

## **Uso de pré e probióticos como terapia coadjuvante da disbiose**

### **Resumo**

O entendimento sobre a microbiota intestinal não está totalmente elucidado, no entanto verifica-se um importante potencial desta na etiologia de diversas doenças em humanos e animais. Dentre os distúrbios estão as doenças gastrintestinais, alergias, asma, diabetes, obesidade entre outros. Os avanços no sequenciamento de DNA, ferramentas de bioinformática e a redução de custos permitiram o desenvolvimento de um maior número de estudos do microbioma das diferentes espécies. Por consequência, as novas informações tendem a possibilitar a caracterização da relação simbiótica, obrigatória e essencial entre as comunidades microbianas e os hospedeiros. No entanto, alterações neste equilíbrio podem resultar em disbiose, um dos fatores responsáveis pelas alterações citadas anteriormente. Quando não tratada, esse desequilíbrio pode ocasionar distúrbios ou piorar quadros clínicos pré-existentes. Como forma terapêutica de manipular a microbiota intestinal e combater a disparidade entre as espécies nativas do microbioma, recomenda-se os pré e probióticos como ferramentas importantes.

**Palavras chave:** canino, desequilíbrio, microbioma, microorganismo intestinal, fibras.

### **Introdução**

Na última década, o papel potencial do microbioma intestinal na etiologia de diversas doenças humanas e animais tem atraído grande atenção. Diversos estudos em modelos animais já apontaram evidências da microbiota intestinal como papel etiológico da obesidade, resistência à insulina, diabetes, doenças

inflamatórias intestinais e doenças auto-imunes. Contudo, em humanos e animais, com algumas exceções, a relação causal entre a composição dos microrganismos presentes no trato gastrointestinal e desordens metabólicas ainda não foi completamente estabelecida.

Embora o entendimento sobre a microbiota intestinal não esteja totalmente elucidado, a manipulação desta como medida terapêutica geralmente é conseguida através da modificação da dieta. Além disso, mais recentemente com o transplante de microbioma fecal (TMF) e por meio da administração de antibióticos, probióticos e prebióticos. Os alvos terapêuticos dessas intervenções e sua eficácia não estão bem estabelecidos e apenas foram descritos na literatura. Essas terapias destinam-se a mudar os estados estacionários da comunidade microbiana associados à disbiose para aqueles associados à saúde. Assim, o objetivo desta revisão é descrever de maneira breve as relações conhecidas entre o microbioma intestinal e os cães, suas possíveis alterações e o potencial uso terapêutico dos pré e probióticos.

### **Microbiota intestinal**

Durante muitos anos, o número e a diversidade de células observadas microscopicamente eram muito maiores que os crescimentos em cultura, sustentando as limitações dos métodos tradicionais, com base no crescimento e isolados em cultura, para identificar e caracterizar microrganismos. De fato, a maioria dos microrganismos não crescem em condições laboratoriais rotineiras, aspecto que subestima o número e a diversidade das comunidades microbianas (GREETHAM et al., 2002). Portanto, ferramentas moleculares se tornaram um método padrão para investigar a microbiota intestinal de cães e gatos (SUCHODOLSKI, 2011).

Os avanços tecnológicos de sequenciamento de DNA associado ao desenvolvimento de ferramentas de bioinformática e redução dos custos resultaram em aumento expressivo do número de estudos com microbioma (TURNBAUGH et al., 2007).

De maneira conceitual, o termo microbioma é definido como um grupo de microrganismos presentes num determinado ambiente. De forma específica, se refere a taxa microbiana associada a um ambiente que foi identificada através de técnicas moleculares como o sequenciamento de RNA ribossomal 16s (rRNA) (WHITESIDE et al., 2015).

Como resultado destas novas tecnologias, são observadas diversas comunidades de microrganismos que habitam as superfícies dos mamíferos de modo a estabelecer uma relação obrigatória e essencial à normal forma e função do hospedeiro (TIZARD, 2018). Esta caracterização estabelece um estado de homeostasia, ou seja, quando há manutenção de equilíbrio dentro do organismo ou dentro dos processos orgânicos (GUNNARSSON S., 2006). Até o momento, sabe-se que o trato gastrointestinal (TGI) dos animais é colonizado por uma variada população de microrganismos como, por exemplo, bactérias, fungos, protozoários e vírus que, se estabelecem numa relação ecológica de simbiose ou antagônica e, se nutrem dos componentes alimentares não digeridos e das secreções do TGI (TESHIMA, 2003).

Grande parte dos microrganismos do TGI e o hospedeiro participam de uma relação simbiótica que é fundamental para o funcionamento correto de diversos processos nutricionais, imunológicos e fisiológicos, os quais contribuem para a saúde do hospedeiro (MACKIE et al., 1999; HOOPER et al., 2001). Neste mesmo sentido, os microrganismos desempenham funções vitais

como regulação do sistema imunológico (CHOW, 2010), proteção contra patógenos oportunistas (FUKUDA, 2011), melhora na absorção de nutrientes e energia da dieta (SONNENBURG, 2005) e fermentação de carboidratos não digeríveis (RIDAURA, 2013).

A análise molecular de sequenciamento 16S rRNA revelou que em cães saudáveis especificamente, há prevalência geral de Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria (HONNEFFER et al., 2017). Os clostrídios predominam no duodeno e no jejuno e são muito abundantes no íleo e no cólon (SUCHODOLSKI, 2008) enquanto as bactérias Fusobacteria e Bacteroides são as mais abundantes no íleo e cólon (SUCHODOLSKI, 2008; HANDL, 2013). Fungos como Ascomycota, Basidiomycota, Glomeromycota e Zygomycota também foram identificados (HANDL, 2011).

De forma geral, os lactobacilos habitam todas as partes do intestino de cães (SUCHODOLSKI, 2008), variando de  $10^4$  a  $10^8$  UFC/mL e, entre eles, o *Lactobacillus acidophilus* é dominante (TANG, 2012). *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus salivarius* são relatados como parte da saúde do intestino canino (BEASLEY, 2006). Outros lactobacilos caninos são representados por *Lactobacillus murinus* e *Lactobacillus reuteri* (TANG, 2012), *Lactobacillus animalis*, *Lactobacillus sanfranciscensis* e *Lactobacillus paraplantarum* (SILVA, 2013).

### **Disbiose intestinal**

As células microbianas e do hospedeiro compõem um organismo híbrido multiespecífico que atua de forma dinâmica e simbiótica em termos de composição celular, diversidade genética e capacidade metabólica (BARKO, 2018). Sob outra perspectiva, quando se trata de disbiose, há mudança de

composição e/ou de variedade de espécies da microbiota, ou seja, ocorre alteração no perfil dos microrganismos que compõem a microbiota intestinal e, além disso, pode estar relacionada às desordens do TGI e também de outros órgãos (SUCHODOLSKI, 2016).

Barko et al. (2018) definiram a disbiose como a alteração do microbioma associado a doenças ou condições que alteram a homeostasia do ecossistema intestinal. Os mesmos autores complementaram ainda que a disbiose geralmente é caracterizada pela diminuição da diversidade de espécies, mudanças no ambiente inflamatório intestinal e sistêmico e relações metabólicas alteradas entre os microrganismos e hospedeiro. Para Petersen (2014), a disbiose pode ser categorizada em três tipos, estes podendo ou não serem exclusivos: perda dos microrganismos benéficos, crescimento de microrganismos patogênicos e perda da diversidade microbiana.

Suchodolsky (2016) descreveu que o processo da doença pode estar associado a alterações na função da microbiota (por exemplo, produção reduzida de ácidos graxos de cadeia curta e de outros metabolitos e conjunto de enzimas bacterianas alteradas) ao invés de alterações na composição da microbiota. Essas alterações funcionais ou imunológicas não são prontamente detectadas, pois a avaliação de toda a microbiota e suas funções ainda não é possível. Ademais, alguns autores observaram uma variação na microbiota ao longo do trato gastrointestinal e, também diferenças claras entre a microbiota da mucosa e do lúmen (SUCHODOLSKI et al., 2005; MANCHESTER et al., 2013). Além disso, a avaliação de forma adequada de todas as interações entre a microbiota e o sistema imunológico do hospedeiro é bastante complexa (KATHRANI et al., 2012). Suchodolsky (2016) relatou que os fatores que

desempenham um papel crucial na complexa comunicação entre as bactérias e o sistema imunológico do hospedeiro são ainda incompreensíveis. Apontou também que a avaliação bruta das alterações bacterianas em amostras intestinais na maioria das vezes não revela todo o processo da doença e, conclui que, além da evolução realizada na caracterização da disbiose intestinal em doenças gastrintestinais, a metabolômica também forneceu informações sobre as consequências funcionais da disbiose e seu papel na fisiopatologia de alguns distúrbios do TGI em humanos (DUBOC et al., 2013) e cães (HONNEFFER et al., 2015).

Estudos em seres humanos e espécies veterinárias têm associado a disbiose intestinal com vários distúrbios gastrintestinais, como doença inflamatória intestinal (DII), colite granulomatosa e síndrome do intestino irritável [SII (SUCHODOLSKI et al., 2012a; 2012b; HONNEFFER et al., 2014; Minamoto et al., 2014)]. Além de que, já foram relatados estudos de alterações significativas no perfil microbiano de humanos com doença de Crohn (SHEN et al., 2017), obesidade (TURNBAUGH et al., 2006; LEY, 2010), diabetes (LARSEN et al., 2010; BROWN et al., 2011), asma (ARRIETA et al., 2014), alergias (ROUND et al., 2009) e autismo (ROSENFELD, 2015). Para entender a dinâmica entre microbiota saudável e não saudável, foram observados diversos fatores endógenos e exógenos, que influenciaram no perfil microbiano como: genótipo do hospedeiro (BENSON et al., 2010), idade (YATSUNENKO, et al., 2012), e sexo (BOLNICK et al., 2014). Apesar da relação de todos estes aspectos, os autores apontaram que a dieta é o fator que apresenta maior impacto na microbiota intestinal (Xu e KNIGHT, 2014).

Embora não esteja claro se a disbiose é causa ou efeito da doença gastrointestinal, é provável que haja sobreposição, pois a inflamação está envolvida na gênese da disbiose. Além disso, estudos funcionais recentes demonstraram que a disbiose, quando presente, é um fator de risco que pode exacerbar a inflamação em indivíduos geneticamente suscetíveis. Sendo assim, o restabelecimento da normobiose deve ser um resultado desejado do tratamento. No entanto, pesquisas para melhor definir o perfil de disbiose associadas a diferentes doenças ainda estão em estágio inicial (SUCHODOLSKI, 2016).

### **Manipulação terapêutica da microbiota intestinal**

As inúmeras rotas metabólicas envolvidas na interação da microbiota intestinal e o hospedeiro torna esta relação um grande enigma. As bactérias, que são as principais produtoras dos já conhecidos ácidos graxos de cadeia curta, podem participar como componente energético do hospedeiro via fermentação de compostos não digeridos pelo sistema digestivo do animal. Além de que, tornou-se aparente que estes compostos podem desempenhar papel fundamental na prevenção e tratamento de síndromes metabólicas e distúrbios intestinais (SLAVIN, 2013).

A manipulação terapêutica do microbioma intestinal destina-se a mudar os estados estacionários da comunidade microbiana associados à disbiose para aqueles associados à saúde (TAPPENDEN et al., 2014). Assim, quando está em eubiose, tal ecossistema complexo e diverso pode contribuir de maneira benéfica à saúde do hospedeiro (HEIJTZ, 2016). O estado de eubiose colabora para o bom funcionamento dos processos de digestão, metabolismo de nutrientes, estímulos imunológicos e manutenção da homeostase

(OUWEHAND et al., 2002). Além disso, esses microrganismos podem contribuir com a manutenção da saúde local, devido à participação da microbiota intestinal em muitos processos importantes para o metabolismo do hospedeiro, como metabolismo dos ácidos biliares, fermentação e utilização dos produtos de carboidratos não digeríveis e proteínas (DENG e SWANSON, 2015).

### *Prebióticos*

A ideia central dos prebióticos consiste no fornecimento de substratos de crescimento para os microrganismos intestinais, ou seja, são um grupo de compostos utilizados como ferramenta para a modulação da microbiota (ISHIGURO, 2018). Gibson et al. (2017) definiram prebióticos como “um substrato que é utilizado de forma seletiva por microrganismos hospedeiros, os quais conferem benefícios à saúde”.

O benefício à saúde do hospedeiro proveniente dos prebióticos está na não digestão ou absorção dos mesmos pelo trato intestinal superior, o qual resulta na fermentação pela microbiota intestinal de forma seletiva e promovem possível aumento relevante de bactérias específicas, principalmente bifidobactérias e lactobacilos (ROBERFROID et al., 2010). Diversos estudos relataram que a administração de prebióticos possui efeitos semelhantes a alguns produzidos pelos probióticos, tais como aumento de interleucinas imunorreguladoras, redução de interleucinas pró-inflamatórias, aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta e redução do pH luminal (SLAVIN, 2013). Além disso, podem inibir o crescimento de bactérias patogênicas, as quais são beneficiadas pelo pH alcalino (OREL et al., 2014). Associado a isto, o butirato, desempenha papel imprescindível na nutrição dos colonócitos, uma



vez que contribui para o reparo tecidual após a injúria em casos de inflamação, por exemplo. Evidências demonstraram que este AGCC pode agir como agente anti-inflamatório ao inativar o fator de transcrição intracelular NF-kB e atenuar a síntese de citocinas inflamatórias. Desta forma, a integridade da mucosa é favorecida (OREL et al., 2014). Assim, o potencial modulador sobre a microbiota intestinal torna os prebióticos uma alternativa coadjuvante do tratamento de distúrbios gastrointestinais, cuja patogenia pode ser influenciada pela disbiose.

### *Probióticos*

Atualizada no consenso de especialistas em 2014 (HILL et al., 2014), a definição de probióticos é dada como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”. Para Brusaferró (2019), os probióticos são bactérias que exercem efeito benéfico na estrutura e função do intestino, pois possuem atividade anti-inflamatória e aumentam a barreira intestinal. Contudo, é importante ressaltar que o consenso de 2014 descreve que muitos microrganismos vivos não são qualificados como probióticos (HILL et al., 2014).

As características probióticas dos microrganismos estão ligadas a especificidade do hospedeiro (GRZESKOWIAK et al., 2015). A maioria dos probióticos para animais de companhia não é originalmente derivada da microbiota do trato gastrointestinal dessas espécies. O intestino canino e felino é, no entanto, rico em microrganismos com potencial probiótico (SILVA et al. 2013). A maioria das cepas probióticas para humanos e animais pertence às bactérias produtoras de ácido láctico, principalmente as bifidobactérias humanas (SAXELIN et al., 2005). Possíveis benefícios do uso de probióticos em animais

de estimacão incluem: modulaco do sistema imunológico, protecco contra infecoes causadas por enteropatógenos, aumento do crescimento e desenvolvimento, controle de distúrbios alérgicos e, recentemente, também controle da obesidade (GRZESKOWIAK et al., 2015).

Dentre os possíveis modos de aco dos probióticos no hospedeiro estão a producco de compostos antibacterianos, competico por nutrientes e sítios de adesão com potenciais patógenos, alteraco do metabolismo microbiano e estímulo do sistema imunológico (SAROWSKA et al., 2013). Ainda, estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que os probióticos, particularmente as bactérias produtoras de ácido láctico, apresentam potencial antioxidante (DELUCCHI et al., 2008). Além de que, uma das causas dos distúrbios gastrintestinais  a producco de espécies reativas de oxignio (EROs) e, os probióticos podem apresentar efeitos positivos no curso das diarreias. As bactérias produtoras do ácido láctico reduzem as EROs intestinais, aumentam a concentracco intestinal de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e a glutatona e, protegem o DNA dos danos oxidativos (GRZESKOWIAK et al., 2014). Outro possível mecanismo dos probióticos está na reducco da inflamaco via melhora da funcco da barreira intestinal e, ativacão da resposta imune inata. Embora os lactobacilos formem uma pequena parte do microbioma gastrointestinal canino, eles são amplamente disseminados e, várias cepas isoladas, incluindo espécies de *Lactobacillus*, demonstraram atividade antimicrobiana *in vitro* (DELUCCHI et al., 2008). Além disso, os probióticos podem ser reconhecidos pelos receptores do tipo *tool* (TLRs) e exibem forte atividade imunomoduladora. A cepa de *Lactobacillus plantarum* Lp91 regulou a expressão de importantes citocinas pró-inflamatórias (ex. TNF- $\alpha$  e COX2) em

ratos com colite e, regulou de forma positiva a produção de importantes citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-6 (GRZESKOWIAK et al., 2013).

Os probióticos também podem atuar na prevenção do supercrescimento bacteriano por estimularem a síntese de defensinas. A baixa expressão destas moléculas pode afetar a composição da microbiota intestinal e induzir inflamação (GRZESKOWIAK et al., 2015). Além disso, podem influenciar na secreção de enzimas do microbioma intestinal, como a  $\beta$ -glucuronidase e protegem a estrutura e função do intestino e a saúde global. Isso reduz o conteúdo intestinal de compostos tóxicos e mutagênicos intestinais (BAILLON et al., 2004) e favorece a regulação de células e efeitos metabólicos benéficos pela produção de ácidos graxos de cadeia curta (BIAGI et al., 2007).

A gastroenterite aguda é um distúrbio comum na prática de pequenos animais e uma afecção observada com frequência pelos donos de cães e gatos. Pode resultar de práticas alimentares inadequadas, patógenos transmitidos por alimentos ou sensibilidade específica a nutrientes, entre outros fatores não nutritivos e às vezes também desconhecidos. Os probióticos parecem ser uma ferramenta promissora no alívio de doenças gastrointestinais em animais de estimação. O emprego de coquetel probiótico composto por *Lactobacillus farciminis* (origem suína), *Pediococcus acidilactici* (origem desconhecida), *Bacillus subtilis* (origem do solo) e *Bacillus licheniformis* (origem do solo) e *L. acidophilus* MA 64 / 4E (humano), reduziu significativamente o tempo de convalescença (1,3 dias no grupo probiótico *versus* 2,2 dias no grupo placebo) em gastroenterite aguda autolimitada em 36 cães (HERSTAD et al. 2010).

Os efeitos da administração de probióticos no sistema imune de cães tem sido pouco estudado. No entanto, algumas evidências demonstraram que os probióticos da dieta aumentaram as funções imunológicas protetoras contra infecções em cães jovens e reduziram os indicadores imunológicos da dermatite atópica com redução de IgE específica para alérgenos nos primeiros 6 meses de vida. Este efeito positivo foi observado três anos após a suspensão da administração de probióticos (GRZESKOWIAK et al., 2015).

### **Considerações finais**

O propósito deste trabalho foi relacionar o uso de probióticos e prebióticos com a disbiose e a manutenção da integridade intestinal. Contudo pode-se relatar que a microbiota intestinal normal é essencial para o bom desempenho do sistema digestivo e imunológico. Em situações de desequilíbrio, podem ocorrer diversos distúrbios devido ao aumento do número de microrganismos com potencial patogênico. Como tratamento coadjuvante da disbiose recomenda-se comumente o emprego de probióticos e prebióticos. Todavia, ainda não existe em literatura um consenso sobre dosagem, tempo de uso e mecanismo de ação, porém alguns estudos demonstraram sua eficácia. Para isso, muitos trabalhos estão sendo realizados com o propósito de melhorar sua utilização como forma de prevenção e tratamento de doenças relacionadas ao intestino.

### **Referências**

ARRIETA, M.C.; FINLAY, B.; The intestinal microbiota and allergic asthma. **The Journal of Infection**, v. 69, p.53-55, 2014.

BAILLON, M.L.; MARSHALL-JONES, Z.V.; BUTTERWICK, R.F. Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain DSM13241 in healthy adult dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.3, p. 338-343, 2004.

- BARKO, P. C.; McMichael, M.A.; Swanson, K.S.; et al. The gastrointestinal microbiome: a review. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 1, p. 9-25, 2018.
- BEASLEY, S. S.; MANNINEN, T. J. K.; SARIS, P. E. J. Lactic acid bacteria isolated from canine faeces. **Journal of applied microbiology**, v. 101, n. 1, p. 131-138, 2006.
- BIAGI, G.; CIPOLLINI, I.; POMPEI, A.; et al. Effect of a *Lactobacillus animalis* strain on composition and metabolism of the intestinal microflora in adult dogs, **Veterinary Microbiology**, v.124, p. 160-165, 2007.
- BROWN, C.T.; DAVIS-RICHARDSON, A.G.; GIONGO, A.; et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. 257- 292, 2011.
- BRUSAFERRO, A.; CAVALLI, E.; FARINELLI, E.; et al. Gut dysbiosis and paediatric Crohn's disease. **Journal of Infection**, v. 78, n. 1, p. 1-7, 2019.
- DELUCCHI, L.; FRAGA, M.; PERELMUTER, K.; et al. Vaginal lactic acid bacteria in healthy and ill bitches and evaluation of in vitro probiotic activity of selected isolates, **Canadian Veterinary Journal**, v.49, p. 991-994, 2008.
- DENG, P.; SWANSON, K. S. Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. **British Journal of Nutrition**, v. 113, p. 6-17, 2015.
- DUBOC, H.; RAJCA, S.; RAINTEAU, D.; et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. **Gut**, v. 62, n. 4, p. 531-539, 2013.
- FAO/WHO, 2001. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Disponível em: <http://isappsscience.org/wp-content/uploads/2015/12/FAO-WHO-2001-Probiotics-Report.pdf>
- GIBSON, G.R.; et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491, 2017.
- GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **Journal of Nutrition**, v.125, p.1401-12, 1995.
- GREETHAM, H.L.; GIFFARD, C.; HUTSON, R.A.; et al. Bacteriology of the labrador dog gut: a cultural and genotypic approach. **Journal of Applied Microbiology**, v. 93, p. 640–646, 2002.
- GRZESKOWIAK, L.; AKIHITO, E.; BEASLEY, S.; SALMINEN, S. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. **Anaerobe**, v. 34, p. 14 – 23, 2015.
- GRZESKOWIAK, L.; COLLADO, MC.; BEASLEY, S.; et al. Pathogen exclusion properties of canine probiotics are influenced by the growth media and physical treatments simulating industrial processes, **Journal of Applied Microbiology**, v.116, p.1308-1314, 2014.
- GRZESKOWIAK, L.; ENDO, A.; COLLADO, M.C.; et al. The effect of growth media and physical treatments on the adhesion properties of canine probiotics, **Journal of Applied Microbiology**, v.115, p.539-545, 2013.

GUNNARSSON, S. The conceptualisation of health and disease in veterinary medicine. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 48, n. 1, p. 20, 2006.

HAND, D.; WALLIS, C.; COLYER, A. et al. Pyrosequencing the canine faecal microbiota: breadth and depth of biodiversity. **PLoS one**, v. 8, n. 1, p. e53115, 2013.

HANDL, S.; DOWD, S.E.; GARCIA-MARCORRO, J.F. et al. Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. **FEMS microbiology ecology**, v. 76, n. 2, p. 301-310, 2011.

HEIJTZ, R.D. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1-8, 2016.

HERSTAD, H.K.; NESHEIM, B.B.; L'ABEE-LUND, T. et al. Effects of a probiotic intervention in acute canine gastroenteritis a controlled clinical trial. **Journal of Small Animal Practice**, v.51, p. 34-38, 2010.

HILL, C.; et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506, 2014.

HONNEFFER, J. B.; GUARD, B.; STEINER, J.M. et al. Mo1805 Untargeted metabolomics reveals disruption within bile acid, cholesterol, and tryptophan metabolic pathways in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 148, n. 4, p. S-715, 2015.

HONNEFFER, J. B.; STEINER, J.M.; LIDBURY, J.A. et al. Variation of the microbiota and metabolome along the canine gastrointestinal tract. **Metabolomics**, v. 13, n. 3, p. 26, 2017.

HOOPER, L.V.; WONG, M.H; THELIN, A.; et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. **Science**, v. 291, p. 881–884, 2001.

KATHRANI, A.; HOLDER, A.; CATCHPOLE, B.; et al. TLR5 risk-associated haplotype for canine inflammatory bowel disease confers hyper-responsiveness to flagellin. **PLoS One**, v. 7, n. 1, p. e30117, 2012.

LARSEN, N.; VOGENSEN, F.K.; VAN DEN BERG, F.W.; et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. **PLoS One**, v.5, n.2, p.e9085, 2010.

LEY, R.E. Obesity and the human microbiome. **Current Opinion in Gastroenterology**, v.26, p. 5–11, 2010.

MACKIE, R. I.; WHITE, B. A.; ISAACSON, R. E. **Gastrointestinal microbiology**, vol. 2. Gastrointestinal microbes and host interactions. 1997.

MANCHESTER, A. C. et al. Association between granulomatous colitis in French Bulldogs and invasive *Escherichia coli* and response to fluoroquinolone antimicrobials. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 27, n. 1, p. 56-61, 2013.

OREL, R.; TROP, T.K. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n.33, p.11505-11524, 2014.

OUWEHAND, A.C.; SALMINEN, S.; ISOLAURI, E. Probiotics: an overview of beneficial effects. **Antonie Van Leeuwenhoek Journal**, v. 82, p. 279–289, 2002.

PETERSEN, C.; ROUND, J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. **Cell Microbiology**, v. 16, n.70, p. 1024-1033, 2014.

ROBERFROID, M.; GIBSON, G.R.; HOYLES, L.; et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. S2, p. S1-S63, 2010.

ROSENFELD, C.S. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals*, v. 43, n. 10, p. 1557-1571, 2015.

SAROWSKA, J.; CHOROSZY-KROL, I.; REGULSKA-ILOW, B.; et al. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases, **Adv. Clin. Exp. Med.** 22 (2013) 759e766.

SAXELIN, M.; TYNKKYNNEN, S.; MATTILA-SANDHOLM, T.; et al. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. **Current Opinion in Biotechnology**, v.16, p.204-211, 2005.

SILVA, B. C.; JUNG, L.R.; SANDES, S.H.; et al. In vitro assessment of functional properties of lactic acid bacteria isolated from faecal microbiota of healthy dogs for potential use as probiotics. **Beneficial microbes**, v. 4, n. 3, p. 267-275, 2013.

SLAVIN, J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. **Nutrients**, v. 5, p. 1417-1435, 2013.

SUCHODOLSKI, J. S. Companion animals symposium: microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 5, p. 1520-1530, 2011.

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

SUCHODOLSKI, Jan S. et al. Assessment of the qualitative variation in bacterial microflora among compartments of the intestinal tract of dogs by use of a molecular fingerprinting technique. **American journal of veterinary research**, v. 66, n. 9, p. 1556-1562, 2005.

SUCHODOLSKI, Jan S.; CAMACHO, Jennifer; STEINER, Jörg 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.

TANG, Y.; MANNINEN, T.J.K.; SARIS, P.E.J. Dominance of *Lactobacillus acidophilus* in the facultative jejunal *Lactobacillus* microbiota of fistulated beagles. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, n. 19, p. 7156-7159, 2012.

TESHIMA, E. Aspectos terapêuticos de probióticos, prebióticos e simbióticos. In: **FERREIRA, C.L.L.F. Prebióticos e probióticos: atualização e prospecção. Viçosa-MG: Universidade Federal de Viçosa**, v. 1, pp. 35-60, 2003.

TIZARD, I.R.; JONES, S.W. The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 48, n. 2, p. 307-322, 2018

TURNBAUGH, P.J.; LEY, R.E.; MAHOWALD, M.A.; et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**. v. 444, p. 1027–1031, 2006.

TURNBAUGH, P.J.; RUTH, E.L.; HAMADY, M.; et al. The human microbiome project. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 804, 2007.