

**A inter-relação entre a microbiota entérica e os estados de saúde e doença
nas afecções gastrointestinais**

**The interrelationship between enteric microbiota and health and disease
states in gastrointestinal disorders**

Resumo: A microbiota gastrointestinal é um ecossistema dinâmico e complexo capaz de influenciar a saúde do hospedeiro e auxiliar o sistema imune. Diversas afecções gastroentéricas foram associadas à alterações da microbiota intestinal em diferentes espécies. Essa mudança, chamada de disbiose, resulta da alteração qualitativa e/ou quantitativa de um ou mais grupos que compõem este ecossistema. O entendimento da complexidade da microbiota intestinal, seu metabolismo e consequências metabólicas é fundamental para que seja feita a melhor recomendação visando reestabelecer o estado de eubiose.

Palavras chave: microbioma, disbiose, doença inflamatória intestinal, enteropatia

Abstract: The gastrointestinal microbiota is a dynamic and complex ecosystem capable of influencing host health and assisting the immune system. Several gastrointestinal conditions were associated with changes in the intestinal microbiota in different species. This change, named dysbiosis, results from the qualitative and/or quantitative alteration of one or more microbiota groups that comprise this ecosystem. Understanding the complexity of the intestinal microbiota, its metabolism and metabolic consequences to the host is of major importance to define the best recommendation to restore the state of eubiosis.

Key words: microbioma, dysbiosis, inflammatory bowel disease, enteropathy

Introdução

A microbiota intestinal é caracterizada pelo conjunto de todos os micro-organismos vivos (bactérias, fungos, protozoários e vírus) que habitam o trato gastrointestinal (TGI) e, dentre estes, as bactérias estão presentes em maior quantidade (SWANSON et al., 2011).

A microbiota intestinal é considerada um ecossistema dinâmico e complexo, sendo a melhor forma de identificação desses microrganismos feita pela utilização de técnicas moleculares. Os métodos de sequenciamento molecular do gene 16S rRNA, permitem a identificação bacteriana de uma maneira mais confiável em comparação ao métodos de cultivo bacteriano usado por muito tempo (SUCHODOLSKI, 2011). Os métodos que avaliam o gene 16S rRNA, consistem na extração do DNA bacteriano de uma amostra, amplificação do gene 16S rRNA e processamento via PCR (reação em cadeia polimerase) através do uso de um sequenciador que permite uma melhor identificação das bactérias presentes nas amostras. Essa técnica revelou o TGI como um ecossistema microbiano altamente complexo (HANDL et al., 2011). Estima-se que o microbioma intestinal consista de aproximadamente dez vezes mais células microbianas ($10^{12} - 10^{14}$) em relação ao número de células de seu hospedeiro (SUCHODOLSKI; SIMPSON, 2013). Esse ecossistema possui papel fundamental na regulação da saúde e imunidade do hospedeiro, como demonstrado em diversos estudos em humanos, cobaias e, mais recentemente, cães e gatos (SUCHODOLSKI, 2011).

Além da identificação dos grupos de bactérias, um passo para melhor entendimento do impacto microbioma gastrointestinal (GI) na saúde é conhecer a utilidade da comunidade microbiana (SUCHODOLSKI, 2016). Os metabólitos produzidos pela microbiota residente no TGI são extremamente importantes para a evolução da

microbiota e seu hospedeiro (SUCHODOLSKI; SIMPSON, 2013). A microbiota intestinal beneficia o hospedeiro por atuar como uma barreira defensiva contra patógenos transitórios, contribui para a quebra e produção de energia oriunda da dieta, proporciona metabólitos nutritivos aos enterócitos e possui papel importante na regulação do sistema imune do hospedeiro. Ao mesmo tempo, diversas alterações gastroentéricas foram associadas a alterações da microbiota intestinal, em um estado chamado de disbiose (SUCHODOLSKI; SIMPSON, 2013).

Desenvolvimento

Microbiota gastrointestinal de cães e gatos saudáveis

Ao avaliar a composição das bactérias presentes no TGI, observa-se que, de um modo geral, o intestino delgado alberga bactérias aeróbias e anaeróbias facultativas, enquanto o intestino grosso compreende principalmente bactérias anaeróbias (SUCHODOLSKI et al., 2008).

Aproximadamente 99% da microbiota intestinal de cães e gatos são formadas pelos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Fusobacteria* (HANDL et al., 2011; CHABAN, 2012). Esses filos são subdivididos filogeneticamente em diversas famílias e gêneros bacterianos. No intestino delgado predominam as grupos *Clostridia*, *Lactobacillus* e *Proteobacteria*, enquanto no intestino grosso estão presentes *Clostridiales*, *Bacteroides*, *Prevotella* e *Fusobacteria* (figura 1) (HANDL et al., 2011). Os gatos apresentam maior número de bactérias no duodeno em comparação aos cães (JOHNSTON et al., 1999).

Algumas das principais fontes de nutrientes para as bactérias são carboidratos complexos, incluindo muco intestinal, amido e fibra alimentar, como a amido, celulose, pectina e inulina. A fermentação desses substratos resulta principalmente

na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como o acetato, propionato e butirato entre outros metabólitos que são fonte de energia para o hospedeiro. Os AGCC são importantes fatores de crescimento para as células epiteliais do intestino, apresentam influência na motilidade intestinal, e possuem propriedades imunomoduladora capaz de inibir a proliferação de patógenos, via modulação do pH colônico (FUKUDA et al., 2012). O butirato protege o animal contra colite pela redução do dano oxidativo ao DNA e pela indução de apoptose das células com esse tipo de dano. O acetato é capaz de modular a permeabilidade do intestino de forma benéfica, reduzindo assim a translocação sistêmica de endotoxinas derivadas da microbiota intestinal (FUKUDA et al., 2012).

O filo *Firmicutes* junto ao *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* apresentam grande importância na produção de metabólitos, como AGCC e indol, que beneficiam diretamente a saúde do hospedeiro (SUCHODOLSKI; SIMPSON, 2013).

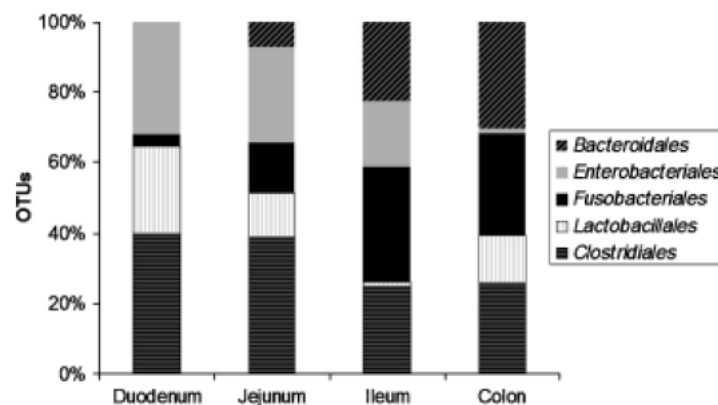


Figura 1. Porcentagem de clones 16S rRNA pertencentes às maiores linhagens filogenéticas (ordem) nos diferentes segmentos do trato intestinal canino (Fonte: Suchodolski, 2008).

O equilíbrio do ecossistema microbiano é fundamental para a saúde do hospedeiro por fornecer estímulo para o sistema imune, auxílio na defesa contra enteropatógenos e promover benefícios nutricionais. A interação entre a bactéria

intestinal e o sistema imune do hospedeiro ocorre tanto pela via direta, quanto pelos metabólitos produzidos. Esses metabólitos podem ser decorrentes diretamente das bactérias ou podem ser metabólitos primariamente produzidos pelo hospedeiro e que são convertidos através de enzimas bacterianas em metabólitos secundários (SUCHODOLSKI, 2016). O filo Firmicutes junto aos grupos Bacteroidetes e Actinobacteria são apresentados como importantes produtores de metabólitos.

Microbiota intestinal em cães e gatos com alterações gastrointestinais

No estado de disbiose é esperado impacto negativo na saúde do hospedeiro. A disbiose é o termo utilizado para definir a síndrome clínica causada por alteração seja qualitativa, quantitativa, ou ambas, de um ou mais grupos da microbiota do TGI (GARCIA-MAZCORRO, 2012). A caracterização da disbiose é importante para permitir o melhor entendimento do processo da doença, em especial doença GI, e para que seja feita a melhor recomendação visando reestabelecer o estado de eubiose (SUCHODOLSKI, 2016). Mudanças da microbiota implicam em consequência funcionais e imunológicas ao hospedeiro, mas a extensão dessas alterações irão depender da magnitude, grupo de bactérias alteradas e da localização da disbiose.

Estudos demonstram associação da disbiose intestinal com a ocorrência de doenças GI em cães com doença inflamatória intestinal (DII) e diarreia aguda, gatos com enteropatia crônica, e em cães e gatos infectados com *Giardia duodenalis* (SUCHODOLSKI, 2015; GUARD et al., 2015; MINAMOTO et al., 2015; SLAPETA et al., 2015).

Em geral, a disbiose observada na diarreia aguda e crônica seguem o mesmo padrão, principalmente em relação ao *Clostridium perfringens*. Amostras fecais de

cães com diarreia hemorrágica aguda apresentaram aumento na população de *Clostridium perfringens* e Fusobacteria (HONNEFFER et al., 2014), enquanto cães com DII apresentaram diminuição da Fusobacteria (XENOULIS et al., 2008; SUCHODOLSKI et al., 2010). Minamoto et al. (2014), sugere que esse crescimento excessivo do *Clostridium perfringens* é consequência da disbiose intestinal e perda da microbiota normal nas diarreias crônicas. A enterite aguda em cães associada à disbiose, leva a depleções de grupos de bactérias produtoras de AGCC e outros metabólitos microbianos (SUCHODOLSKI et al., 2012), sugerindo que as alterações microbianas são uma consequência da resposta inflamatória.

Estudo revelou que a genética do hospedeiro pode exercer impacto sobre o limiar e a magnitude da disbiose (CRAVEN et al., 2012). Diversos mecanismos fisiológicos regulam a colonização bacteriana no intestino delgado, incluindo secreção de ácido gástrico e fatores antibacterianos, como secreções pancreáticas e biliares, além da motilidade intestinal. Alterações em um ou mais destes mecanismos pode resultar na disbiose (SUCHODOLSKI, 2016). A disbiose que ocorre no intestino grosso é comumente associada a redução das principais bactérias produtoras de AGCC e maior produção de indóis. As alterações microbianas registradas em cães com doença GI crônica são comparáveis àquelas observadas em outras espécies em que ocorre substituição de bactérias gram-positivas para gram-negativas, correlacionada com inflamação intestinal (PACKKEY, 2009; SUCHODOLSKI et al., 2012; SOKOL et al., 2008).

Na DII de humanos e cães, há aumento na proporção de bactérias pertencentes ao gênero Proteobacteria, por exemplo *Escherichia coli*, e diminuição de Fusobacteria, Bacteroidetes e Firmicutes. Essas mudanças foram observadas no duodeno (XENOULIS et al., 2008; SUCHODOLSKI et al., 2010) e em amostras fecais de

cães com DII (HONNEFER et al., 2014; MINAMOTO et al., 2015). Estudo realizado por Minamoto et al. (2015), mostrou que cães com DII apresentaram alteração global no perfil de metabólitos séricos quando comparados a cães saudáveis, com aumento das vias do estresse oxidativo. O metagenoma fecal também foi condizente com a redução do metabolismo de aminoácidos, o que sugere que a microbiota de cães com DII esteja relacionada a disfunção do metabolismo proteico (MINAMOTO et al., 2015). A depleção de grupos comensais tem impacto na resposta imune do hospedeiro, e coloca a disbiose como um componente patofisiológico do processo da doença crônica (SUCHODOLSKI et al., 2016).

Xenoulis et al. (2008) avaliaram as diferenças da microbiota do duodeno entre cães com DII e saudáveis, e apesar de ambos os grupos terem sido predominantemente colonizados por bactéria do filo Firmicutes e Proteobacteria, os dois grupos diferiram nas proporções relativas em que os subgrupos desses filos estavam presentes (figura 2).

Felinos com DII apresentam aumento no número de Enterobacteriaceae, diretamente relacionado com mudanças da arquitetura da mucosa e da densidade do infiltrado celular (JANECZKO et al., 2008). Há poucos estudos relacionados a disbiose fecal em gatos com DII, Inness et al. (2007), identificaram aumento de *Desulfovibrio* spp. em gatos nesta condição, enquanto em outro estudo não foram identificadas diferenças na microbiota de gatos saudáveis e aqueles com DII (ABECIA et al., 2010). Estudo avaliando gatos com enteropatias crônicas e agudas, sem diagnóstico clínico específico, mostrou que aqueles animais com diarreia crônica apresentaram diminuição de Bacteroidetes, *Faecalibacterium* spp. e *Turicibacter* spp., assim como maior proporção de Enterobacteriaceae, semelhante ao encontrado em cães com DII (SUCHODOLSKI et al., 2015). A enteropatia

inflamatória em todas as espécies recebe grande consideração por envolver uma interação entre o microambiente intestinal, suscetibilidade genética do hospedeiro e sistema imune (PACKKEY, 2009; SIMPSON, 2011).

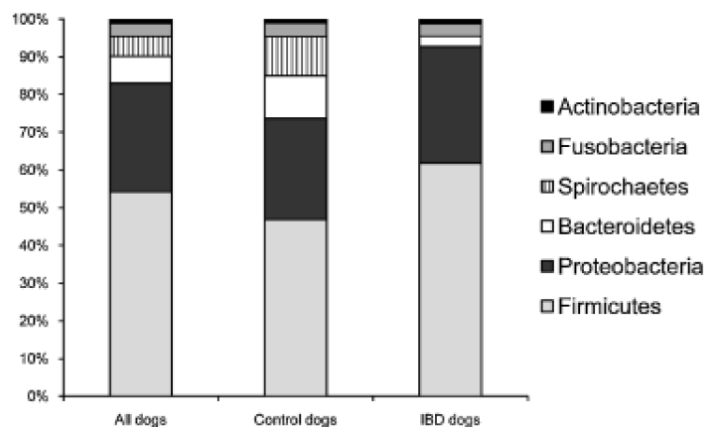


Figura 2. Composição em nível de filo e comparação da microbiota bacteriana duodenal de cães saudáveis (*control dogs*) e cães com DII (*IBD dogs*), conforme determinado pelo sequenciamento 16S rRNA (Fonte: Xenoulis et al., 2008).

As bactérias residentes no intestino delgado possuem importante participação como estimulantes da imunidade de mucosa devido à sua adesão na própria mucosa. A mudança repentina da dieta, leva a mudanças no parênquima do intestino com subsequente alteração da motilidade intestinal e resulta em mudanças na população bacteriana (SUCHODOLSKI, 2016). Essas modificações abruptas na composição da microbiota apresentam impacto na resposta imune do hospedeiro. A microbiota também pode competir com o hospedeiro pelos nutrientes e produzir metabólitos deletérios, como sulfeto de hidrogênio, amônia e aminas biogênicas. No intestino delgado, especialmente *Lactobacillus* spp. e *Clostridium* spp. desconjugam os ácidos biliares, de modo que uma mudança dessa microbiota pode prejudicar a absorção de gordura, assim como a desidroxilação dos ácidos biliares, carreamento de proteínas e competição por nutrientes (SUCHODOLSKI, 2016). Enterotoxinas produzidas pelas bactérias patogênicas podem estimular a

secreção de fluidos pela mucosa, enquanto ocorre redução dos vilos e perda da área da superfície reduzem a capacidade de absorção e resultam em diarreia. A disfunção da barreira da mucosa resulta em aumento da permeabilidade intestinal e uma translocação bacteriana significativa (SUCHODOLSKI, 2016).

O uso de antibióticos, em cães saudáveis pode levar a estado semelhante a disbiose observada nas doenças GI crônicas (MINAMOTO et al., 2014, 2015; GEVERS et al., 2014). Nas situações de tratamento crônico com antibióticos, a avaliação da disbiose deve ser interpretada com cuidado (SUCHODOLSKI, 2016). Estudos epidemiológicos em humanos mostraram que a disbiose causada pela administração de drogas, como antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais e protetores gástricos, são considerados fatores de risco para algumas doenças crônicas. A exposição precoce a antibióticos na infância é associada ao desenvolvimento de alergias (METSALA et al., 2015) e obesidade (SAARI et al., 2015) provavelmente, relacionadas a disbiose secundária ao uso do antibiótico. Fato interessante e não correlato, a baixa diversidade da microbiota intestinal no momento do transplante de células tronco é considerada fator de risco com maior chance de mortalidade nestes indivíduos (TAUR et al., 2015).

Esses dados iniciais em humanos associados ao melhor entendimento das propriedades da microbiota intestinal, mostram a importância do diagnóstico e correção da disbiose como parte de uma terapia eficaz. O uso de alimentos com alta digestibilidade, tratamentos com prebióticos, probióticos e/ou antibióticos são importantes moduladores da microbiota e devem ser considerados. Porém estudos relacionando o tipo de disbiose e a melhor resposta terapêutica ainda são necessários.

Ainda há muita discussão se a disbiose é a causa ou efeito das alterações GI, sendo provável que haja uma sobreposição destas situações. O restabelecimento da eubiose é um resultado desejado no tratamento a ser realizado independente do que iniciou o quadro clínico. Até o momento, não há uma disbiose específica das doenças GI que possa ser usada como diagnóstico para diferenciar enteropatias crônicas de outras alterações (SUCHODOLSKI, 2016). Apesar disso, diversos índices de disbiose e alterações metabólicas estão sendo estudadas com objetivo de trazer maiores informações diagnósticas e terapêuticas.

Considerações finais

A relação entre disbiose e a ocorrência de doença gastroentéricas ainda precisa ser esclarecida, assim como a necessidade de estudos a longo prazo para acompanhar o momento em que ocorre a mudança da microbiota e a remissão clínica. O entendimento dos metabólitos produzidos pelas bactérias intestinais pode melhorar a compreensão dos seus efeitos no hospedeiro e relação com a doença clínica, e podem ser caminho para identificação de novos biomarcadores para a etiologia, progressão e tratamento das doenças GI.

É evidente que só estamos começando a desvendar as inter-relações complexas entre a microbiota entérica e os estados de saúde e doença. A elucidação dos fatores que afetam e como a microbiota intestinal fornecerá novas oportunidades de profilaxia e intervenção terapêutica em cães e gatos com alterações gastrointestinais.

Referências

ABECIA, L.; HOYLES, L.; KHOO, C.; FRANTZ, N.; MCCARTNEY, A. L. Effects of a novel galactooligosaccharide on the faecal microbiota of healthy and inflammatory bowel disease cats during a randomized, double-blind, cross-over feeding study. **International Journal of Probiotics & Prebiotics**, v. 5, n. 2, p. 61, 2010.

CHABAN B.; LINKS, M. G.; HILL, J. E. A molecular enrichment strategy based on cpn60 for detection of epsilon-proteobacteria in the dog fecal microbiome. **Microbial Ecology**, v.63, n.2, p.348-357, 2012.

CRAVEN, M.; EGAN, C. E.; DOWD, S. E.; McDOUNOUGH, S. P.; DOGAN, B.; DENKERS, E. Y.; SIMPSON, K. W. Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn`s disease. **PloS One**, v.7, n.7, 2012.

FUKUDA, S.; TOH, H.; TAYLOR, T. D.; OHNO, H.; HATTORI, M. Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transportes. **Gut Microbes**, v.3, n.5, p.2144-2151, 2012.

GARCIA-MAZCORRO, J. F.; SUCHODOLSKI, J. S.; JONES, K. R.; CLARK-PRICE, S. C.; DOWD, S.E.; MINAMOTO, Y.; MARKEL, M.; STEINER, J. M.; DOSSIN, O. Effect of the proton pump inhibitor omeprazole on the gastrointestinal bacterial microbiota of healthy dogs. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 80, n.3, p. 624–636, 2012.

GEVERS, D.; KUGATHASAN, S.; DENSON, L. A.; VAZQUEZ-BAEZA, Y.; VAN TREUREN, W.; WREN, B.; SCHWAGER, E.; KNIGHTS, D.; SONG, S. J.; YASSOUR, M., et al., The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn`s disease. **Cell Host & Microbe**, v. 15, n. 3, p. 382–392, 2014.

GUARD, B. C.; BARR, J. W.; REDDIVARI, L.; KLEMASHEVICH, C.; JAYARAMAN, A.; STEINER, J. M.; VANAMALA, J.; SUCHODOLSKI, J. S. Characterization of

microbial dysbiosis and metabolomic changes in dogs with acute diarrhea. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, e0127259, 2015.

HANDL S.; DOWD S. E.; GARCIA-MAZCORRO, J. F.; STEINER, J. M.; SCHUDOLSKI, J. S. Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. **FEMS Microbiology Ecology**, v.76, p. 301-310, 2011.

HONNEFFER, J. B.; MINAMOTO, Y.; SUCHODOLSKI, J. S. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 44, p. 16489–16497, 2014.

INNESS, V. L.; MCCARTENEY, A. L.; KHOO, C.; GROSS, K. L.; GIBSON, G. R. Molecular characterisation of the gut microflora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence in situ hybridisation with special reference to *Desulfovibrio* spp. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 91, n. 1-2, p. 48–53, 2007.

JANECZKO, S.; ATWATER, D.; BOGEL, E.; GREITER-WILKE, A.; GEROLD, A.; BAUMGART, M.; BENDER, H.; MCDONOUGH, P. L.; MCDONOUGH, S. P.; GOLDSTEIN, R. E.; SIMPSON, K. W. The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. **Veterinary Microbiology**, v. 128, n. 1-2, p. 178–193, 2008.

JOHNSTON, K. L.; LAMPORT, A.; BALLEVRE, O.; BATT, R. M. A comparison of endoscopic and surgical collection procedures for the analysis of the bacterial flora in duodenal fluid from cats. **The Veterinary Journal**, v. 157, n.1, p. 85–89, 1999.

METSALA, J.; LUNDQVIST, A.; VIRTA, L. J.; KAILA, M.; GISSLER, M.; VIRTANEN, S. M.; Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 45, n. 1, p. 137–145, 2015.

MINAMOTO, Y.; DHANANI, N.; MARKEL, M. E.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI, J. S. Prevalence of *Clostridium perfringens*, *Clostridium perfringens* enterotoxin and dysbiosis in fecal samples of dogs with diarrhea. **Veterinary Microbiology**, v. 174, n. 3-4, p. 463–473, 2014.

MINAMOTO, Y.; OTONI, C. C.; STEELMAN, S. M.; BUYUKLEBLEBICI, O.; STEINER, J. M.; JERGENS, A. E.; SUCHODOLSKI, J. S. Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Gut Microbes**, v. 6, n. 1, p. 33–47, 2015.

PACKEY, C. D.; SARTOR, R. B. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.22, n.3, p.292-301, 2009.

SAARI, A.; VIRTA, L. J.; SANKILAMPI, U.; DUNKEL, L.; SAXEN, H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. 617–626, 2015.

SIMPSON, K. W.; JERGENS, A. E. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.41, n.2, p.381-398, 2011.

SLAPETA, J.; DOWD, S. E.; ALANAZI, A. D.; WESTMAN, M. E.; BROWN, G. K. Differences in the faecal microbiome of non-diarrhoeic clinically healthy dogs and cats associated with *Giardia duodenalis* infection: Impact of hookworms and coccidia. **International Journal for Parasitology**, v. 45, n. 9-10, p. 585–594, 2015.

SOKOL, H.; PIGNEUR, B.; WATTERLOT, L.; LAKHDARI, O.; BERMÚDEZ-HUMARÁN, L. G.; GRATADOUX, J. J.; GRANGETTE, C. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 43, p. 16731-16736, 2008.

SUCHODOLSKI, J. S.; CAMACHO, J.; STEINER, J. M. Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 66, n. 3, p. 567–578, 2008.

SUCHODOLSKI, J. S.; XENOULIS, P. G.; PADDOCK, C. G.; STEINER, J. M.; JERGENS, A. E. Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Veterinary Microbiology**, v. 142, n. 3-4, p. 394–400, 2010.

SUCHODOLSKI, J. S. Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.4, n.2, p.261-272, 2011.

SUCHODOLSKI, J. S.; DOWD, S. E.; WILKE, V.; STEINER, J. M.; JERGENS, A. E. 16S rRNA gene pyrosequencing reveals bacterial dysbiosis in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **PloS One**, v. 7, n. 6, p. e39333, 2012.

SUCHODOLSKI, J. S.; SIMPSON, K. Canine gastrointestinal microbiome in health and disease. **Veterinary Focus**, v. 23, n. 2, p. 22-8, 2013.

SUCHODOLSKI, J. S.; FOSTER, M. L.; SOHAIL, M. U.; LEUTENEGGER, C.; QUEEN, E. V.; STEINER, J. M.; MARKS, S. L. The fecal microbiome in cats with diarrhea. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, e0127378, 2015.

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

SWANSON, K. S.; DOWD, S. E.; SUCHODOLSKI, J. S., MIDDELBOSS, I. S.; VESTER, B. M.; BARRY, K. A.; NELSON, K. E.; TORRALBA, M.; HENRISSAT, B.; COUTINHO, P. M.; CANN, I. K. O.; WHITE, B. A.; FAHEY, G. C. Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. **The ISME Journal**, v. 5, n.4, p. 639–649, 2011.

TAUR, Y.; JENG, R. R.; UBEDA, C.; VAN DEN BRINK, M.; PAMER, E. G. Role of intestinal microbiota in transplantation outcomes. **Best Practice and Research. Clinical Haematology**, v. 28, n. 2, p. 155–161, 2015.

XENOULIS, P. G.; PALCULICT, B.; ALLENSPACH, K.; STEINER, J. M.; VAN HOUSE, A. M.; SUCHODOLSKI, J. S. Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 66, n. 3, p. 579–589, 2008.