece um kit de ferramentas on-line gratuito com recursos para facilitar as conversas com os seus clientes sobre nutrição pet.

- Pesquise sobre muitos tópicos, incluindo nutrição, saúde do cérebro, saúde intestinal e muito mais.
- Mantenha-se atualizado com as informações científicas mais recentes.
- Ferramentas fáceis de usar e mensagens-chave escritas em uma linguagem que seus clientes podem entender.
- Não importa se você tem 5 ou 30 minutos, encontrará algo útil e relevante no CentreSquare.



Para ver as ferramentas e os tópicos do CentreSquare em ação, clique aqui ou acesse PurinaInstitute.com/CentreSquare.

INSCREVA-SE PARA RECEBER COMUNICADOS CIENTÍFICOS E RECEBA UM E-BOOK DE NUTRIÇÃO CLÍNICA GRATUITO

Ao se inscrever para receber comunicados científicos do Purina Institute, você estará entre os primeiros a receber:

- Informações sobre as últimas descobertas da ciência nutricional.
- Recursos e guias nutricionais gratuitos para apoiar suas conversas com os clientes.
- Convites para eventos e webinars.
- Alertas de novos conteúdos.
- Boletins informativos.

Visite PurinaInstitute.com/Sign-Up

