

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA UNIPROFISSIONAL EM MEDICINA VETERINÁRIA

PAMELA DE MORAES

**REVISÃO DE LITERATURA: ATUALIDADES DIAGNÓSTICAS E
TERAPÊUTICAS PARA AS ENTEROPATIAS INFLAMATÓRIAS
CRÔNICAS CANINAS**

Trabalho de Conclusão da Residência em
Clínica Médica de Animais de Companhia
da Universidade Federal de Uberlândia
Orientadora: Profa. Dra. Carolina Franchi João

UBERLÂNDIA - MG
FEVEREIRO - 2023

PAMELA DE MORAES

**REVISÃO DE LITERATURA: ATUALIDADES DIAGNÓSTICAS E
TERAPÊUTICAS PARA AS ENTEROPATIAS INFLAMATÓRIAS
CRÔNICAS CANINAS**

Trabalho de Conclusão da Residência em
Clínica Médica de Animais de Companhia
da Universidade Federal de Uberlândia
Orientadora: Profa. Dra. Carolina Franchi João

**UBERLÂNDIA - MG
FEVEREIRO - 2023**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelas bênçãos concedidas em toda minha vida, por me proteger e dar saúde. À minha mãe por sempre acreditar em mim, cuidar e me proteger e sempre se esforçar ao máximo para me criar da melhor maneira possível. A minha família por sempre estar ao meu lado e ao meu namorado, por me encorajar a seguir novos caminhos e conquistar novos horizontes, me apoiando e incentivando sempre.

Agradeço às minhas colegas de residência (Isabela, Júlia, e Luíza) por tantos momentos compartilhados, pela parceria e carinho, por todos os almoços e risadas compartilhadas no quatinho, e por fazerem meu dia a dia mais leve e alegre. Vocês fizeram esses dois anos valerem a pena.

Agradeço aos meus R2s (Anne, Carol, Gustavo, Sara e Maressa) por todos os ensinamentos e acolhimento durante o primeiro ano de residência. Aos meus R1s (Juliana, Maria Eduarda, Maria Luiza e Vitor) por todos os casos discutidos e companheirismo do dia a dia.

Agradeço aos professores e preceptores pelos ensinamentos e por estarem sempre dispostos a ajudar, contribuindo imensamente para minha formação como profissional.

E por fim, sou imensamente grata por todos os pacientes e tutores que pude conhecer e cuidar durante esses dois anos.

SUMÁRIO

RESUMO	5
1- INTRODUÇÃO	6
2- OBJETIVO	6
3- METODOLOGIA	6
4- REVISÃO DE LITERATURA	6
4.1. Ultrassonografia abdominal	9
4.2. Biomarcadores	9
4.3. Índices Clínicos	12
4.4. Diagnóstico Histológico	14
4.5. Enteropatia responsiva a antibióticos (ERA)	16
4.6. Enteropatia responsiva a dieta (ERD)	18
4.7. Enteropatia responsiva a imunossupressores (ERI)	19
4.8. EPP secundária a doença inflamatória intestinal	21
4.9. Enteropatia não responsiva (ENR)	23
4.10. Manejo dietético	23
4. 11. Outras abordagens terapêuticas adjuvantes	25
4. 11. 1. Células tronco mesenquimais	25
4. 11. 2. Transplante de microbiota fecal	26
4. 11. 3. Prebióticos e Probióticos	27
4.12. Resumo da abordagem diagnóstica para as CIE	29
5- CONCLUSÃO	29
6- REFERÊNCIAS	30

RESUMO

Enteropatia inflamatória crônica canina é um termo usado para distúrbios gastrointestinais idiopáticos crônicos e persistentes por mais de 3 semanas, que incluem sinais clínicos como vômitos, perda de peso, alterações no apetite, borborigmos intestinais, diarreia do intestino delgado e grosso. A etiologia é desconhecida porém é baseada em alterações no genoma do hospedeiro, intolerância imunológica, microbiota intestinal e componentes dietéticos. As enteropatias inflamatórias crônicas podem ser subdivididas e identificadas pela sua resposta ao tratamento em enteropatia responsiva a dieta (ERD), enteropatia responsiva a antibióticos (ERA), enteropatia responsiva a imunossupressores (ERI) e enteropatia não responsiva (ENR). Existe um subgrupo chamado de enteropatias perdedoras de proteínas (EPP) onde o prognóstico é pior. O diagnóstico das enteropatias envolve integração de anamnese, exame físico, exames laboratoriais, histopatológicos de amostras de biópsias intestinais e resposta clínica a imunossupressores, tentativa dietética, administração de antibióticos e probióticos. Devemos excluir causas extra intestinais como doenças sistêmicas, metabólicas e neoplásicas. Existem sistemas de pontuação clínica estabelecidos em cães que auxiliam na gravidade dos sinais clínicos e na monitoração durante e após o tratamento. Novas abordagens de tratamento adjuvante como transplante fecal, uso de prebióticos e probióticos e células tronco são estudadas.

1- INTRODUÇÃO

O Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária é um curso de Pós-graduação *Lato Sensu*, que visa a formação especializada por meio de treinamento em serviço, associado às fortes bases conceituais e científicas. Visa o aperfeiçoamento de habilidades técnicas, competências interpessoais, vivência em campo na área e formação sólida dos conhecimentos.

O programa tem como objetivo o desenvolvimento do residente no senso de responsabilidade no exercício profissional, estimulando o espírito crítico e investigativo por meio do aperfeiçoamento em pesquisa, considerando além de tudo os aspectos éticos e socioeconômicos na profissão.

2- OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre as enteropatias crônicas de cães, fornecendo uma visão abrangente principalmente do diagnóstico e tratamento, a fim de facilitar o entendimento dessa doença multifatorial.

3- METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura em bases de dados com estudos científicos sobre enteropatias crônicas em cães. As bases de dados escolhidas foram: Google acadêmico e Pubmed e restrição de período de 20 anos.

4- REVISÃO DE LITERATURA

Enteropatia inflamatória crônica canina (CIE) ou como anteriormente denominada de doença inflamatória intestinal (DII) (SIEL *et al.*, 2022) é um termo usado para distúrbios gastrointestinais idiopáticos crônicos e persistentes por mais de 3 semanas, excluindo doenças extra intestinais, doenças infecciosas e neoplásicas. A CIE pode ser dividida em subgrupos diferentes, que podem ser identificados pela sua resposta ao tratamento, que incluem, enteropatia responsiva a

dieta (ERD), enteropatia responsiva a antibióticos (ERA), enteropatia responsiva a imunossupressores (ERI) e enteropatia não responsiva (ENR).

DII era utilizado por se comparar com a medicina humana, onde há a Doença de Crohn e a colite ulcerativa. Porém, sabe-se que existem diferenças fundamentais entre doenças caninas e humanas. Como visto nos cães em que a CIE pode ser tratada sem a necessidade de antiinflamatórios e imunossupressores, enquanto que na medicina humana, diferentes tipos de drogas imunossupressoras são fundamentais para o manejo e remissão da doença. (DANDRIEUX et al., 2013).

Outra classificação do CIE é com base nas alterações histopatológicas encontradas, de acordo com o segmento intestinal acometido (estômago, intestino delgado ou grosso) e o tipo de infiltrado celular predominante (linfocítico plasmocítico, eosinofílico, neutrofílico ou granulomatoso), porém tais populações podem se sobrepor e ocorrer em várias combinações e padrões (BASTAN *et al.*, 2017). A inflamação mais comumente observada está histologicamente associada à inflamação linfoplasmocitária e, às vezes, à inflamação eosinofílica leve concomitante (DAY *et al.*, 2008). Todas as enteropatias inflamatórias crônicas geralmente apresentam infiltração de células inflamatórias e então o diagnóstico definitivo é baseado nos efeitos do tratamento e não apenas no resultado histológico.

A etiologia da CIE ainda é desconhecida, porém pode estar relacionada a alterações no genoma do hospedeiro, a intolerância imunológica, a microbiota intestinal e a componentes dietéticos. Alguns trabalhos demonstram alterações em concentrações alteradas de proteínas da fase aguda, expressão aumentada de metabólitos tóxicos, aumento de células inflamatórias e imunoglobulinas (DANDRIEUX, 2016).

Alguns pesquisadores acreditam ter um componente genético, pelo fato que muitas raças de cães como Pastores Alemães, Weimaraners, Rottweilers, Border Collies e Boxers apresentam um risco aumentado de desenvolver CIE (KATHRANI; WERLING; ALLENSPACH, 2011).

Os sinais clínicos que os animais podem apresentar são crônicos, que variam a perda de peso, alterações no apetite, borborigmos intestinais, diarreia do intestino delgado (aumento do volume fecal, podendo apresentar esteatorreia e perda de peso), diarreia do intestino grosso (aumento frequência de defecação e diminuição

volume fecal, podendo apresentar hematoquesia, muco e tenesmo) e vômitos com duração de pelo menos 3 semanas (DANDRIEUX, 2016).

O diagnóstico envolve integração de anamnese, exame físico, exames laboratoriais, histopatológicos de amostras de biópsias intestinais e resposta clínica a imunossupressores, tentativa dietética, administração de antibióticos e probióticos.

O teste diagnóstico deve descartar doenças extra intestinais que possam causar os mesmos sinais clínicos. Nessa triagem deve ser investigada doenças renais, por meio de exames como urinálise, dosagem sérica de creatinina e ureia; doenças hepáticas, por meio de exames como ácidos biliares, amônia, albumina, colesterol, glicose, enzimas alanina transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (GGT); doenças pancreáticas, por meio de exames como imunorreatividade semelhante à tripsina canina (cTLI) e lipase pancreática específica (Spec cPL), para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina e pancreatite respectivamente (MALEWSKA; RYCHLIK; NIERADKA; KANDER, 2011).

Na suspeita de doenças endócrinas, como o hipotireoidismo e hipoadrenocorticismo, pode se realizar a dosagem de eletrólitos como sódio e potássio, além da dosagem de cortisol basal e teste de estimulação com ACTH para hipoadrenocorticismo e dosagem de Tiroxina livre e TSH.

Além disso, o exame de coproparasitológico seriado também é recomendado para avaliação inicial e descarte de parasitismo intestinal (HEILMANN; ERDMANN, 2017).

Os exames hematológicos em pacientes com CIE podem ser normais, principalmente nos casos leves. Casos de anemia podem ser observados por um reflexo da inflamação crônica ou perda crônica de sangue. Neutrofilia com ou sem desvio à esquerda e linfócitos atípicos podem ser vistas em pacientes com enteropatias mais graves (HALL; GERMAN, 2008).

Em muitos pacientes, o perfil bioquímico sérico se encontra normal. Pode ser observado hipoalbuminemia e hipoglobulinemia em EPP e hipocolesterolemia indicando má absorção intestinal. Em alguns casos podemos observar aumentos leves a moderados de ALT devido a inflamação intestinal causando inflamação hepática (HALL; GERMAN, 2008).

4.1. Ultrassonografia abdominal

O exame de ultrassonografia abdominal é uma técnica não invasiva que permite o diagnóstico de tumores gastrointestinais, intussuscepção e nas CIE permite a identificação de espessamento de parede intestinal quando presente e outras complicações associadas. Existe variação da mensuração da parede intestinal dependendo do avaliador e conforme o porte do animal, além de existir discrepâncias de padrões de mensurações normais.

Assim, não só as mensurações das camadas são importantes, mas também a informações como regularidade ou não da mucosa, peristalse, preservação ou não de relação parietal, presença de líquido livre, visualização de linfonodos regionais e a correlação dos achados com as manifestações clínicas presentes (RUDORF *et al.*, 2005).

O estudo de Rudorf *et al.* (2005) defende a mensuração normal do duodeno canino entre 4 a 6 mm e do jejuno, maior que 4,7 mm. Em cães com linfangiectasia intestinal pode ser visualizado estrias hiperecóticas na mucosa do intestino delgado sugestivas de dilatação linfática (JERGENS; WILLARD; ALLENSPACH, 2016).

Pollard *et al.* (2013) observou que a administração do óleo de milho oral anteriormente a ultrassonografia em cães com linfangiectasia, melhora a visibilidade das lesões e aparecimento de estrias hiperecóticas. Porém não é necessariamente um achado patológico, pois em cães saudáveis também pode ser observado essas alterações após uma refeição gordurosa recente.

Um estudo feito por Collins-Webb, Chong e Cooley (2022) avaliou as camadas intestinais em cães diagnosticados histologicamente com DII. Observou-se que mais da metade dos animais avaliados apresentaram espessura normal da parede intestinal e ecogenicidade mucosa normal, porém a maioria apresentava espessura da camada muscular acima das faixas normais já publicadas. Assim, observa-se a importância da análise não somente da espessura intestinal como um todo, mas também a avaliação de todas as camadas intestinais individualmente.

4.2. Biomarcadores

Novos estudos utilizando biomarcadores estão sendo realizados e explorados pensando na melhoria da precisão diagnóstica da CIE, reduzindo testes invasivos e na tentativa de melhorar e monitorar a resposta ao tratamento. Ainda hoje, poucos biomarcadores são utilizados na prática clínica devido a limitações na disponibilidade e variação individual de cada paciente (BERGHOFF *et al.*, 2011).

Walker *et al.* (2022) demonstraram que cães com enteropatias crônicas têm alterações significativas em lipídios, aminoácidos, ácidos graxos e metabólitos relacionados à glicólise em comparação com cães saudáveis.

Biomarcadores fecais como a calprotectina e calgranulina C, proteínas de ligação de cálcio e zinco, secretadas por neutrófilos, macrófagos e monocitos ativados em respostas imunes inflamatórias, tem se mostrado de grande potencial para ajudar no diagnóstico e manejo de cães com enteropatias crônicas (HEILMANN *et al.*, 2018), como pode ser visto seu aumento nas fezes de cães com CIE, e também associado a atividade clínica da doença e gravidade das lesões endoscópicas (HEILMANN *et al.*, 2014 ; OTONI *et al.*, 2018). Estes biomarcadores são sensíveis nas fezes naturais dos cães, permitindo a coleta de amostras no ambiente doméstico (OTONI *et al.*, 2018).

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda positiva, produzida no fígado devido a infecções, neoplasias ou inflamações. Em cães com CIE ela apresenta concentrações plasmáticas aumentadas, quando comparada a animais saudáveis (HEILMANN *et al.*, 2018). Porém, ela não é específica do trato gastrointestinal e pode estar aumentada em outras doenças (ALLENSPACH, 2015), sendo mais indicada sua utilização no monitoramento da resposta ao tratamento e progressão da doença (HEILMANN *et al.*, 2018 ; COVIN; STEINER, 2022)

A cobalamina (vitamina B12) e o folato (vitamina B9) são vitaminas hidrossolúveis que apresentam importância diagnóstica e terapêutica nas enteropatias crônicas. A vitamina B12 é absorvida através de receptores específicos com a ajuda do fator intrínseco, produzido pelo pâncreas exócrino, principalmente no intestino delgado distal (íleo). Já a vitamina B9 após sua digestão enzimática bacteriana, é absorvida no intestino delgado proximal (jejuno). Assim, deficiências dessas vitaminas podem indicar doença crônica de má absorção nesses locais, pois a maioria dos alimentos comerciais para animais contém essas vitaminas, sendo incomum provido de deficiência alimentar. Lembrando que a hipocobalaminemia também deve ser considerada em casos de insuficiência pancreática exócrina (IPE)

devido a necessidade do fator intrínseco para sua absorção, além de levar em consideração que existe predisposição genética de algumas raças como Shar Pei chinês, Schnauzers gigantes, Border Collies e Beagles (TORESSON *et al.*, 2015).

A hipoalbuminemia está associada a fator prognóstico negativo em cães com enteropatias crônicas (ALLENSPACH; WIELAND; GRÖNE; GASCHEN, 2007), além de induzir várias consequências clínicas como anorexia, perda de peso, neuropatias centrais, periféricas e metabólicas, como má absorção de outras vitaminas e nutrientes. Assim, torna-se imprescindível a suplementação em caso de hipoalbuminemia, podendo ser feito de forma parenteral ou oral (TORESSON *et al.*, 2015).

Em um estudo retrospectivo de setenta cães com enteropatias crônicas, Allenspach, Wieland, Gröne e Gaschen (2007) concluíram que a albumina sérica menor que 2 g/dL foi associada a um resultado negativo (eutanásia ou enteropatia não responsiva) dentro de três anos após o diagnóstico. A hipocolesterolemia é frequentemente observada em pacientes com linfangiectasia intestinal devido a perda excessiva intestinal de quilomícrons (VADEN, 2008).

A hipofolatemia pode ocorrer em casos crônicos onde os estoques corporais se esgotaram e onde há sua absorção reduzida. Porém, tanto os níveis séricos de cobalamina, quanto de folato, não permitem diagnosticar enteropatias crônicas, mas sim, utilizados como predição de absorção intestinal e controle de tratamento (TORESSON *et al.*, 2015). Vale ressaltar que em casos de disbiose secundária a doenças gastrointestinais, algumas bactérias intestinais podem aumentar sua produção de folato, ficando disponíveis para absorção pelo hospedeiro, resultando em concentrações séricas falsas, normais ou superiores (BERGHOFF; STEINER, 2011).

Alguns cães com enteropatias inflamatórias crônicas apresentam concentrações séricas diminuídas de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Ainda os mecanismos dessa ocorrência não são compreendidos e acreditam-se ser de origem multifatorial.

Um estudo de Wennogle *et al.* (2019) comparou as variáveis clínicas, clinicopatológicas e histológicas em cães com enteropatias inflamatórias crônicas e concentrações de 25- hidroxicolecalciferol. Observaram que os cães com baixas concentrações de 25- hidroxicolecalciferol tiveram escores do índice de atividade clínica avaliado (CCECAI) mais altos, valores séricos de α -tocoferol, albumina e

colesterol mais baixos do que comparados com cães com concentrações séricas normais. Além disso, os escores histopatológicos correlacionam-se negativamente com a concentração sérica.

Cães com hiporexia e baixa ingestão dietética podem estar relacionados a baixa ingestão de vitamina D que contribui para diminuição na sua concentração sérica. A má absorção de gordura intestinal, a perda direta de vitamina D através do trato gastrointestinal e um estado inflamatório ativo também pode estar relacionado a diminuição sérica dessa vitamina (WENNOGLE ; PRIESTNALI ; SUÁREZ-BONNET ; WEBB, 2019).

Um outro estudo retrospectivo avaliou a concentração sérica de vitamina D em cães com enteropatia perdedora de proteína e observaram que a hipovitaminose D está associada a mau prognóstico (ALLENSPACH *et al.*, 2017).

Inibidores de alfa 1 proteinase (α 1 PI) são sintetizados no fígado e apresentam um peso molecular semelhante à albumina, sendo resistentes à proteólise, permitindo sua extração e quantificação em amostras fecais, sendo útil como marcador fecal para perda de proteína gastrointestinal em doenças como a DII perdedora de proteína, por exemplo. Como há variação diária na sua concentração fecal, o ideal é coletar amostras em 3 dias consecutivos. Este marcador parece ser útil na detecção precoce da perda de proteína gastrointestinal, podendo aumentar antes do aparecimento dos sinais clínicos, hipoalbuminemia e pan-hipoproteinemia (HEILMANN *et al.*, 2011 ; HEILMANN *et al.*, 2016).

Outros biomarcadores estão sendo estudados atualmente, como a N-metil-histamina, a Bromotirosina, Imunoglobulina A, entre outros, mas ainda precisam de mais estudos sólidos para o real conhecimento sobre a utilidade clínica desses biomarcadores (SACCOOR; BARROS; MONTEZINHO, 2021 ; HEILMANN; STEINER, 2018).

4.3. Índices Clínicos

Os índices clínicos continuam sendo as ferramentas mais utilizadas na avaliação da atividade da doença e orientam estratégias terapêuticas. Há atualmente dois índices que são mais utilizados nos cães que apresentam

enteropatias crônicas, como o Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI) e o Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index (CCECAI)

Um índice desenvolvido para cães com DII é o CIBDAI onde são pontuados critérios como sinais gastrointestinais (pontuados de 0 a 3 com base na magnitude da alteração). O índice de atividade é classificado em pontuação 0 (normal), 1 (ligeiramente diminuído), 2 (moderadamente diminuído) e 3 (severamente diminuído). O apetite é classificado em 0 (normal), 1 (ligeiramente diminuído), 2 (moderadamente diminuído) e 3 (severamente diminuído). Com base na presença de vômitos classificam em 0 (nenhum), 1 (leve - 1 vez/semana), 2 (moderado - 2 a 3 vezes/semana) e 3 (grave 3 vezes/semana). A consistência das fezes é classificada em 0 (normal), 1 (fezes ligeiramente pastosas e/ou com sangue e muco), 2 (fezes pastosas com ou sem presença de muco e sangue), 3 (diarreia aquosa). A frequência de defecação classificada em 0 (normal), 1 (ligeiramente aumentada - 2 a 3x/dia), 2 (moderadamente aumentada - 4 a 5x/dia) e 3 (severamente aumentada - >5x/dia). Em relação a perda de peso classifica em 0 (sem perda de peso), 1 (leve <5% de perda da massa corporal), 2 (moderada, 5 -10% de perda da massa corporal) e 3 (grave, >10% de perda da massa corporal). Esses escores somados resultam em um escore CIBDAI total que reflete a doença clinicamente, sendo leve (escore CIBDAI 4–5), moderada (escore CIBDAI 6 –8) ou grave (escore CIBDAI > 9) (JERGENS *et al.*, 2003)

Em outro estudo, esse esquema de avaliação foi modificado para um sistema de pontuação estendida, o Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index (CCECAI), que inclui também a concentração de albumina no soro, classificando em 0 (concentração de albumina sérica >20g/l), 1 (concentração de albumina sérica 15-19 g/l), 2 (concentração de albumina sérica 12-14 g/l), 3 (concentração de albumina sérica <12 g/l); presença de ascite ou edema periférico, classificando em 0 (nenhum), 1 (ascite leve ou edema periférico), 2 (ascite moderada ou edema periférico), 3 (ascite grave ou derrame periférico ou derrame pleural); presença de prurido, classificando em 0 (ausência de prurido), 1 (prurido ocasional), 2 (prurido regular, mas ausente durante o sono) e 3 (prurido intenso) (ALLENSPACH; WIELAND; GRÖNE; GASCHEN, 2007).

4.4. Diagnóstico Histológico

Atualmente o diagnóstico e prognóstico da doença ainda é um desafio para os clínicos. Há variação interobservador no grau de inflamação intestinal dependendo do sistema de pontuação utilizado e que não se correlacionam com os sinais clínicos dos pacientes (WILLARD *et al.*, 2002), além da remissão clínica não coincidir com a remissão histopatológica (GARCÍA-SANCHO; RODRÍGUEZ-FRANCO; SAINZ; MANCHO; RODRÍGUEZ, 2007).

Para a coleta de amostras histopatológicas, existem 3 métodos de coleta, por endoscopia flexível, laparoscopia e laparotomia. A endoscopia flexível permite a visualização macroscópica da mucosa, permitindo coleta de biópsias direcionadas e múltiplas, sendo importante pois a maioria das doenças são multifocais. Apresenta mínimo risco de perfuração e peritonite, sendo um procedimento rápido, seguro, menos invasivo e com rápida recuperação pós procedimento. Durante o exame é possível analisar e obter amostras gástricas, duodenais, ileais e do cólon. Tem como desvantagem a coleta de amostras superficiais e impossibilidade de alcance de região jejunal na maioria dos casos (DAY *et al.*, 2010). A colonoscopia é indicada em animais com diarreia crônica ou recorrente do intestino grosso que não respondem ao tratamento convencional para parasitas, dieta ou antibióticos (JERGENS; WILLARD; ALLENSPACH, 2016).

A laparotomia e laparoscopia permitem a coleta de fragmentos maiores, de amostras transmuralis, contendo toda a parede gástrica e intestinal, sendo útil em casos de suspeita de neoplasias ou lesões que acometem toda estrutura da parede gastrointestinal. Porém é um método invasivo, tempos anestésicos mais longos, hospitalização prolongada, incapacidade de observar lesões na mucosa que impedem a biópsia direcionada e com maiores riscos (EVANS; BONCZYNSKI; BROUSSARD; HAN; BAER, 2006).

Apesar disso, a obtenção de biópsias endoscópicas ainda é o método preferencial em cães, por ser considerado o mais seguro e diagnóstico (RYCHLIK; KACZMAR, 2020).

Existem formulários de laudos endoscópicos padronizados desenvolvidos pelo GI Standardization Group, e endossados pela Comparative Gastroenterology Society e pela European Society for Comparative Gastroenterology que incluem identificação

do paciente, motivo do procedimento, equipamento utilizado, complicações encontradas, extensão do exame, geração de imagens, lesões específicas entre outros (DAY *et al.*, 2008).

Durante o exame são coletadas amostras para análise histopatológica, às vezes microscopia eletrônica e exames imuno-histoquímicos. Devido às lesões serem frequentemente irregulares, nem todas as biópsias podem ser adequadas para o diagnóstico, sendo então recomendada a coleta de seis a oito amostras de cada parte do trato gastrointestinal (RYCHLIK; KACZMAR, 2020). Assim, a precisão diagnóstica endoscópica depende da qualidade da amostra e experiência do operador (JABLONSKI, 2022). As amostras coletadas podem ser usadas para determinar o grau de inflamação e diferenciação de lesões inflamatórias e neoplásicas.

Para a coleta de amostras por endoscopia, preconiza-se a utilização de pinças. Nas lesões localizadas, o ideal é realizar a coleta de biópsias da zona de transição ou pela aquisição de um tecido aparentemente normal e anormal adjacente à lesão. Um trabalho de Jergens, Willard e Allenspach (2016) exemplificou os principais cuidados que devem ser feitos para melhoria do diagnóstico através da endoscopia, como o número adequado de amostras de alta qualidade, biópsias ileais sempre obtidas, orientações de como realizar a remoção do tecido do fórceps, entre outras.

Quando se trata da suspeita de enteropatia perdedora de proteína secundária a DII, o diagnóstico histológico é equivalente por biópsia endoscópica ou cirúrgica. Quando há suspeita de linfangiectasia secundária a DII, é importante obter biópsias de íleo sempre que possível, pois ela pode ser limitada a esta região (JERGENS; WILLARD; ALLENSPACH, 2016).

A aparência endoscópica da linfangiectasia pode apresentar “pontos brancos” coalescentes, pensados para representar lácteos dilatados com ou sem vazamento linfático (estrias brancas) (JABLONSKI, 2022).

A avaliação histopatológica analisa estruturas da mucosa e lâmina própria (infiltrado inflamatório, presença de fibrose e dilatação de vasos linfáticos), criptas (profundidade, hiperplasia, proliferação e diferenciação celular) e vilosidades intestinais (comprimento, largura e forma) (RYCHLIK; KACZMAR, 2020).

Vários fatores influenciam a interpretação histopatológica das biópsias, como a área coletada, número e qualidade das amostras, qualidade do processamento

das amostras e falta de consistência na interpretação entre os patologistas (RYCHLIK; KACZMAR, 2020).

Sendo assim, a Associação Veterinária Mundial de Pequenos Animais (WSAVA), o grupo de Padronização Gastrointestinal, desenvolveu um trabalho estabelecendo padrões para as principais alterações histopatológicas que ocorrem na doença inflamatória canina, que incluíram avaliações do corpo gástrico, antro gástrico, duodeno e cólon. Além de incluírem formulários de relatórios histopatológicos padrão para serem realizados avaliações das amostras histopatológicas de forma sistemática (DAY *et al.*, 2008).

Um estudo de Allenspach *et al.* (2018) demonstrou um sistema de pontuação quantitativa histológica correlacionando as características histopatológicas com a atividade clínica da DII.

4.5. Enteropatia responsiva a antibióticos (ERA)

Atualmente a enteropatia responsiva ao antibiótico é diagnosticada pela exclusão de outras causas de diarreia crônica em cães. Tem característica de uma resposta notável ao uso de antibióticos, seguido por uma recaída dos sinais clínicos semanas ou meses após a terapia.

Frequentemente a ERA é diagnosticada em cães jovens de grande porte, como o Pastor Alemão e Shar-pei. A prevalência da doença ainda é desconhecida, mas alguns autores acreditam que cerca de somente 5% dos cães com diarreia crônica apresentam ERA (BOTTERO *et al.*, 2022).

A etiopatogenia ainda é desconhecida, mas acredita-se que o tipo de flora bacteriana e sua interação com a mucosa do hospedeiro e sistema imunológico seja importante (HALL, 2011).

A microbiota intestinal desempenha um papel na manutenção da integridade estrutural e funcional do intestino, além da regulação do sistema imunológico. A alteração dessa microbiota anormal (alterações na composição e/ou diversidade), podemos chamar de disbiose e geralmente está associada a inflamação gastrointestinal aguda e crônica em cães (SCHMITZ ; SUCHODOLSKI, 2016). Ainda não está claro se a disbiose é causa ou efeito da doença inflamatória

gastrointestinal, pois a inflamação causa disbiose e também a disbiose, quando presente, é um fator de risco exacerbar a inflamação em indivíduos geneticamente susceptíveis (SUCHODOLSKI, 2016).

Vários mecanismos regulam a colonização bacteriana intestinal, como a secreção de ácido gástrico, pancreáticas e biliares. Assim, outros diagnósticos diferenciais, como parasitas, patógenos bacterianos, má digestão por EPI, DII, linfoma intestinal, linfangiectasia e intolerância alimentar devem ser descartados, pois podem acarretar em disbioses secundárias (SUCHODOLSKI, 2016).

Um índice de disbiose foi criado para avaliação da disbiose microbiana em amostras fecais de cães, podendo ser promissor para avaliação da resposta ao tratamento em cães com enteropatias crônicas. É baseado em ensaios quantitativos usando a qPCR e construção de algoritmo matemático para relatar alterações na microbiota. Um índice de disbiose negativo indica a normobiose, enquanto que um positivo indica a disbiose. Esse índice pode ser útil para avaliar se a microbiota é normal ou disbiótica na enteropatia crônica, pois uma avaliação ideal das enteropatias abrange a avaliação da inflamação intestinal e sistêmica, dano tecidual, função imune e disbiose da microbiota (ALSHAWAQFEH et al., 2017).

Métodos como a cultura bacteriana fecal não é adequada para prever a disbiose em cães, pois a maioria das bactérias intestinais não podem ser cultivadas e não permite a identificação da maioria dos grupos bacterianos. Pode ser utilizada para a detecção de enteropatógenos específicos como *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia spp.*, permitindo a determinação de infecção e uso de testes de sensibilidade a antibióticos (SUCHODOLSKI, 2016).

Os antibióticos comumente utilizados para tratamento são o metronidazol e a tilosina e apesar da melhoria clínica, eles podem causar mudanças na microbiota como diminuição da riqueza e diversidade taxonômica, contribuindo para a disbiose (IGARASHI et al., 2014 ; SUCHODOLSKI et al., 2009 ; BOTTERO et al., 2022).

Recentemente, Cerquetella et al. (2020) desenvolveram uma proposta de uso racional de anti bacteriano no diagnóstico e tratamento de cães com diarréia crônica, devido ao uso indiscriminado dessas drogas e consequências prejudiciais a longo prazo. Assim, defende-se o uso somente após avaliação histopatológica de biópsias gastrointestinais ou, para aqueles casos em que a endoscopia não é possível, após outras tentativas terapêuticas, como dieta, pré-probióticos ou anti-inflamatórios não terem sucesso.

4.6. Enteropatia responsiva a dieta (ERD)

A enteropatia responsiva à dieta, implica reações imunológicas anormais após a ingestão de alimentos em sua etiopatogenia. Quatro mecanismos que comprometem a defesa do trato gastrointestinal estão envolvidos, como a barreira da mucosa intestinal, regulação da resposta imune, eliminação e tolerância de antígenos que atingem a mucosa (VERLINDEN; HESTA; MILLET; JANSSENS, 2006). É frequente principalmente em cães jovens, com sinais clínicos de vômito e/ou diarreia crônica, podendo apresentar sintomas dermatológicos como prurido, piodermite secundária, pododermatite, seborreia, entre outros (HEILMANN; ERDMANN, 2017).

Na barreira da mucosa intestinal, passam substâncias como proteínas dietéticas, imunologicamente ativas que a atingem o sistema imunológico sistêmico, desencadeando um quadro de hipersensibilidade. Assim a capacidade de uma proteína induzir uma reação alérgica é influenciada pela imunogenicidade e sua permeabilidade intestinal. Além das proteínas, existem outros alérgenos em potencial sendo difícil identificar os causadores específicos. Alguns incluem carne bovina, frango, laticínios, suíno, ovo, soja, peixe, entre outros (VERLINDEN; HESTA; MILLET; JANSSENS, 2006).

Um estudo feito por (KAWANO *et al.*, 2016), identificou a prevalência de aproximadamente 50% cães com ERD que apresentavam enteropatias crônicas. Assim, recomenda-se sempre que possível, realizar o teste com uma dieta de eliminação para diagnóstico de ERD, ou seja, realizar em pacientes clinicamente estáveis com boa aceitação e ingestão da alimentação. A resposta ao teste de dieta com taxas de remissão de mais de 60 % foram encontradas em outros estudos (MANDIGERS *et al.*, 2010 ; WALKER *et al.*, 2013).

É possível utilizar duas opções de dietas. Uma dieta de eliminação com uma nova fonte de proteína e carboidrato, na qual o paciente nunca entrou em contato com essas substâncias anteriormente ou o uso de dieta hidrolisada e hipoalergênica, onde a proteína é clivada em polipeptídeos de um tamanho a partir do qual um menor efeito antigênico é esperado. Essa dieta deve atender critérios como alta digestibilidade, evitar aditivos e aminas vasoativas e ser nutricionalmente adequado

para a fase de vida e condição do animal (VERLINDEN; HESTA; MILLET; JANSSENS, 2006).

A duração do uso da dieta em cães com sintomas gastrointestinais pode ser feita por 2 a 4 semanas. O desaparecimento dos sinais clínicos durante o uso da dieta, bem como a exposição provocativa da alimentação original e retorno dos sinais clínicos, confirmam o diagnóstico (VERLINDEN; HESTA; MILLET; JANSSENS, 2006).

Em comparação a outras enteropatias crônicas inflamatórias os sintomas geralmente são mais brandos, não há ou há pouca alteração nos exames complementares e o prognóstico dos cães é bom.

4.7. Enteropatia responsiva a imunossupressores (ERI)

A Enteropatia responsiva a imunossupressores é (ERI) é definida como inflamação intestinal multifatorial idiopática na qual não houve resposta ou houve resposta parcial a testes de dieta e antibióticos, além de ser demonstrada no exame histopatológico a inflamação intestinal, sendo necessária uma terapia imunossupressora (DANDRIEUX, 2016).

Os protocolos de tratamento atuais geralmente envolvem o uso de doses imunossupressoras de corticosteróides para reduzir a inflamação da mucosa intestinal e alcançar a remissão clínica, onde se acredita que inibem a liberação de mediadores inflamatórios e suprimem reações que levam a produção de citocinas.

Os glicocorticóides continuam sendo o tratamento de primeira linha de doenças inflamatórias e imunomediadas. Apesar de seus benefícios, os glicocorticóides acarretam sérios efeitos colaterais durante administração a longo prazo como o hiperadrenocorticismismo iatrogênico, hepatopatias, distrofia muscular, infecções do trato urinário, entre outras (VIVIANO, 2022).

Os glicocorticóides sistêmicos de ação intermediária mais comuns usados na medicina veterinária incluem prednisona/prednisolona. São medicações com baixo custo e rápida eficácia (HEILMANN; ERDMANN, 2017).

A budesonida é um glicocorticóide não halogenado que pode ser utilizado no tratamento de cães com DII. Essa medicação apresenta alta depuração hepática,

alta atividade local pois é convertido em uma substância lipofílica nas células e é gradualmente hidrolisado e permite um efeito prolongado, além de baixa atividade sistêmica, apresentando menos efeitos adversos que outros glicocorticóides (PIETRA *et al.*, 2014). É um glicocorticóide potente, sendo 15 vezes mais potente que a prednisolona. Um estudo avaliou o uso de budesonida e prednisona no tratamento da DII em cães. Eles observaram que os efeitos adversos foram semelhantes em ambos os grupos, porém o grupo da prednisolona apresentou efeitos adversos mais graves, embora não tenha sido visto diferença estatística. Demonstraram que a budesonida pode ser uma alternativa eficaz a prednisona para a terapia de indução da DII em cães (DYE; DIEHL; WHEELER; WESTFALL, 2013).

A Ciclosporina exerce seu efeito bloqueando a transcrição de genes necessários para a ativação de células T. Acreditou-se que esse efeito supressor de células T ativadas e infiltradas na mucosa em seres humanos com doença inflamatória intestinal, seja caracterizado pelo efeito anti-inflamatório (WHITLEY; DAY, 2011).

Um estudo de Allenspach *et al.* (2006) avaliou cães com enteropatia crônica inflamatória que eram refratários ao tratamento com esteroides, com o uso da terapia com Ciclosporina. A eficácia clínica foi vista em 78% dos casos e desses, 90% continuaram sem recidivas após a medicação durante 6 meses a 2 anos de acompanhamento. Os efeitos adversos observados no estudo foram, sinais gastrointestinais como vômitos e anorexia, ulceração e hiperplasia gengival e alopecia seguidos de substituição total da pelagem.

O uso do Clorambucil, uma medicação citotóxica que tem como alvo células B e é considerado um agente imunossupressor de ação lenta que pode levar até 2 semanas para atingir a eficácia, em cães, ainda é pouco utilizada para tratamento das doenças imunomediadas. Como efeitos adversos, pode apresentar mielossupressão citotóxica, toxicidade gastrointestinal e neurotoxicidade (VIVIANO, 2022).

Em relação a Azatioprina, uma medicação imunossupressora que interfere na proliferação de linfócitos, diminuindo seu número e a síntese de anticorpos dependentes de células T. Os efeitos adversos observados são distúrbios gastrointestinais como vômito e diarreia, mielossupressão, hepatotoxicidade e pancreatite. Vale lembrar que o uso em gatos não é recomendado (VIVIANO, 2022).

Um estudo comparou a combinação de tratamento com clorambucil e prednisolona versus combinação de azatioprina e prednisolona para o tratamento de enteropatia crônica e enteropatia perdedora de proteína em cães. Neste estudo observou-se que uma combinação de drogas clorambucil-prednisolona pode ser mais eficaz do que azatioprina-prednisolona no manejo da enteropatia perdedora de proteína, pois apresentou maiores aumentos no peso corporal, concentração de albumina sérica e maior sobrevivência. (DANDRIEUX *et al.*, 2013).

Assim, o objetivo da terapia com imunossupressores em cães com enteropatia crônica é encontrar um protocolo onde o paciente permaneça estável por um longo período, evitando recidivas clínicas e também apresenta efeitos colaterais mínimos.

4.8. EPP secundária a doença inflamatória intestinal

A enteropatia perdedora de proteína (EPP) é uma síndrome caracterizada pela perda excessiva de proteína, principalmente albumina sérica através da parede intestinal e é um subtipo particular de enteropatia com pior prognóstico (DOSSIN; LAVOUÉ, 2011).

A EPP secundária ocorre quando um processo patológico primário obstrui os vasos linfáticos ou quando o aumento da pressão venosa induz hipertensão linfática. Em cães geralmente está associada a doença inflamatória intestinal moderada a grave (enterite linfoplasmocitária) (SCHMITZ; GOW; BOMMER; MORRISON; MELLANBY, 2019). Outras causas de linfangiectasia secundária são neoplasias intestinais, infecções fúngicas entre outras afecções que atrapalham o escoamento intestinal de linfa.

Vale lembrar que algumas raças de cães como Yorkshire, Maltês Terriers e Shar-Pei, Soft Coated Wheaten Terrier podem apresentar a linfangiectasia primária, como predisposição genética (DOSSIN; LAVOUÉ, 2011).

A EPP pode ser considerada uma condição grave e apresentar um risco de vida para os cães, por apresentarem linfedema, derrames cavitários, perdas imunológicas de globulinas, linfócitos, ferro, cálcio, albumina, lipídios e vitaminas lipossolúveis. Alguns animais podem evoluir para morte súbita decorrente de

tromboembolismo. As causas sugeridas do tromboembolismo incluem a absorção alterada de vitamina K, inflamação sistêmica, perdas de antitrombina III, hiperagregação de plaquetas, hiperfibrinogenemia e glicocorticóides em doses imunossupressoras como parte do tratamento também contribuem para o estado de hipercoagulabilidade (GOODWIN; GOGGS; CHAN; ALLENSPACH, 2011).

Para o diagnóstico de EPP é importante descartar outras causas de hipoalbuminemia em cães, como a insuficiência hepática e glomerulopatia. Para isso, exames como dosagem de ácidos biliares pré e pós prandial, relação proteína-creatinina urinária são necessários para descartar essas doenças, respectivamente. O diagnóstico definitivo da EPP secundário a DII se dá através do exame histopatológico, onde se encontram inflamação intestinal associado a atrofia de vilosidades, dilatação acentuada de vasos linfáticos. Como o escape de linfa contribui para a inflamação intestinal, é um desafio diferenciar entre linfangiectasias primárias com inflamação subsequente e linfangiectasias secundárias devido a uma doença inflamatória intestinal crônica grave (JABLONSKI, 2022)

Um estudo de Wennogle, Priestnall e Webb (2017) comparou amostras histológicas de cães com hipoalbuminemia e demonstrou que apresentam maiores lesões epiteliais, distensão de criptas e dilatação láctea e também maiores pontuações dos critérios histopatológicos utilizados.

Como terapêutica, institui-se uso da dieta com baixo teor de gordura (<15g de gordura/Mcal EM), com proteína hidrolisada ou inédita para abordar uma possível inflamação associada. Além disso, deve ser realizada a suplementação de deficiências como a cobalamina por exemplo, antieméticos em caso de náusea e tromboprolaxia (DELAFORCADE *et al.*, 2022).

Terapias com anti-inflamatórios e imunomoduladores podem ser usados para controle da inflamação intestinal. Fármacos como glicocorticóides, ciclosporina, azatioprina e clorambucil são opções terapêuticas. Em um estudo de Dandrieux et al. (2013) encontraram sucesso terapêutico significativamente melhor com clorambucil e prednisolona do que com azatioprina e prednisolona, em cães com DII e EPP.

O prognóstico para a EPP é reservado e os tempos médios de sobrevivência para cães variam de 1 a 28 meses.

4.9. Enteropatia não responsiva (ENR)

A Enteropatia não responsiva (ENR) são aqueles cães que não respondem a terapia com dieta, antibióticos e a imunossupressores. De acordo com estudos em cães com enteropatias crônicas inflamatórias, cerca de 15 a 40% não respondem adequadamente à terapia, sendo necessárias outras terapias adjuvantes para controle da doença. (CRAVEN; SIMPSON; RIDYARD; CHANDLER, 2004).

4.10. Manejo dietético

A dieta pode atuar como estratégia de manejo nas enteropatias crônicas caninas. Aproximadamente 50% dos cães com enteropatia inflamatória crônica respondem a mudanças de dieta e são diagnosticados tendo Enteropatia responsiva a alimentos (VOLKMAN *et al.*, 2017).

Dietas hipoalergênicas são consideradas importantes no manejo nutricional da doença, pois essa estratégia do uso da proteína hidrolisada pode ajudar a influenciar o sistema imunológico, que é conhecido por estar desregulado, além de ajudar a aumentar a digestibilidade que é benéfico para doenças gastrointestinais. Um estudo demonstrou que, embora cães com enteropatia inflamatória crônica que recebem a dieta com alta digestibilidade terapêutica foi benéfica para a remissão dos sinais clínicos, eram menos propensos a permanecerem assintomáticos nas avaliações subsequentes, em comparação com, os cães que receberam dietas hidrolisadas (MANDIGERS *et al.*, 2010).

Nem todo paciente com DII precisa utilizar protocolos terapêuticos baseados em imunossupressão. Casos mais leves somente a dieta e medicações adjuvantes podem garantir a remissão dos sinais clínicos (MANDIGERS *et al.*, 2010 ; TØRNQVIST-JOHNSEN *et al.*, 2020).

Um estudo feito por Marchesi *et al.* 2017, avaliou 76 cães com DII, onde dependendo da gravidade clínica dos sintomas, um grupo de cães foi avaliado com a associação de medicamentos (imunossupressores, antibióticos e dieta hipoalergênica, e outra parte dos cães tratados somente com dieta hipoalergênica ou dieta com proteína inédita. Como resultados foram vistos que o uso de dietas

com proteína hidrolisada parecia ser mais eficiente do que uma nova dieta com proteína inédita e também os casos leves de DII foram controlados clinicamente somente com o uso de proteína hidrolisada. Além disso, nos casos moderados a graves, imunossupressores foram necessários para reduzir o infiltrado de células inflamatórias de modo a permitir um bom funcionamento intestinal, principalmente em termos de absorção. Porém os casos tratados somente com imunossupressores, sem a dieta, tiveram mais recidivas (MARCHESI *et al.*, 2017).

Os distúrbios que incluem enteropatias perdedoras de proteína, como a linfangiectasia e doença inflamatória intestinal grave podem ser tratados com dietas com alta digestibilidade e com baixo teor de gordura. A restrição de gordura diminui o fluxo linfático e a pressão devido a diminuição da produção de quilomícrons, evitando a dilatação láctea e vazamento de linfa (KATHRANI, 2021).

Em um estudo recente de Green e Kathrani (2022), demonstraram que cães diagnosticados com enteropatia perdedora de proteína tiveram menos recaídas clínicas durante e após o tratamento convencional com imunossupressores, utilizando dieta hidrolisada com baixo teor de gordura (<20% de gordura em uma base de energia metabolizável), quando comparados a cães com o mesmo diagnóstico e tratamento convencional, mas que não fizeram o uso da dieta. Okanishi, Yoshioka, Kagawa e Watari (2014) também demonstraram em seu estudo que a restrição de gordura dietética em cães é eficaz naqueles que não respondem ao tratamento com prednisolona ou que apresentam sinais clínicos recorrentes, além de ser possível diminuir a dosagem da medicação com o uso da dieta.

As colites inflamatórias também podem ser controladas com dietas ricas em fibras, como os prebióticos, ingredientes alimentares não digeríveis capazes de promover o crescimento de microrganismos intestinais benéficos. Além disso, a fibra apresenta um efeito anti-inflamatório através de sua fermentação pela microbiota intestinal e desempenha um papel na manutenção da função da barreira intestinal.

Há estudos que sugerem que dietas hipoalergênicas enriquecidas com fibras podem modular a microbiota intestinal e melhorar o estado oxidativo na DII canina (AMBROSINI *et al.*, 2020). Em outro estudo, 19 cães com colite crônica que não responderam a uma dieta com baixo teor de gordura, responderam a uma dieta

suplementada com fibras, sem a necessidade de outros medicamentos para a manutenção da doença (LECOINDRE; GASCHEN, 2011).

Um resumo das principais abordagens diagnósticas podem ser observados na Figura 1.

4. 11. Outras abordagens terapêuticas adjuvantes

4. 11. 1. Células tronco mesenquimais

Alguns animais com DII não respondem ou respondem parcialmente a terapia imunossupressora, ou apresentam efeitos colaterais importantes e por esse motivo, abordagens alternativas como o uso de células tronco mesenquimais são interessantes. Terapias com células tronco mesenquimais multipotentes, com capacidade de diferenciação em outros tecidos são possíveis para doenças imunomediadas, devido a suas capacidades imunomoduladoras e também sendo uma opção para as terapias convencionais associadas a efeitos colaterais (PÉREZ-MERINO *et al.*, 2015).

Ainda, o uso dessa terapia em cães com DII é recente. No entanto, o uso em ensaios clínicos em humanos com distúrbios inflamatórios gastrointestinais e imunológicos têm se mostrado eficaz e seguro, tendo efeitos no sistema imunológico dos pacientes, incluindo uma resposta anti-inflamatória e de reforço imunológico (CRISTÓBAL *et al.*, 2021).

Cristóbal *et al.* (2021), comparou a resposta clínica, concentrações de albumina e cobalamina em grupos de cães com DII sem nenhum tratamento e grupos recebendo tratamento com imunossupressor, mas com resposta clínica ineficiente, adicionado de uma aplicação de células tronco mesenquimais. Ambos os grupos houve resposta satisfatória dos índices clínicos e aumento das concentrações séricas de cobalamina e albumina, até um ano após a infusão das células tronco.

Pérez-Merino *et al.* (2015) realizaram um estudo parecido em cães com DII grave e também obtiveram resultados promissores e positivos, avaliando também as

lesões gastrointestinais macroscopicamente por endoscopia e microscopicamente por histopatológica, além de ser uma terapia bem tolerada pelos pacientes.

4. 11. 2. Transplante de microbiota fecal

O transplante de microbiota fecal tem sido utilizado recentemente como opção terapêutica para cães com diversas doenças, como em casos de doenças inflamatórias intestinais e é caracterizado pela transferência de material fecal contendo microrganismos de um cão doador saudável para um cão receptor, visando a restauração da microbiota gastrointestinal em um indivíduo com disbiose.

Essa nova opção terapêutica pode ser utilizada em indivíduos que não responderam ao tratamento clínico convencional e embora os mecanismos de atuação do transplante ainda é incerto, há algumas hipóteses que corroboram para os resultados da terapia, como exclusão de nichos competitivos, onde em algumas situações cepas de microrganismos competem por nichos específicos e nutrição com as cepas patogênicas do receptor; além da produção de antimicrobianos e pode alterar o metabolismo dos ácidos biliares do receptor associado a alterações na composição da microbiota intestinal (STALEY; WEINGARDEN; KHORUTS; SADOWSKY, 2016).

Uma microbiota intestinal saudável contém vários e diferentes tipos de microrganismos e que estabelecem uma barreira que impede a entrada de patógenos oportunistas, além de apoiar a proteção imunológica intestinal (TUNIYAZI; HU; FU; ZHANG, 2022). Presume-se que a microbiota gastrointestinal seja um componente da patogênese da DII e há estudos observando a disbiose em cães associado a DII (ALSHAWAQFEH *et al.*, 2017 ; MINAMOTO *et al.*, 2015).

Na medicina humana tem-se estudado o transplante de microbiota fecal em diversas patologias, e apresentando resultados promissores em pacientes com doença de Crohn, colite ulcerativa, DII e câncer colorretal (ZHANG; CUI; HE; NIE; WU; FAN, 2018).

Niina *et al.* (2021) demonstraram que os cães com doença inflamatória intestinal tiveram uma melhora dos sinais clínicos com a terapia com transplante fecal, com base na escala clínica utilizada. Na análise da microbiota, foi visualizada menor quantidade de *Fusobacterium* nos cães com DII, quando comparados aos

cães doadores e após o transplante essa proporção nos cães com DII foi significativamente maior, o que aponta que esses pacientes com doenças inflamatórias intestinais crônicas tem diferença na composição da microbiota.

Um estudo recente de Collier *et al.* (2022), observou que a adição do transplante de microbiota à terapia padrão de DII não alterou significativamente a diversidade microbiana fecal e também não houve mudança no escore de condição clínica avaliado, com apenas uma administração do transplante fecal, contrastando os outros relatos na medicina veterinária.

Embora o transplante de microbiota fecal seja promissor e com resultados satisfatórios, ainda há a limitação na terapia como a falta de diretrizes práticas e regulamentação, bem como a triagem adequada de doadores e preocupações de segurança com os receptores (NIEDERWERDER, 2018). Algumas das análises feitas com possíveis doadores são triagem de doenças endócrinas, triagem para parasitas intestinais e patógenos fecais, além de exclusão de pacientes com histórico de terem recebido antibioticoterapia recente, regularmente vacinados e sem histórico de doenças crônicas preexistentes (CHAITMAN; GASCHEN, 2021).

4. 11. 3. Prebióticos e Probióticos

Alguns estudos em cães com DII relataram desequilíbrios microbianos na flora intestinal, caracterizados pela diminuição da diversidade, supercrescimento de bactérias prejudiciais como *enterobacteriaceae* e *E. coli* e diminuição de algumas bactérias comensais (SUCHODOLSKI *et al.*, 2012).

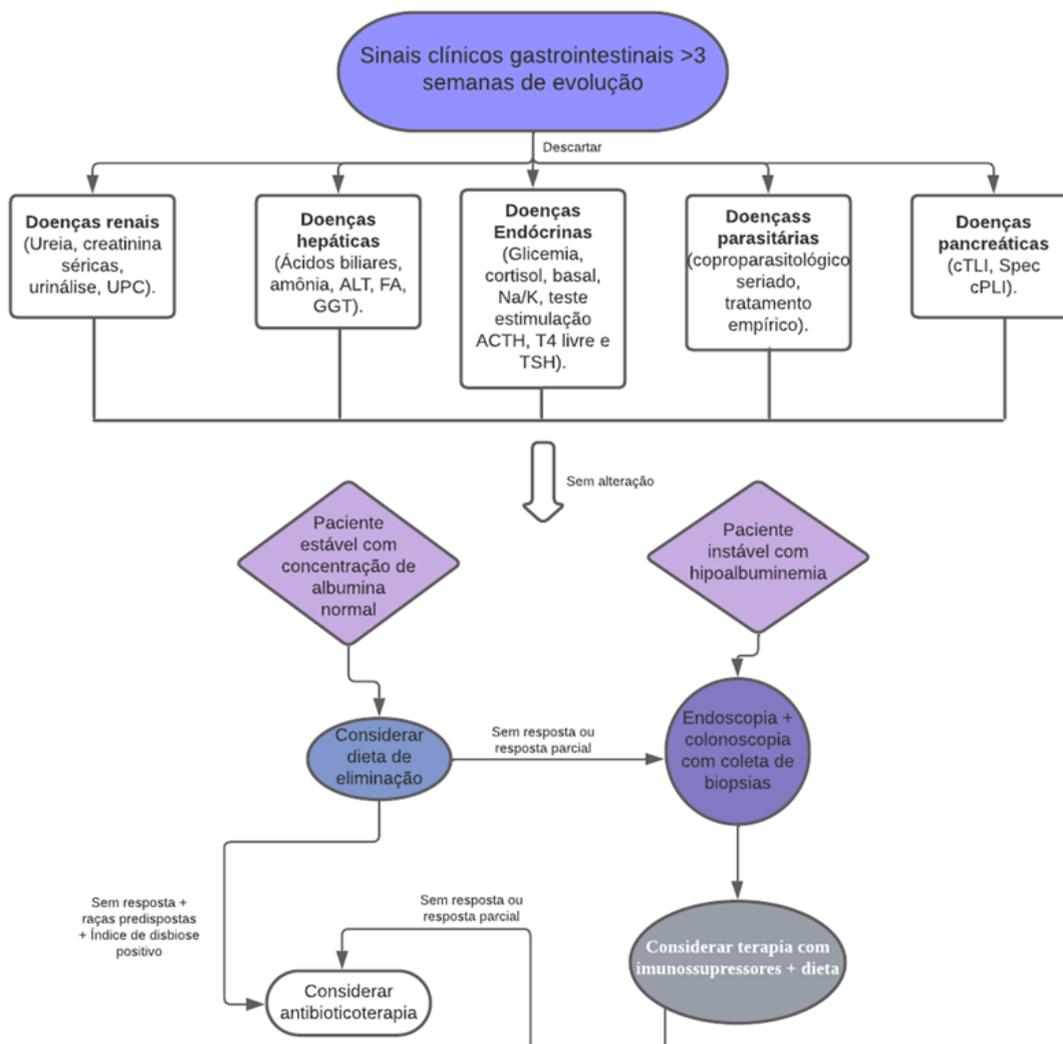
Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas. Capazes de proliferar e colonizar o cólon, modular o sistema imunológico intestinal, ser ativos contra microrganismos patogênicos e não ter efeitos carcinogênicos, tóxicos, patogênicos ou mutagênicos. Os tipos mais comuns de bactérias contidas em probióticos usados na prática veterinária incluem *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus faecium* e a levedura *Saccharomyces boulardii* (SUCHODOLSKI *et al.*, 2012).

O estudo de Rossi *et al.* (2014) comparou parâmetros microbiológicos, histológicos e imunomoduladores em cães com DII em tratamento com terapia combinada com prednisolona e metronidazol ou cepas probióticas. Neste estudo, observaram que em longo prazo houve normalização da disbiose e alteração da microbiota fecal no grupo que recebeu o probiótico. Um outro estudo comparou o efeito da terapia padrão para DII (dieta e prednisolona) *versus* terapia padrão mais probiótico na composição e distribuição da microbiota da mucosa em cães com DII mostrou que não houve diferenças no número de bactérias da mucosa após o tratamento de cães com DII em ambos os grupos. Houve alteração na composição das bactérias da mucosa em ambos os grupos e em cães com DII tratados com probióticos foram acompanhadas por um aumento no número de células que expressam proteínas de junções estreitas selecionadas nos tecidos intestinais (WHITE *et al.*, 2017).

Outro estudo de Pilla *et al.* (2019) avaliou a composição e diversidade da microbiota fecal em cães com enteropatias crônicas responsivas ou não a alimentos quando administrado um simbiótico contendo *Enterococcus faecium*. Como resultados observaram que não houve nenhuma mudança na composição microbiana dos cães doentes ou saudáveis apenas com mudança na dieta. No entanto, a administração de um simbiótico aumentou a riqueza bacteriana em ambos os grupos.

Assim, outros estudos são necessários para avaliar a eficácia clínica do uso de probióticos e simbióticos como adjuvantes na terapêutica das enteropatias crônicas.

4.12. Figura 1: Resumo da abordagem diagnóstica para as CIE.



Fonte: autoria própria.

5- CONCLUSÃO

O diagnóstico de cães com enteropatias inflamatórias crônicas muitas vezes é um desafio, pois as etapas diagnósticas podem ser demoradas e onerosas e na maioria das vezes é realizado uma triagem e exclusão dos diagnósticos diferenciais. Exames laboratoriais não são patognomônicos de enteropatias crônicas, sendo por muitas vezes necessário exames mais invasivos com a coleta de biópsias. Nesses casos, a endoscopia é considerada o melhor método para avaliação do trato gastrointestinal e coleta de biópsias. A análise histopatológica também é um grande desafio pois não há padrão de classificação e coerência entre os examinadores e a

condição clínica dos animais. O manejo da doença por muitas vezes é multifatorial e individual, sendo o prognóstico variável dependendo da gravidade da enteropatia.

6- REFERÊNCIAS

1. ALLENSPACH, K. A. et al.. Correlating Gastrointestinal Histopathologic Changes to Clinical Disease Activity in Dogs With Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. **Veterinary Pathology**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 435-443, 18 dez. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300985818813090>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300985818813090>. Acesso em: 09 jan. 2023.
2. ALLENSPACH, K. Diagnosis of Small Intestinal Disorders in Dogs and Cats. **Clinics In Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 521-534, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297401/>. Acesso em: 06 jan. 2023.
3. ALLENSPACH, K. et al.. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Vet Res*. 2017 Apr 8;13(1):96. doi: 10.1186/s12917-017-1022-7. PMID: 28390394; PMCID: PMC5385077. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28390394/>. Acesso em: 15 jan. 2023.
4. ALLENSPACH, K. et al.. Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Cyclosporine Treatment of Dogs with Steroid-Refractory Inflammatory Bowel Disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 239-244, mar. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02852.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02852.x?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 15 jan. 2023.
5. ALLENSPACH, K.; WIELAND, B.; GRÖNE, A.; GASCHEN, F.. Chronic Enteropathies in Dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 700-708, jul. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03011.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17708389/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
6. ALSHAWAQFEH, MK. et al.. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. **Fems**

- Microbiology Ecology**, [S.L.], v. 93, n. 11, p. 136-139, 11 out. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/femsec/fix136>. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsec/article/93/11/fix136/4443197>. Acesso em: 15 jan. 2023.
7. AMBROSINI, Y. M. et al.. Treatment With Hydrolyzed Diet Supplemented With Prebiotics and Glycosaminoglycans Alters Lipid Metabolism in Canine Inflammatory Bowel Disease. **Front Vet Sci**. 2020 Jul 30;7:451. doi: 10.3389/fvets.2020.00451. PMID: 32851029; PMCID: PMC7406657. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32851029/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
 8. BASTAN, I. et al.. Assessment of CHAITMAN, eosinophil peroxidase as a potential diagnostic and prognostic marker in dogs with inflammatory bowel disease. **American Journal Of Veterinary Research**, [S.L.], v. 78, n. 1, p. 36-41, jan. 2017. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.78.1.36>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029282/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
 9. BERGHOFF, Nora; STEINER, Jörg M.. Laboratory Tests for the Diagnosis and Management of Chronic Canine and Feline Enteropathies. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 311-328, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.01.001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21486638/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
 10. BOTTERO, E. et al.. Clinical evaluation and microbiota analysis in 9 dogs with antibiotic-responsive enteropathy: a prospective comparison study. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 1220-1228, 27 maio 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.16443>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9308422/>. Acesso em: 14 jan. 2023.
 11. CERQUETELLA, M. et al.. Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. **Journal Of Small Animal Practice**, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 211-215, 17 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jsap.13122>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079140/>. Acesso em: 15 jan. 2023.

12. J.; GASCHEN, F. Fecal Microbiota Transplantation in Dogs. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 219-233, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561620301121?via%3Dihub>. Acesso em: 05 jan. 2023.
13. COLLIER, A. J. et al.. Investigating fecal microbial transplant as a novel therapy in dogs with inflammatory bowel disease: A preliminary study. **PLoS One**. 2022 Oct 18;17(10):e0276295. doi: 10.1371/journal.pone.0276295. PMID: 36256653; PMCID: PMC9578606. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9578606/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
14. COLLINS-WEBB, A. G.; CHONG, D. La.; COOLEY, S. D.. Ultrasonographic intestinal muscularis thickening in dogs with histologically confirmed inflammatory bowel disease: 13 cases (2010-2021). **Veterinary Radiology & Ultrasound**, [S.L.], p. 1-6, 28 out. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vru.13173>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vru.13173>. Acesso em: 14 jan. 2023.
15. COVIN, Marshal A.; STEINER, Joerg M.. Measurement and clinical applications of C-reactive protein in gastrointestinal diseases of dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 29-36, 10 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vcp.13100>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9303876/>. Acesso em: 05 jan. 2023.
16. 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**, [S.L.], v. 45, n. 7, p. 336-342, jul. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.2004.tb00245.x>. Disponível em: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/canine-inflammatory-bowel-disease-retrospective-analysis-of-diagn>. Acesso em: 15 jan. 2023.
17. CRISTÓBAL, J. I.; DUQUE, F. J.; USÓN-CASAS, J. M.; RUIZ, P.; NIETO, E. L.; PÉREZ-MERINO, E. M.. Effects of Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Dogs with Inflammatory Bowel Disease Treated with and

- without Corticosteroids. **Animals**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 2061, 10 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani11072061>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8300310/>. Acesso em: 04 jan. 2023.
18. DANDRIEUX, J. R. S. et al.. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, [S.L.], v. 242, n. 12, p. 1705-1714, 15 jun. 2013. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/javma.242.12.1705>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725434/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
19. DANDRIEUX, J. R. S.. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same?. **Journal Of Small Animal Practice**, [S.L.], v. 57, n. 11, p. 589-599, 16 out. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jsap.12588>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747868/>. Acesso em: 14 jan. 2023.
20. DAY, M. J. et al.. Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 10-26, jan. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0443.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0443.x>. Acesso em: 09 jan. 2023.
21. DAY, M.J. et al.. Histopathological Standards for the Diagnosis of Gastrointestinal Inflammation in Endoscopic Biopsy Samples from the Dog and Cat: a report from the world small animal veterinary association gastrointestinal standardization group. **Journal Of Comparative Pathology**, [S.L.], v. 138, p. 1-43, fev. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2008.01.001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18336828/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
22. DELAFORCADE, A. et al.. 2022 Update of the Consensus on the Rational Use of Antithrombotics and Thrombolytics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) Domain 1- Defining populations at risk. **Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 289-314, maio 2022.

- Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vec.13204>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499966/>. Acesso em: 05 jan. 2023.
23. DOSSIN, O.; LAVOUÉ, R. Protein-Losing Enteropathies in Dogs. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 399-418, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.02.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21486643/>. Acesso em: 05 jan. 2023.
24. DYE, T.L.; DIEHL, K.J.; WHEELER, S.L.; WESTFALL, D.s.. Randomized, Controlled Trial of Budesonide and Prednisone for the Treatment of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease in Dogs. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 1385-1391, 20 set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12195>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12195>. Acesso em: 14 jan. 2023.
25. EVANS, S. E.; BONCZYNSKI, J. J.; BROUSSARD, J. D.; HAN, E; BAER, Keith E.. Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, [S.L.], v. 229, n. 9, p. 1447-1450, nov. 2006. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/javma.229.9.1447>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17078807/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
26. GARCÍA-SANCHO, M.; RODRÍGUEZ-FRANCO, F.; SAINZ, A.; MANCHO, C.; RODRÍGUEZ, A.. Evaluation of Clinical, Macroscopic, and Histopathologic Response to Treatment in Nonhypoproteinemic Dogs with Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 11, 2007. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[11:eocmah\]2.0.co;2](http://dx.doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[11:eocmah]2.0.co;2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17338144/>. Acesso em: 05 jan. 2023.
27. GOODWIN, L.V.; GOGGS, R.; CHAN, D.L.; ALLENSPACH, K.. Hypercoagulability in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 273-277, 11 fev. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0683.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314726/>. Acesso em: 07 jan. 2023.

28. GREEN, J.; KATHRANI, A. Incidence of relapse of inflammatory protein-losing enteropathy in dogs and associated risk factors. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 1981-1988, 7 out. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.16561>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9708386/>. Acesso em: 04 jan. 2023.
29. HALL, Edward J; GERMAN, Alexander J. Inflammatory Bowel Disease. *In*: STEINER, Jörg M. **Small Animal Gastroenterology**. Germany: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, 2008. p. 317.
30. HALL, E. J.. Antibiotic-Responsive Diarrhea in Small Animals. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 273-286, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.12.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21486636/>. Acesso em: 14 jan. 2023.
31. HEILMANN, R. M. et al.. Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Veterinary Immunology And Immunopathology**, [S.L.], v. 158, n. 3-4, p. 156-166, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.01.006>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518653/>. Acesso em: 05 jan. 2023.
32. HEILMANN, R. M. et al.. Association of fecal calprotectin concentrations with disease severity, response to treatment, and other biomarkers in dogs with chronic inflammatory enteropathies. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 679-692, 20 fev. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.15065>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460444/>. Acesso em: 06 jan. 2023.
33. HEILMANN, R. M. et al.. Development and analytical validation of a radioimmunoassay for the measurement of alpha1-proteinase inhibitor concentrations in feces from healthy puppies and adult dogs. **Journal Of Veterinary Diagnostic Investigation**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 476-485, maio 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1040638711404152>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21908275/>. Acesso em: 08 jan. 2023.

34. HEILMANN, R. M. et al. Serum and fecal canine α 1 -proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. **The Veterinary Journal**, [S.L.], v. 207, p. 131-139, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.042>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631946/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
35. HEILMANN, Romy M.; BECHER, Anja; DENGLER, Franziska. Electrolyte imbalances in dogs with chronic inflammatory enteropathies. **Topics In Companion Animal Medicine**, [S.L.], v. 46, p. 597-601, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100597>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1938973621000908?via%3Dihub>. Acesso em: 14 jan. 2023.
36. HEILMANN, Romy M.; STEINER, Jörg M.. Clinical utility of currently available biomarkers in inflammatory enteropathies of dogs. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 1495-1508, set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.15247>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189362/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
37. HEILMANN, Romy; ERDMANN, Carolin. 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. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.15654/tpk-170366>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.15654/TPK-170366>. Acesso em: 15 jan. 2023.
38. IGARASHI, H et al. “Effect of oral administration of metronidazole or prednisolone on fecal microbiota in dogs.” **PloS one** vol. 9,9 e107909. 17 Sep. 2014, doi:10.1371/journal.pone.0107909. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229475/>. Acesso em: 13 jan. 2023.
39. JABLONSKI, S. A.. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Canine Intestinal Lymphangiectasia: a comparative review. **Animals**, [S.L.], v. 12, n. 20, p. 2791, 15 out. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani12202791>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9597800/#B18-animals-12-02791>. Acesso em: 05 jan. 2023.

40. JERGENS, Albert E. et al.. A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 291-297, maio 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02450.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12774968/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
41. JERGENS, Albert E.; WILLARD, Michael D.; ALLENSPACH, Karin. Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. **The Veterinary Journal**, [S.L.], v. 214, p. 50-60, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.04.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023316300302?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2023.
42. KATHRANI, A. Dietary and Nutritional Approaches to the Management of Chronic Enteropathy in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 123-136, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561620301030?via%3Dihub>. Acesso em: 13 jan. 2023.
43. 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, dez. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.d5380>. Disponível em: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/vr.d5380>. Acesso em: 09 jan. 2023.
44. KAWANO, K. et al.. Prevalence of food-responsive enteropathy among dogs with chronic enteropathy in Japan. **Journal Of Veterinary Medical Science**, [S.L.], v. 78, n. 8, p. 1377-1380, 2016. Japanese Society of Veterinary Science. <http://dx.doi.org/10.1292/jvms.15-0457>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5053946/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
45. LECOINDRE, P; GASCHEN, F. P.. Chronic Idiopathic Large Bowel Diarrhea in the Dog. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 447-456, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.02.004>. Disponível em:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561611000234>.
Acesso em: 14 jan. 2023.
46. MALEWSKA, K.; RYCHLIK, A.; NIERADKA, R.; KANDER, M.. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs and cats. **Polish Journal Of Veterinary Sciences**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 165-171, 1 dez. 2011. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.2478/v10181-011-0026-7>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528730/>. Acesso em: 15 jan. 2023.
47. MANDIGERS, P.J.J. et al.. 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**, [S.L.], v. 24, n. 6, p. 1350-1357, nov. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054541/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
48. MARCHESI, M. C. et al.. The role of diet in managing inflammatory bowel disease affected dogs: a retrospective cohort study on 76 cases. **Veterinaria Italiana**, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 297-302, 2017. Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise. Disponível em: https://www.izs.it/vet_italiana/2017/53_4/297.htm. Acesso em: 09 jan. 2023.
49. MINAMOTO, Y. et al.. Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Gut Microbes**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 33-47, 2 jan. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2014.997612>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531678/>. Acesso em: 04 jan. 2023.
50. NIEDERWERDER, M. C.. Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. **Veterinary Immunology And Immunopathology**, [S.L.], v. 206, p. 65-72, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.11.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502914/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
51. NIINA, Ayaka. et al.. Fecal microbiota transplantation as a new treatment for canine inflammatory bowel disease. **Bioscience Of Microbiota, Food And Health**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 98-104, 2021. BMFH Press. <http://dx.doi.org/10.12938/bmfh.2020-049>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bmfh/40/2/40_2020-049/_article. Acesso em: 08 jan. 2023.

52. OKANISHI, H.; YOSHIOKA, R.; KAGAWA, Y.; WATARI, T.. The Clinical Efficacy of Dietary Fat Restriction in Treatment of Dogs with Intestinal Lymphangiectasia. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 809-817, 27 mar. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12327>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24673630/>. Acesso em: 07 jan. 2023.
53. OTONI, Cristiane C. et al.. Serologic and fecal markers to predict response to induction therapy in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 999-1008, 6 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.15123>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624721/>. Acesso em: 05 jan. 2023.
54. PÉREZ-MERINO, E.M. et al.. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: clinical and laboratory outcomes. **The Veterinary Journal**, [S.L.], v. 206, n. 3, p. 385-390, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.08.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526522/>. Acesso em: 04 jan. 2023.
55. PIETRA, M. et al.. Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease. **American Journal Of Veterinary Research**, [S.L.], v. 74, n. 1, p. 78-83, jan. 2013. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.74.1.78>. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/74/1/ajvr.74.1.78.xml>. Acesso em: 14 jan. 2023.
56. PILLA, R. et al. "Administration of a Synbiotic Containing *Enterococcus faecium* Does Not Significantly Alter Fecal Microbiota Richness or Diversity in Dogs With and Without Food-Responsive Chronic Enteropathy." **Frontiers in veterinary science** vol. 6 277. 30 Aug. 2019, doi:10.3389/fvets.2019.00277. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31552278/>. Acesso em: 13 jan. 2023.
57. POLLARD, R. E. et al.. EFFECTS OF CORN OIL ADMINISTERED ORALLY ON CONSPICUITY OF ULTRASONOGRAPHIC SMALL INTESTINAL LESIONS IN DOGS WITH LYMPHANGIECTASIA. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 390-397, 18 mar. 2013. Wiley.

- <http://dx.doi.org/10.1111/vru.12034>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vru.12034>. Acesso em: 15 jan. 2023.
58. ROSSI, G. et al.. 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**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 6-9, 10 abr. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094699>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722235/>. Acesso em: 13 jan. 2023.
59. RUDORF, H. et al.. Ultrasonographic evaluation of the thickness of the small intestinal wall in dogs with inflammatory bowel disease. **Journal Of Small Animal Practice**, [S.L.], v. 46, n. 7, p. 322-326, jul. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00327.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00327.x>. Acesso em: 14 jan. 2023.
60. RYCHLIK, A; KACZMAR, E. Endoscopic Biopsies and Histopathological Findings in Diagnosing Chronic Gastrointestinal Disorders in Dogs and Cats. **Veterinary Medicine International**, [S.L.], v. 2020, p. 1-8, 9 out. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8827538>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33133490/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
61. SACOOR, Carina; BARROS, Luís Meireles; MONTEZINHO, Liliana. What are the potential biomarkers that should be considered in diagnosing and managing canine chronic inflammatory enteropathies? **Open Veterinary Journal**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 412-430, 5 fev. 2021. ScopeMed. <http://dx.doi.org/10.4314/ovj.v10i4.9>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7830176/>. Acesso em: 07 jan. 2023.
62. 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**, [S.L.], v. 33, n. 5, p. 2005-2013, 5 ago. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.15571>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6766500/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

63. SCHMITZ, S.; SUCHODOLSKI, J. Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence?, *Vet Med Sci* (2016). Disponível em: https://www.scipedia.com/public/Schmitz_Suchodolski_2016a. Acesso em: 14 jan. 2023.
64. SIEL, D. et al.. Elucidating the Role of Innate and Adaptive Immune Responses in the Pathogenesis of Canine Chronic Inflammatory Enteropathy—A Search for Potential Biomarkers. *Animals*, [S.L.], v. 12, n. 13, p. 1645, 27 jun. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani12131645>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9264988/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
65. STALEY, C.; WEINGARDEN, A. R.; KHORUTS, A.; SADOWSKY, M. J.. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Applied Microbiology And Biotechnology*, [S.L.], v. 101, n. 1, p. 47-64, 25 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-016-8006-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888332/>. Acesso em: 07 jan. 2023.
66. SUCHODOLSKI, J. S. et al. “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* vol. 9 210. 2 Oct. 2009, doi:10.1186/1471-2180-9-210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19799792/>. Acesso em: 13 jan. 2023.
67. SUCHODOLSKI, J. S. et al.. 16S rRNA Gene Pyrosequencing Reveals Bacterial Dysbiosis in the Duodenum of Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Plos One*, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 333, 15 jun. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039333>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22720094/>. Acesso em: 13 jan. 2023.
68. SUCHODOLSKI, J. S.. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, [S.L.], v. 215, p. 30-37, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.04.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023316300338?via%3Dihub>. Acesso em: 14 jan. 2023.
69. TORESSON, L. et al.. Oral Cobalamin Supplementation in Dogs with Chronic Enteropathies and Hypocobalaminemia. *Journal Of Veterinary Internal*

- Medicine**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 101-107, 9 dez. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.13797>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913667/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
70. TØRNQVIST-JOHNSEN, C. et al.. Investigation of the efficacy of a dietetic food in the management of chronic enteropathies in dogs. **Veterinary Record**, [S.L.], v. 186, n. 1, p. 26-26, jan. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.105172>. Disponível em: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/vr.105172>. Acesso em: 09 jan. 2023.
71. TUNIYAZI, M; HU, X; FU, Y; ZHANG, N. Canine Fecal Microbiota Transplantation: current application and possible mechanisms. **Veterinary Sciences**, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 396, 30 jul. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vetsci9080396>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36006314/>. Acesso em: 07 jan. 2023.
72. VADEN, Shelly. Protein-losing enteropathies. *In*: STEINER, Jörg M. **Small Animal Gastroenterology**. Germany: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, 2008. p. 208.
73. 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, abr. 2006. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408390591001117>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408390591001117>. Acesso em: 15 jan. 2023.
74. VIVIANO, Katrina R.. Glucocorticoids, Cyclosporine, Azathioprine, Chlorambucil, and Mycophenolate in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 797-817, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561622000092?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2023.
75. VOLKMANN, M. et al.. Chronic Diarrhea in Dogs - Retrospective Study in 136 Cases. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 31, n. 4, p.

- 1043-1055, jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.14739>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28703447/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
76. WALKER, D. et al.. A Comprehensive Pathological Survey of Duodenal Biopsies from Dogs with Diet-Responsive Chronic Enteropathy. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 862-874, 10 maio 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12093>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23663231/>. Acesso em: 09 jan. 2023.
77. WALKER, H. K.; BOAG, A. M.; OTTKA, C; LOHI, H; HANDEL, I; GOW, A. G.; MELLANBY, R. J.. Serum metabolomic profiles in dogs with chronic enteropathy. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 5, p. 1752-1759, 26 jul. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.16419>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.16419>. Acesso em: 07 jan. 2023.
78. WENNOGLE, S. A. J; PRIESTNALL, S.L.; WEBB, C.B.. Histopathologic Characteristics of Intestinal Biopsy Samples from Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathy With and Without Hypoalbuminemia. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 371-376, mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.14669>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354060/>. Acesso em: 08 jan. 2023.
79. WENNOGLE, S. A. J; PRIESTNALL, S. L.; SUÁREZ-BONNET, A; WEBB, C. B.. Comparison of clinical, clinicopathologic, and histologic variables in dogs with chronic inflammatory enteropathy and low or normal serum 25-hydroxycholecalciferol concentrations. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [S.L.], v. 33, n. 5, p. 1995-2004, set. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.15614>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6766529/>. Acesso em: 15 jan. 2023.
80. WHITE, R. et al.. Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. **Gut Microbes**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 451-466, 5 jul. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2017.1334754>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628651/>. Acesso em: 13 jan. 2023.

81. WHITLEY, N. T.; DAY, M. J.. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. **Journal Of Small Animal Practice**, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 70-85, 26 jan. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01024.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2011.01024.x>. Acesso em: 15 jan. 2023.
82. WILLARD, M. D. *et al.* Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, [S.L.], v. 220, n. 8, p. 1177-1182, 15 abr. 2002. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/javma.2002.220.1177>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11990964/>. Acesso em: 07 jan. 2023.
83. ZHANG, Faming; CUI, Bota; HE, Xingxiang; NIE, Yuqiang; WU, Kaichun; FAN, Daiming. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. **Protein & Cell**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 462-473, 24 abr. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-018-0541-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13238-018-0541-8#citeas>. Acesso em: 08 jan. 2023.