

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n03a1070.1-7>

Uso de compostos probióticos como coadjuvante no controle da doença intestinal inflamatória canina

Daniela Araújo de Sousa¹ , Mateus de Melo Lima Waterloo² , Nathalia Teixeira do Nascimento² , Paula Dias Retamero² , Ana Maria Reis Ferreira¹ , Juliana da Silva Leite¹ , Felipe Gomes Ferreira Padilha^{1*} 

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (Clínica e Reprodução Animal) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

²Residência em Anatomia Patológica Veterinária - Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

*Autor para correspondência - E-mail: felipepadilha@id.uff.br

Resumo. A doença intestinal inflamatória idiopática (DII) é uma doença comum na prática clínica, tanto em medicina humana como na veterinária. A busca por terapias efetivas tem sido alvo constante de pesquisas, uma vez que o indivíduo que vive nesta condição tem sua qualidade de vida reduzida e uma predisposição para o desenvolvimento de neoplasias. A barreira formada pela membrana intestinal entre os meios internos e externos impede que antígenos e toxinas presentes na luz intestinal tenham acesso aos tecidos. Para isso, a permeabilidade da membrana deve estar estável, o que é auxiliado pela presença de bactérias probióticas. A disbiose é um fator que pode levar ao estabelecimento da DII, pois as bactérias patogênicas parecem alterar o equilíbrio da permeabilidade da membrana intestinal, tornando-a mais fraca. Esta revisão teve a finalidade de evidenciar os resultados terapêuticos do uso de coquetel de probióticos em cães com DII. O uso de compostos probióticos, tanto sozinho como associado a terapias medicamentosas, parece ser efetivo para o tratamento da doença intestinal inflamatória crônica canina. Eles têm demonstrado efeito na manutenção da permeabilidade da barreira intestinal e consequentemente, na remissão do quadro inflamatório e na diminuição do índice de atividade de doença inflamatória intestinal canina.

Palavras-chave: Enteropatia, crônica, eubiose, disbiose

The use of probiotic compounds as an adjunct in the control of canine inflammatory bowel disease

Abstract. Idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) is a common disease in clinical practice, both in human and veterinary medicine. The search for effective therapies has been a constant target of research, since the individual who lives in this condition has a reduced quality of life and a predisposition to the development of neoplasms. The barrier formed by the intestinal membrane between the internal and external media prevents antigens and toxins present in the intestinal lumen from gaining access to the tissues. For this, the permeability of the membrane must be stable, which is aided by the presence of probiotic bacteria. Dysbiosis is a factor that can lead to the establishment of IBD, as pathogenic bacteria seem to alter the permeability balance of the intestinal membrane, making it weaker. This review aimed to demonstrate the therapeutic results of the use of cocktail of probiotics in dogs with IBD. The use of probiotic compounds, both alone and in association with drug therapies, appears to be effective for the treatment of canine chronic inflammatory bowel disease. They have shown an effect on maintaining the permeability of the intestinal barrier and, consequently, on the remission of the

inflammatory condition and on the decrease of the activity index of canine inflammatory bowel disease.

Keywords: Enteropathy, chronic, eubiosis, dysbiosis

Uso de compuestos probióticos como coadyuvante en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal canina

Resumen. La enfermedad inflamatoria intestinal idiopática (EII) es una enfermedad común en la práctica clínica, tanto en medicina humana como veterinaria. La búsqueda de terapias efectivas ha sido un objetivo constante de investigación, ya que el individuo que vive en esta condición tiene una calidad de vida reducida y una predisposición al desarrollo de neoplasias. La barrera formada por la membrana intestinal entre los medios interno y externo evita que los antígenos y toxinas presentes en la luz intestinal accedan a los tejidos. Para ello, la permeabilidad de la membrana debe ser estable, lo que se ve favorecido por la presencia de bacterias probióticas. La disbiosis es un factor que puede conducir al establecimiento de la EII, ya que las bacterias patógenas parecen alterar el equilibrio de permeabilidad de la membrana intestinal, debilitándola. Esta revisión tuvo como objetivo demostrar los resultados terapéuticos del uso de cócteles de probióticos en perros con EII. El uso de compuestos probióticos ya sean solos o en asociación con terapias farmacológicas, parece ser eficaz para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica canina. Han demostrado un efecto en el mantenimiento de la permeabilidad de la barrera intestinal y, en consecuencia, en la remisión de la condición inflamatoria y en la disminución del índice de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal canina.

Palabras clave: Enteropatía, crónica, eubiosis, disbiosis

Introdução

O organismo de seres humanos e animais é colonizado por trilhões de microrganismos, que vivem em estado de mutualismo, onde são beneficiados e, consequentemente, mantêm um estado de equilíbrio fisiológico chamado de eubiose. Estima-se que cerca de 1,5 kg de peso de um indivíduo, seja em decorrência destes microrganismos ([Barbuti et al., 2020](#)). Algumas bactérias que colonizam o trato gastrointestinal têm um potencial patogênico e, se o equilíbrio for rompido, pode levar a um estado conhecido por disbiose. Este desequilíbrio é alvo de inúmeras pesquisas, tanto em humanos como em animais, e existe a hipótese de que pode levar ao início de quadros inflamatórios na mucosa intestinal ([Barbuti et al., 2020](#)). O efeito do uso de probióticos compostos por cepas distintas de bactérias benéficas tem sido estudado para remissão e controle de doenças inflamatórias intestinais crônicas tanto em humanos ([Barbuti et al., 2020](#); [Derwa et al., 2017](#)) como em animais ([Rossi et al., 2018](#); [Rossi et al., 2014](#); [White et al., 2017](#)).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura a fim de se evidenciar os resultados terapêuticos do uso de coquetel de probióticos em cães com doença intestinal inflamatória crônica (DII).

Mucosa intestinal e imunidade

A mucosa intestinal é composta por epitélio colunar simples com borda estriada. Entre as células colunares, encontram-se células caliciformes e na lâmina própria e na submucosa, ocorrem agregações de nódulos linfáticos conhecidos como placa de Peyer que são compostas por tecido linfóide e células do sistema imune como células B, T, macrófagos e células dendríticas ([Zachary et al., 2012](#)). O epitélio intestinal tem a capacidade de atuar como uma barreira entre os meios interno e externo, o que é de extrema importância para a manutenção do equilíbrio do ambiente e para a saúde do animal. A permeabilidade desta barreira deve se manter estável, e seu aumento está associado a ocorrência de enfermidades como a DII ([Camilleri et al., 2012](#)). Um fator importante para a manutenção da integridade do epitélio intestinal é a presença de um complexo de proteínas na membrana plasmática, os complexos juncionais, do qual fazem parte as zônulas de oclusão e de adesão. Esses complexos são responsáveis pela adesão das células epiteliais e permeabilidade noespaçoparacelular. As claudinas e occludinas são

componentes importantes deste complexo e têm um papel determinante na permeabilidade da barreira intestinal ([Günzel & Yu, 2013](#)). Algumas destas proteínas, como as claudinas, podem agir aumentando ou diminuindo a permeabilidade da barreira ([Camilleri et al., 2012](#)).

A imunidade no trato gastrointestinal é bastante complexa e envolve diferentes tipos celulares, interleucinas pró e anti-inflamatórias, complexos de proteínas, componentes de membrana e intracelular e o espaço intersticial ([Tizard, 2017](#)). Um exemplo de células que regulam a inflamação são as chamadas células T reguladoras (Tregs). Estas células são linfócitos T CD4+ que expressam o fator de transcrição *Forkhead box P3* (FoxP3) e atuam na regulação da inflamação local por meio da produção de interleucinas anti-inflamatórias como a IL-10 ([van Herk & Te Velde, 2016](#)). Outro fator imune é a IgA secretora que promove a eliminação de antígenos ao inibir a aderência, colonização e penetração microbiana, e diminui a captação de antígenos alimentares ([Rossi et al., 2020](#)).

Microbioma intestinal

A microbiota intestinal pode ser definida como a coleção dinâmica de microrganismos dentro do trato gastrointestinal e o sistema de interações que esses organismos têm entre si e com as células do hospedeiro ([Blake & Suchodolski, 2016](#)). Este microbioma é composto por uma grande variedade de micro-organismos que vivem em mutualismo com seu hospedeiro. Nesta coexistência, eles se beneficiam dos nutrientes que chegam por meio do alimento do hospedeiro. Por sua vez, fornecem nutrientes derivados de sua fermentação, atuam na defesa contra patógenos intestinais e auxiliam na formação de um epitélio e sistema imune saudáveis, colaborando para a manutenção da eubiose ([Wopereis et al., 2014](#)).

A eubiose é o estado onde as bactérias boas, as más e o sistema imunológico do trato gastrointestinal se encontram em equilíbrio, promovendo uma estabilidade e diversidade de micro-organismos ([Barbuti et al., 2020](#)). Os microrganismos presentes no ambiente intestinal, dependendo de sua cepa e quantidade, podem agir diretamente na expressão das proteínas das zônulas de oclusão e de adesão. Eles podem modular a permeabilidade intestinal por meio de liberação de toxinas solúveis, peptídeos, metabólitos e por componentes estruturais celulares que influenciam a expressão das proteínas de junção da membrana celular dos enterócitos ([Camilleri et al., 2012](#)). Os ácidos graxos de cadeia curta como acetato e butirato ([Fukuda et al., 2011](#); [Hamer et al., 2008](#)), produtos finais da fermentação microbiana intestinal, acarretam o aumento da função de barreira epitelial e subsequente proteção contra patógenos ([Camilleri et al., 2012](#)).

Estudos realizados em diferentes espécies demonstraram que a composição bacteriana é alterada na DII e que quase todos os modelos dessa doença requerem a presença de flora intestinal; animais criados em um ambiente livre de germes raramente são afetados ([Clayburgh et al., 2004](#)). Existe uma associação da doença com diminuições em, por exemplo, Firmicutes, e aumento de bactérias gram-negativas como, *Enterobacteriaceae*. Um estudo comparando microbiota de cães com DII e a de cães saudáveis, revelou proporções diminuídas de Prevotellaceae, Clostridiales, Bacteroidaceae e Fusobacteria no primeiro grupo em comparação com o segundo ([Suchodolski et al., 2012](#)). Xenoulis et al. (2008) observaram que cães com DII têm alteração na microbiota, ocorrendo aumento de Enterobacteriaceae e Firmicutes da mucosa e diminuição de Bacteroidetes e Spirochaetes.

Enteropatia crônica

As doenças gastrointestinais compõem uma parte significativa da rotina clínica veterinária. Embora se tenha muito poucos dados estatísticos para avaliar a prevalência, ela é percebida como uma doença comum na prática clínica ([Rakha et al., 2015](#)).

Quando os sinais clínicos ocorrem por mais de três semanas e doenças extra intestinais e doenças intestinais infecciosas, parasitismo e neoplasia são descartadas, estabelece-se um quadro chamado de enteropatia crônica ([Dandrieux, 2016](#)). Ainda de acordo com a resposta apresentada ao tratamento estipulado, a enteropatia crônica pode ser classificada como enteropatia responsiva a alimentos, a antibióticos ou a imunossupressores ([Dandrieux & Mansfield, 2019](#)). A DII é um subconjunto de enteropatias crônicas que exibem inflamação no trato GI, sem causa conhecida e resposta fraca aos tratamentos acima ([Blake & Suchodolski, 2016](#)).

Existem três importantes fatores que são considerados fundamentais na patogênese da DII idiopática canina: as interações entre o sistema imunológico da mucosa, a suscetibilidade genética do hospedeiro e os fatores ambientais (por exemplo, microbiota e nutrição) ([Rossi et al., 2014](#)). Em cães, a atividade da doença na DII, pode ser avaliado pelo índice de atividade de doença inflamatória intestinal canina (CIBDAI). Este índice fornece pontuação para sinais clínicos apresentados como atividade, apetite, presença de vômito, consistência e frequência das fezes e perda de peso, classificando o indivíduo em doença insignificante, leve, moderado e grave ([Jergens et al., 2003](#)).

Probióticos

O estudo do efeito de probióticos em humanos, demonstra que o uso de bactérias benéficas sozinhas ou combinadas tem a capacidade de induzir a remissão de doenças e colaborar com a manutenção do equilíbrio prevenindo a recorrência ([Barbuti et al., 2020](#)). As pesquisas que avaliam os efeitos da manipulação do microbioma intestinal em indivíduos com disbiose e DII, observam que a possibilidade destes tratamentos com bactérias probióticas podem restabelecer a eubiose, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Compostos probióticos que consistem de várias estirpes bacterianas como *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subespécie *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, e *B. infantis* e *Streptococcus salivarius* subespécie *thermophilus* têm demonstrado uma função essencial na prevenção e tratamento de doenças em animais e humanos ([Cheng et al., 2021](#)).

O uso de compostos probióticos na Retocolite Ulcerativa em humanos ([Derwa et al., 2017](#)) e em ratos ([Wang et al., 2018](#)), mostrou ter efeitos benéficos na indução da remissão e que este pode ser tão efetivo quanto compostos 5-ASA (grupo de drogas com efeito anti-inflamatório intestinal) na prevenção da recorrência. Mennigen et al. ([2009](#)) demonstraram que a terapia probiótica protege a barreira epitelial em um modelo murino de colite.

Rossi et al. ([2014](#)) avaliaram o efeito do tratamento de cães com DII utilizando compostos probióticos em um grupo e uma terapia de rotina com combinação de metronidazol com prednisolona, em outro grupo. Tanto as pontuações histopatológicas como o índice CIBDAI diminuíram nos dois grupos, mostrando efeito benéfico do composto sobre a mucosa. Foi observado um aumento de células Treg FoxP3 e de TGF- β , no grupo que recebeu o tratamento com probiótico. Também foi relatado uma maior expressão da ocludina e uma diminuição de claudina-2 nos animais tratados com probiótico. Neste trabalho, os pesquisadores sugeriram que o tratamento de cães com doença intestinal inflamatória idiopática com probióticos induz respostas imunes anti-inflamatórias.

White et al. ([2017](#)) estudaram cães com DII, divididos em dois grupos: um recebendo tratamento com dieta de eliminação e corticoide, e o outro grupo recebendo o mesmo tratamento associado a probiótico. Neste estudo, foi observado que não houve diferenças no número de bactérias da mucosa após o tratamento de cães com DII nos dois grupos estudados, mas alterações nas bactérias da mucosa em cães tratados com probióticos foram acompanhadas por um aumento do número de células que expressam as proteínas TJPs E-caderina, occludina e zonulina.

Outro estudo feito por Rossi et al. ([2020](#)) em cães saudáveis, para avaliar a suplementação com coquetel de probiótico, demonstra que seu uso não causa nenhum efeito colateral. Positivamente, o grupo dos cães suplementados apresentaram aumento nos títulos de IgA fecal e de IgG sérico, ao passo que bactérias potencialmente patogênicas como *Clostridium perfringens* apresentaram uma redução significativa e bactérias benéficas como *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp aumentaram substancialmente.

Rossi et al. ([2018](#)), avaliaram o efeito de um coquetel de probiótico de alta concentração de bactérias, para uso humano, na biossíntese de poliaminacolônica em cães com DII. A espermina (SPM) é uma poliamina necessária para o crescimento e proliferação celular que tem a capacidade em inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e diminuir a locomoção de células inflamatórias; portanto, sua depleção pode exacerbar as respostas inflamatórias. Neste estudo, foi observado que o coquetel de probiótico teve a capacidade de regular os níveis de poliamina, aumentando a biossíntese de poliamina na mucosa colônica inflamada canina e de reduzir a proliferação celular em uma condição hiperplásica.

Após o tratamento, foram observadas diminuições significativas nas pontuações de CIBDAI e histológicas.

Estudos em humanos demonstram que algumas cepas de bactérias benéficas e o uso de coquetel de probióticos, têm resultados favoráveis na remissão e no controle de doenças intestinais inflamatórias crônicas. Em cães existem poucos estudos que avaliam o uso de coquetel de probióticos em cães e a maior parte pertence a um mesmo grupo, tornando esta área ainda pouco explorada. Estes poucos estudos, apresentam resultados promissores no tratamento e controle das DII em cães, e mais estudos precisam ser feitos para que a efetividade deste tratamento possa ser esclarecida. As principais publicações relacionadas ao uso de probióticos e seus efeitos em cães saudáveis e/ou com doença inflamatória intestinal estão descritas na [tabela 1](#).

Tabela 1. Principais publicações relacionadas ao uso de probióticos e seus efeitos em cães saudáveis e/ou com doença inflamatória intestinal

Publicações	População	Amostras	Probióticos	Efeitos causados
Rossi et al. (2014)	Cães com DII, cães saudáveis e amostras de arquivo	20 cães doentes, 10 cães saudáveis e 3 amostras de tecido intestinal de arquivo	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> e <i>Streptococcus sulivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	Diminuições significativas nas pontuações de CIBDAI e histológicas. Diminuição na infiltração de células T CD3 + aumento de Treg FoxP3 + e TGF- β +
White et al. (2017)	Cães com DII	34 cães, sendo 17 tratados com placebo e 17 tratados com probiótico	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	Expressão regulada positivamente de TJPs E-caderina
Rossi et al. (2018)	Cães com DII	10 cães	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	Aumento da biossíntese de poliamina; diminuições significativas nas pontuações de CIBDAI e histológicas
Rossi et al. (2020)	Cães saudáveis	20 cães	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus brevis</i>	Aumento da IgA intestinal e da IgG sistêmica.

Considerações finais

O uso de compostos probióticos, tanto sozinho como associado a terapias medicamentosas, parece ser efetivo para o tratamento da doença intestinal inflamatória crônica canina. Eles têm demonstrado efeito na manutenção da permeabilidade da barreira intestinal e consequentemente, na remissão do quadro inflamatório e na diminuição do índice de atividade de doença inflamatória intestinal canina.

Referências bibliográficas

- Barbuti, R. C., Schiavon, L. L., Oliveira, C. P., Alvares-DA-Silva, M. R., Sassaki, L. Y., Passos, M. do C. F., Farias, A. Q., Barros, L. L., Barreto, B. P., & Albuquerque, G. B. de M. L. de. (2020). Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in gastrointestinal and liver diseases: proceedings of a joint meeting of the Brazilian Society of Hepatology (SBH), Brazilian Nucleus for The Study of Helicobacter Pylori and Microbiota (NBEHPM), and. *Arquivos de Gastroenterologia*, 57, 381–398. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-72>.
- Blake, A. B., & Suchodolski, J. S. (2016). Importance of gut microbiota for the health and disease of dogs and cats. *Animal Frontiers*, 6(3), 37–42.
- Camilleri, A. M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B. G., & Verne, G. N. (2012). Intestinal barrier

- function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 24(6), 503–512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01976.x>.
- Cheng, F.-S., Pan, D., Chang, B., Jiang, M., & Sang, L.-X. (2021). Probiotic mixture: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World Journal of Clinical Cases*, 8(8), 1361–1384. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i20.5752>.
- Clayburgh, D. R., Shen, L., & Turner, J. R. (2004). A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Laboratory Investigation*, 84(3), 282–291. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700050>.
- Dandrieux, J R S. (2016). Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice*, 57(11), 589–599.
- Dandrieux, Julien Rodolphe Samuel, & Mansfield, C. S. (2019). Chronic enteropathy in canines: prevalence, impact and management strategies. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 10, 203. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S162774>.
- Derwa, Y., Gracie, D. J., Hamlin, P. J., & Ford, A. C. (2017). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(4), 389–400. <https://doi.org/10.1111/apt.14203>.
- Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., Oshima, K., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., Tobe, T., Clarke, J. M., Topping, D. L., & Suzuki, T. (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 469(7331), 543–547. <https://doi.org/10.1038/nature09646>.
- Günzel, D., & Yu, A. S. L. (2013). Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiological Reviews*, 93(2), 525–569. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2012>.
- Hamer, H. M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F. J., & Brummer, R. (2008). The role of butyrate on colonic function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27(2), 104–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>.
- Jergens, A. E., Schreiner, C. A., Frank, D. E., Niyo, Y., Ahrens, F. E., Eckersall, P. D., Benson, T. J., & Evans, R. (2003). A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), 291–297. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2003\)017<0291:ASIFDA>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017<0291:ASIFDA>2.3.CO;2).
- Mennigen, R., Nolte, K., Rijcken, E., Utech, M., Loeffler, B., Senninger, N., & Bruewer, M. (2009). Probiotic mixture protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90534.2008>.
- Rakha, G. M. H., Abdl-Haleem, M. M., Farghali, H. A. M., & Abdel-Saeed, H. (2015). Prevalence of common canine digestive problems compared with other health problems in teaching veterinary hospital, Faculty of Veterinary Medicine, Cairo University, Egypt. *Veterinary World*, 8(3), 403. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.403-411>.
- Rossi, G., Cerquetella, M., Scarpona, S., Pengo, G., Fettucciari, K., Bassotti, G., Jergens, A. E., & Suchodolski, J. S. (2018). Effects of probiotic bacteria on mucosal polyamines levels in dogs with IBD and colonic polyps: a preliminary study. *Beneficial Microbes*, 9(2), 247–255. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0024>.
- Rossi, Giacomo, Pengo, G., Caldin, M., Piccionello, A. P., Steiner, J. M., Cohen, N. D., Jergens, A. E., & Suchodolski, J. S. (2014). 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*, 9(e94699), 1–13.
- Rossi, Giacomo, Pengo, G., Galosi, L., Berardi, S., Tambella, A. M., Attili, A. R., Gavazza, A., Cerquetella, M., Jergens, A. E., & Guard, B. C. (2020). Effects of the probiotic mixture Slab51®(SivoMixx®) as food supplement in healthy dogs: Evaluation of fecal microbiota, clinical parameters and immune function. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 613. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00613>.
- Suchodolski, J. S., Dowd, S. E., Wilke, V., Steiner, J. M., & Jergens, A. E. (2012). 16S rRNA gene

- pyrosequencing reveals bacterial dysbiosis in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PloS One*, 7(6), e39333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039333>.
- Tizard, I. R. (2017). *Veterinary Immunology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- van Herk, E. H., & Te Velde, A. A. (2016). Treg subsets in inflammatory bowel disease and colorectal carcinoma: characteristics, role, and therapeutic targets. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(8), 1393–1404. <https://doi.org/10.1111/jgh.13342>.
- Wang, W.-B. C., Li, H.-Y. W., Yi-Ming Ma, X.-H. Z., & Hong Yang, J.-M. Q. (2018). Can prevent ulcerative colitis-associated carcinogenesis in mice. *World Journal of Gastroenterology*, 24(37), 4254. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i37.4254>.
- White, R., Atherly, T., Guard, B., Rossi, G., Wang, C., Mosher, C., Webb, C., Hill, S., Ackermann, M., & Sciabarra, P. (2017). Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*, 8(5), 451–466. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1334754>.
- Wopereis, H., Oozeer, R., Knipping, K., Belzer, C., & Knol, J. (2014). The first thousand days—intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 25(5), 428–438. <https://doi.org/10.1111/pai.12232>.
- Xenoulis, P. G., Palculict, B., Allenspach, K., Steiner, J. M., Van House, A. M., & Suchodolski, J. S. (2008). Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 579–589. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00556.x>.
- Zachary, J. F., McGavin, D., & McGavin, M. D. (2012). *Bases da patologia em veterinária*. Elsevier Brasil.

Histórico do artigo:**Recebido:** 30 de novembro de 2021**Aprovado:** 15 de janeiro de 2022**Disponível online:** 27 de março de 2022**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.