

APLICAÇÃO DOS PROBIÓTICOS BRASILEIROS NAS DOENÇAS GASTROINTESTINAIS CANINAS

RESUMO

As enteropatias caninas representam um desafio na rotina clínica veterinária e a possibilidade de modular o bioma intestinal ascende como uma ferramenta terapêutica promissora. A literatura tem se expandindo e colaborado para maior compreensão das relações de simbiose, comensalismo e patogenicidade entre o microbioma intestinal e o hospedeiro, com alguns estudos demonstrando que o microbioma representa um componente relevante na saúde intestinal canina. Os probióticos são microrganismos vivos que ao serem administrados conferem benefício à saúde do hospedeiro pela modulação da microbiota e os produtos por esta gerado. Na medicina veterinária a indicação para uso de probióticos vem crescendo, porém, a dose adequada não está totalmente estabelecida. Assim, o objetivo desse trabalho é rever as evidências científicas em busca das doses benéficas de probióticos já utilizadas a cães com distúrbios gastrointestinais em comparação com a concentração dos probióticos nacionais destinados a esta espécie. Foi realizada busca na plataforma Google Shopping, pelos termos “probiótico” e “cachorro” e os dados de bula dos probióticos encontrados foram confrontados com as evidências científicas de estudos clínicos disponíveis. Dentre os 13 produtos probióticos incluídos, há ao menos três microrganismos distintos em cada. Foram encontrados 20 artigos científicos que testaram probióticos para cães com enteropatia aguda ou crônica. Em seis, o fornecimento de probióticos não apresentou efeito benéfico claro, em cinco as espécies de microrganismos não condiziam com as utilizadas nos produtos probióticos brasileiros e um não deixava claro a dose de microrganismo utilizada. Na comparação da dose utilizada de probióticos nos estudos e a concentração dos produtos disponíveis no Brasil, para equiparação a alguns estudos há necessidade de alta ingestão dos produtos brasileiros. A ampla utilização dos produtos nacionais com objetivo de prevenção ou tratamento de enteropatias caninas não parece estar fortemente amparada.

INTRODUÇÃO

A prevalência de distúrbios gastrointestinais em cães é bastante variável, com taxas de 1,0% a 17,8% (EVANS; LANE; HENDY, 1974; KATHRANI; WERLING; ALLENSPACH, 2011; NEILL et al., 2014; INOUE et al., 2015; MARCHESI; TIMPANO; BUSECHIAN, 2017; WILES et al., 2017). A possibilidade de modular a microbiota intestinal (MI) ascende como ferramenta terapêutica, por meio de antibióticos, dieta, prebióticos, probióticos e transplante fecal (KELLEY et al., 2009; RAMADAN et al., 2014; ROSSI et al., 2014; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016; STROMPFOVÁ; KUBA; LAUKOVÁ, 2017).

Diversos benefícios foram atribuídos à MI saudável e incluem a modulação da angiogênese intestinal, aumento da meia vida das células epiteliais do intestino, fortalecimento das junções celulares, modulação da secreção de citocinas e mucina, influência sobre as populações de linfócitos T, aumento da secreção de anticorpos (especialmente imunoglobulina A), produção de defencinas e liberação de enzimas digestivas que permitem a assimilação de carboidratos complexos no cólon (SAARELA et al., 2000; STAPPENBECK; HOOPER; GORDON, 2002; CANI et al., 2007; COLLADO; GRZEŚKOWIAK; SALMINEN, 2007; EWASCHUK et al., 2007; GUARNER, 2007; AMAR et al., 2011; LAKHAN; KIRCHGESSNER, 2011; MOREIRA et al., 2012; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016). A fermentação promovida pela MI resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como butirato, que fornecem energia para o metabolismo bacteriano e das células epiteliais e promovem adequado desenvolvimento do tecido intestinal (CUMMINGS, 1981; RÉRAT et al., 1987; CUMMINGS; MACFARIANE, 1991).

A MI também é capaz de metabolizar células epiteliais desprezadas e muco endógeno (SUNVOLD et al., 1995; TOPPING; CLIFTON, 2001) e são consideradas fundamentais para a eliminação de patógenos, síntese de vitaminas, absorção de nutrientes e sinalização da insulina, além de promoverem proteção contra o estresse fisiológico (MOENS; VELDHOEN, 2012; HUR; LEE, 2015).

Os probióticos são microrganismos vivos que ao serem administrados conferem benefício à saúde do hospedeiro, com resultados positivos na prevenção ou tratamento de doenças intestinais e doenças sistêmicas de humanos (HOOPER; GORDON, 2001; PEÑA et al., 2005; KUKKONEN; SAVILAHTI; HAAHTELA, 2006; RHODES; WALLACE, 2006; BARBARA et al., 2007; DEV et al., 2008; CANI; DELZENNE, 2009; PREIDIS; VERSALOVIC, 2015) (HILL et al., 2015). A

administração da quantidade adequada dos microrganismos é fundamental para o efeito benéfico dos probióticos (OUWEHAND, 2017).

Na medicina veterinária a indicação para uso de probióticos vem crescendo, porém, a dose adequada não está totalmente estabelecida. Assim, o objetivo desse documento é rever as evidências científicas em busca das doses benéficas de probióticos já utilizadas a cães com distúrbios gastrointestinais em comparação com a concentração dos probióticos nacionais destinados aos cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada busca na plataforma Google Shopping, pelos termos “probiótico” e “cachorro” e os dados de bula dos probióticos encontrados foram confrontados com as evidências científicas de estudos clínicos, disponíveis até o momento. Dos estudos foi obtida a menor dose utilizada que resultou em efeito benéfico nos cães.

Foram excluídos os produtos com bula em língua estrangeira ou que não disponibilizavam informações sobre dose recomendada e concentração dos microrganismos presentes, em unidades formadoras de colônias (UFC). Como o peso corporal influencia pouco na quantidade de bactérias e no perfil da MI de animais saudáveis (não obesos) (SIMPSON et al., 2002), optou-se por comparar as doses de probióticos em UFC/dia e não por kg.

RESULTADOS

Foram encontradas 14 probióticos destinadas a cães e um foi excluído devido indisponibilidade da bula. Os 13 incluídos contém ao menos três microrganismos distintos em cada (tabela 1). Na busca de estudos foram encontrados 20 artigos científicos que testaram probióticos para cães com enteropatia aguda ou crônica. Em seis, o fornecimento de probióticos não apresentou efeito benéfico claro (WESTERMARCK et al., 2005; SIMPSON et al., 2009; BYBEE; SCORZA; LAPPIN, 2011; COÊLHO; COÊLHO; MANCILHA, 2013; SCHMITZ et al., 2015; TORRES-HENDERSON et al., 2017; WHITTEMORE et al., 2019).

Tabela 1 – Concentrações (UFC/g) de cada microrganismo (1–13) presente nos produtos probióticos (A–K) disponíveis no mercado brasileiro e a dose mínima (UFC/cão/dia) que resultou em melhora dos quadros de enteropatias caninas, nos estudos encontrados (a–i).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Global
----- Produtos probióticos (UFC/g de produto) -----														
A	3,3x10 ⁶				3,3x10 ⁶					3,3x10 ⁶				0,9x10 ⁷
B	3,3x10 ⁷	3,3x10 ⁷			3,3x10 ⁷					1,6x10 ⁷	3,3x10 ⁵			1,1x10 ⁸
C	2,0x10 ⁸				3,5x10 ⁸	4,0x10 ⁸	4,0x10 ⁸			2,0x10 ⁸	2,0x10 ⁸			1,7x10 ⁹
D	3,3x10 ⁷	1,6x10 ⁷			3,3x10 ⁷					1,6x10 ⁷	3,3x10 ⁵			9,8x10 ⁷
E	4,0x10 ⁷		3,2x10 ⁷	2,4x10 ⁷	1,6x10 ⁷		3,0x10 ⁸		3,2x10 ⁸	3,2x10 ⁷				7,6x10 ⁸
F	3,1x10 ⁶							4,0x10 ⁶		3,0x10 ⁶				1,0x10 ⁷
G	7,2x10 ⁸									5,6x10 ⁸		3,7x10 ⁷		13x10 ⁸
H	3,3x10 ⁵	1,6x10 ⁵			3,3x10 ⁵					1,6x10 ⁵	3,3x10 ⁵			1,3x10 ⁶
I	6,0x10 ³						6,6x10 ⁴			6,0x10 ³	2,0x10 ⁶	6,6x10 ⁴		2,1x10 ⁶
J	3,3x10 ⁸	1,6x10 ⁸			3,3x10 ⁸					1,6x10 ⁸	3,3x10 ⁶			9,8x10 ⁸
K	1,0x10 ⁸		1,0x10 ⁸							1,0x10 ⁸			1,0x10 ⁸	4,0x10 ⁸
----- Dose mínima de microrganismos que resultou em efeito satisfatório nos estudos (UFC/cão/dia) -----														
a	8,1x10 ⁹						1,7x10 ¹⁰							7,6x10 ¹⁰
b	3,0x10 ⁹													3,0x10 ⁹
c		2,0x10 ⁹												2,0x10 ⁹
d	*	*												2,2x10 ¹¹
e	*	*												4,5x10 ¹¹
f	*	*												1,1x10 ¹¹
g										2,0x10 ⁹				2,0x10 ⁹
h										1,0x10 ⁹				1,0x10 ⁹
i	*	*												1,1x10 ¹¹

Legenda: 1 = *Lactobacillus acidophilus*; 2 = *Lactobacillus plantarum*; 3 = *Lactobacillus casei*; 4 = *Lactobacillus lactis*; 5 = *Bifidobacterium bifidum*; 6 = *Bacillus cereus*; 7 = *Bacillus subtilis*; 8 = *Bifidobacterium lactis*; 9 = *Bifidobacterium tuyi*; 10 = *Enterococcus faecium*; 11 = *Saccharomyces cerevisiae*; 12 = *Bacillus coagulans*; 13 = *Bifidobacterium longum*; a= Herstad, 2010; b= Pascher, 2008; c= Gómez-Gallego, 2016; d= Ziese, 2018; e= Arslan, 2012; f = Rossi, 2014; g= Rose, 2017; h= Pilla, 2019; i= White, 2017. *estudo utilizou o microrganismo, mas não declarou a concentração.

DISCUSSÃO

Pesquisas clínicas foram realizadas no intuito de avaliar possíveis efeitos benéficos do uso de probióticos nas enteropatias caninas. A *Saccharomyces boulardii* (1g/dia, durante 10 dias) demonstrou prevenir diarreia induzida por lincomicina, quando iniciada concomitantemente a este fármaco em cães. O microrganismo demonstrou ainda, reduzir a duração da diarreia em relação ao grupo controle (AKTAS; BORKU; OZKANLAR, 2007).

Já a *S. boulardii* a cães com doença intestinal inflamatória (DII), na dose de $1,0 \times 10^9$ UFC/dia, resultou em menor índice de atividade clínica da enteropatia crônica canina (CCECAI) e menor frequência de defecação, quando comparado ao grupo controle (D'ANGELO et al., 2018). Apesar dos efeitos benéficos dos dois estudos citados, estes não foram inclusos no comparativo com os probióticos brasileiros pois nenhum produto utiliza a *S. boulardii* em sua composição e o primeiro estudo não deixa clara a dose em UFC.

Em cães com diarreia aguda idiopática, a administração de *Bifidobacterium animalis* AHC7 (2×10^{10} UFC/dia) reduziu o tempo de manifestações clínicas e o número de cães que precisaram receber metronidazol (KELLEY et al., 2009). *B. animalis* AHC7 também foi fornecido a cães com alteração fecal devido à “estresse de canil”. Os que receberam mais de $1,5 \times 10^7$ UFC/dia apresentaram melhor escore fecal, quando comparado ao grupo que recebeu menos de 1000 UFC/dia (KELLEY et al., 2012). Dentre os 13 probióticos, nenhum contém *B. animalis*.

Cães com gastroenterite aguda, tratados com combinação probiótica, apresentaram redução do tempo de recuperação em relação ao grupo controle. Neste estudo os animais receberam, três vezes ao dia, de 2,85 a $8,55 \times 10^9$ UFC de *Pediococcus acidilactici*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* e *Lactobacillus farciminis* com 1,35 a $4,05 \times 10^9$ UFC de *Lactobacillus acidophilus* (HERSTAD et al., 2010). O *L. acidophilus* DSM 13241 também foi objeto de estudo em cães com sensibilidade alimentar inespecífica (caracterizada por fezes amolecidas), que na ingestão de 3×10^9 UFC/dia, durante 12 semanas, resultou na melhora do escore fecal, menor frequência de defecação e menor ocorrência de fezes “inaceitáveis” e “defecações indesejadas” (PASCHER et al., 2008).

A eficiência de um combo de *Lactobacillus fermentum* VET 9A, *Lactobacillus rhamnosus* VET 16A e *Lactobacillus plantarum* VET 14A, sob dose global de $2,0 \times 10^9$ /dia, durante sete dias, foi avaliada em cães com diarreia aguda ou

intermitente. Houve melhora do escore fecal, quando comparado ao grupo que recebeu o placebo (GÓMEZ-GALLEGO et al., 2016). Outro combo de *Lactobacillus*, com dose pouco clara, foi fornecido a cães com enteropatia crônica responsiva a dieta (ERD), com tendência a melhora no perfil inflamatório marcado pela concentração de interleucina e interferon- no intestino (SAUTER et al., 2006).

Já a mistura de *L. plantarum* DSM 24730, *Streptococcus thermophilus* DSM 24731, *Bifidobacterium breve* DSM 24732, *Lactobacillus paracasei* DSM 24733, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734, *L. acidophilus* DSM 24735, *Bifidobacterium longum* 120 DSM 24736 e *Bifidobacterium infantis* DSM 24737 foi fornecida na dose mínima de 225×10^9 UFC/10kg de peso corporal, a cães com diarreia hemorrágica aguda. Foi observada melhora clínica mais rápida (1 dia a menos), além de menor abundância fecal de *Clostridium perfringens* e menor concentração de toxina de *C. perfringens* no grupo tratado com probióticos, em comparação ao placebo (ZIESE et al., 2018).

Dos microrganismos supracitados, apenas *B. subtilis*, *L. acidophilus* e *L. plantarum* e *Bifidobacterium longum* foram encontrados, respectivamente, em três, treze, quatro e um probiótico canino brasileiro (tabela 1). Todavia, notou-se que a dose testada foi superior à recomendada pelos fabricantes dos produtos nacionais. Em cães com parvovirose, ocorreram efeitos benéficos do combo de *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* spp *bulgaricus*, *B. longum*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis* e *Streptococcus salivarius* spp *thermophilus*. A dose global de 450×10^9 UFC/dia, conferiu menor mortalidade, melhora clínica mais rápida, melhor contagem de leucócitos, linfócitos e de escore clínico, quando comparado ao não recebimento (ARSLAN et al., 2012). O mesmo combo probiótico (112 a 225×10^9 UFC/dia/10kg) foi comparado com a terapia mista de metronidazol e prednisona, durante 60 dias, a cães com DII. Ambos os grupos tiveram melhora clínica, que ocorreu mais rapidamente no grupo medicado (ROSSI et al., 2014). Outro grupo de cães com DII foi dividido em tratamento a base de prednisona e dieta hipoalergênica com ou sem o mesmo combo de probióticos sob mesma dose. O grupo que recebeu o probiótico teve maior expressão de proteínas da junção celular, sugerindo melhor homeostase e barreira intestinal (WHITE et al., 2017).

Sobre o combo descrito acima, a concentração individual de cada microrganismo está indisponível nos estudos, o que impede a comparação direta com os produtos nacionais. Os quais não contêm em sua fórmula *L. delbrueckii* spp

bulgaricus, *B. breve*, *B. infantis* e *S. salivarius* spp *thermophilus*. Ao considerar a dose global de bactérias, nota-se que do probiótico nacional com maior concentração global (C, tabela 1), deveria ser fornecido de 64 a 257 gramas do produto/dia para atingir a dose utilizada nos estudos (ARSLAN et al., 2012; ROSSI et al., 2014; ZIESE et al., 2018).

Em estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado com cães introduzidos em canil, houve menor ocorrência de diarreia nos que receberam *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 4b1707 na dose de $2,0 \times 10^9$ UFC/cão/dia (ROSE et al., 2017). Essa cepa também foi fornecida a cães com enteropatia crônica responsiva a dieta (1×10^9 UFC/cão/dia) e resultou em pequeno aumento na variedade de espécies de microrganismos presentes nas fezes dos cães, mas sem outros efeitos benéficos significativos (PILLA et al., 2019). Apesar de todos os probióticos encontrados declararem *Enterococcus faecium*, em sua composição, as doses recomendadas não são equivalentes à dose preconizada no estudo, visto que o produto com maior concentração desta bactéria (G, tabela 1) preconiza a utilização de dose aproximadamente quatro vezes menor que a testada (ROSE et al., 2017).

Esse é o primeiro estudo brasileiro a comparar os produtos disponíveis no mercado com as informações da literatura quanto a efetiva dos probióticos. Esta tarefa é árdua devido a ampla variedade de veículos, inclusão de prebióticos, doses e concentrações de microrganismos nos produtos, bem como as diferentes metodologias usadas nos estudos. Além da quantidade, os efeitos dos probióticos são dependentes da cepa bacteriana (JENSEN; BJØRNVAD, 2019). No estudo em questão viu-se que nenhum dos produtos nacionais possui descrição das cepas, apenas da espécie, o que também dificulta a comparação da literatura com os produtos. Por fim, há a limitação de que as informações contidas nos rótulos podem não expressar a real característica dos produtos (SCOTT WEESE; MARTIN, 2011).

CONCLUSÃO

Os probióticos brasileiros, destinados a cães, no contexto gastroenterologia, apresentam concentração aquém daqueles testados nos estudos. Porém, as evidências científicas atuais, em grande parte, são de difícil interpretação com moderado a alto risco de viés de seleção. Assim, a ampla utilização dos produtos nacionais com objetivo de prevenção ou tratamento de enteropatias caninas não parece estar fortemente amparada.

REFERÊNCIAS

- AKTAS, M. S.; BORKU, M. K.; OZKANLAR, Y. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* as a probiotic in dogs with lincomycin induced diarrhoea. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, v. 51, n. 3, p. 365–369, 2007.
- AMAR, J. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. **EMBO Molecular Medicine**, v. 3, n. 9, p. 559–572, 2011.
- ARSLAN, H. H. et al. Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. **Revue de Medecine Veterinaire**, v. 163, n. 2, p. 55–59, 2012.
- BARBARA, G. et al. Almost All Irritable Bowel Syndromes Are Post-Infectious and Respond to Probiotics : Controversial Issues. **Digestive Diseases**, v. 25, p. 245–248, 2007.
- BYBEE, S. N.; SCORZA, A. V.; LAPPIN, M. R. Effect of the probiotic *Enterococcus faecium* SF68 on presence of diarrhea in cats and dogs housed in an animal shelter. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 856–860, 2011.
- CANI, P. D. et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. **Diabetologia**, v. 50, n. 11, p. 2374–2383, 2007.
- CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 13, p. 1546–1558, 2009.
- COÊLHO, M. D. G.; COÊLHO, F. A. D. S.; MANCILHA, I. M. I. De. Probiotic therapy: A promising strategy for the control of canine hookworm. **Journal of Parasitology Research**, v. 2013, 2013.
- COLLADO, M. C.; GRZEŚKOWIAK, Ł.; SALMINEN, S. Probiotic strains and their combination inhibit in vitro adhesion of pathogens to pig intestinal mucosa. **Current Microbiology**, v. 55, n. 3, p. 260–265, 2007.
- CUMMINGS, J. H. Short chain fatty acids in the human colon. **Gut**, v. 22, n. 9, p. 763–779, 1981.
- CUMMINGS, J. H.; MACFARIANE, G. T. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 70, p. 443–459, 1991.
- D'ANGELO, S. et al. Effect of *Saccharomyces boulardii* in dogs with chronic enteropathies: Double-blinded, placebo-controlled study. **Veterinary Record**, v. 182, n. 9, p. 1–8, 2018.
- DEV, S. et al. Full Paper Suppression of Histamine Signaling by Probiotic Lac-B : a Possible Mechanism of Its Anti-allergic Effect. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 107, p. 159–166, 2008.
- EVANS, J. M.; LANE, D. R.; HENDY, P. G. The profile of small animal practice. **Journal of Small Animal Practice**, v. 15, p. 595–607, 1974.

- EWASCHUK, J. et al. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis. **Hepatology**, v. 46, n. 3, p. 841–850, 2007.
- GÓMEZ-GALLEGO, C. et al. A canine-specific probiotic product in treating acute or intermittent diarrhea in dogs: A double-blind placebo-controlled efficacy study. **Veterinary Microbiology**, v. 197, p. 122–128, 2016.
- GUARNER, F. Studies with Inulin-Type Fructans on Intestinal. **J Nutr**, v. 137, n. S, p. 2568S-2571S, 2007.
- HERSTAD, H. K. et al. Effects of a probiotic intervention in acute canine gastroenteritis - A controlled clinical trial. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, n. 1, p. 34–38, 2010.
- HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature**, v. 11, n. August 2014, p. 506–514, 2015.
- HOOPER, L. V.; GORDON, J. I. Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut. **Science**, v. 292, n. May, p. 1115–1119, 2001.
- HUR, K. Y.; LEE, M. S. Gut microbiota and metabolic disorders. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 39, n. 3, p. 198–203, 2015.
- INOUE, M. et al. Breed , gender and age pattern of diagnosis for veterinary care in insured dogs in Japan during fiscal year 2010. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 119, n. 1–2, p. 54–60, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.02.010>>.
- JENSEN, A. P.; BJØRNVAD, C. R. Clinical effect of probiotics in prevention or treatment of gastrointestinal disease in dogs : A systematic review. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 1–16, 2019.
- KATHRANI, A.; WERLING, D.; ALLENSPACH, K. Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. **Veterinary Record**, v. 169, p. 1–4, 2011.
- KELLEY, R. et al. Effects of varying doses of a probiotic supplement fed to healthy dogs undergoing kenneling stress. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 10, n. 3, p. 205–216, 2012.
- KELLEY, R. L. et al. Clinical benefits of probiotic canine-derived Bifidobacterium animalis strain AHC7 in dogs with acute idiopathic diarrhea. **Veterinary Therapeutics**, v. 10, n. 3, p. 121–130, 2009.
- KUKKONEN, K.; SAVILAHTI, E.; HAAHTELA, T. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases : A randomized , double-blind, placebo-controlled trial. **J Allergy Clin Immunol**, v. 119, p. 192–198, 2006.
- LAKHAN, S. E.; KIRCHGESSNER, A. Gut microbiota and sirtuins in obesity-related inflammation and bowel dysfunction. **Journal of Translational Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2011.
- MARCHESI, M. C.; TIMPANO, C. C.; BUSECHIAN, S. The role of diet in managing in amatory bowel disease a ected dogs : a retrospective cohort study on

76 cases. **Veterinaria Italiana**, p. 297–302, 2017.

MOENS, E.; VELDHOFEN, M. Epithelial barrier biology: Good fences make good neighbours. **Immunology**, v. 135, n. 1, p. 1–8, 2012.

MOREIRA, A. P. B. et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 5, p. 801–809, 2012.

NEILL, D. G. O. et al. Prevalence of Disorders Recorded in Dogs Attending Primary-Care Veterinary Practices in England. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. E90501, 2014.

OUWEHAND, A. C. A review of dose-responses of probiotics in human studies. **Beneficial Microbes**, v. 8, n. 2, p. 143–151, 2017.

PASCHER, M. et al. Effects of a probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain on feed tolerance in dogs with non-specific dietary sensitivity. **Archives of Animal Nutrition**, v. 62, n. 2, p. 107–116, 2008.

PEÑA, J. A. et al. Probiotic *Lactobacillus* spp . Diminish Inflammatory Bowel Disease in Interleukin-10-Deficient Mice Probiotic *Lactobacillus* spp . Diminish *Helicobacter hepaticus* -Induced Inflammatory Bowel Disease in Interleukin-10-Deficient Mice. **Infection and Immunity**, v. 73, n. 2, p. 912–920, 2005.

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**, v. 6, 2019.

PREIDIS, G. A.; VERSALOVIC, J. Targeting the Human Microbiome With Antibiotics, Probiotics, and Prebiotics: Gastroenterology Enters the Metagenomics Era. **Gastroenterology**, v. 136, n. 6, p. 2015–2031, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.072>>.

RAMADAN, Z. et al. Fecal microbiota of cats with naturally occurring chronic diarrhea assessed using 16S rRNA Gene 454-pyrosequencing before and after dietary treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 1, p. 59–65, 2014.

RÉRAT, A. et al. Influence of meal frequency on postprandial variations in the production and absorption of volatile fatty acids in the digestive tract of conscious pigs. **Journal of animal science**, v. 64, n. 2, p. 448–456, 1987.

RHODES, D. Y.; WALLACE, M. Post-infectious Irritable Bowel Syndrome. **Currente Gastrointestinal Reports**, v. 8, p. 327–332, 2006.

ROSE, L. et al. Efficacy of a Probiotic-Prebiotic Supplement on Incidence of Diarrhea in a Dog Shelter: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. p. 1–6, 2017.

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**, v. 9, n. 4, 2014.

- SAARELA, M. et al. Probiotic bacteria: Safety, functional and technological properties. **Journal of Biotechnology**, v. 84, n. 3, p. 197–215, 2000.
- SAUTER, S. N. et al. Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 90, n. 7–8, p. 269–277, 2006.
- SCHMITZ, S. et al. A Prospective, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study on the Effect of *Enterococcus faecium* on Clinical Activity and Intestinal Gene Expression in Canine Food-Responsive Chronic Enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 533–543, 2015.
- SCHMITZ, S.; SUCHODOLSKI, J. Review Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence? **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, p. 71–94, 2016.
- SCOTT WEESE, J.; MARTIN, H. Assessment of commercial probiotic bacterial contents and label accuracy. **Canadian Veterinary Journal**, v. 52, n. 1, p. 43–46, 2011.
- SIMPSON, J. M. et al. Characterization of fecal bacterial populations in canines: Effects of age, breed and dietary fiber. **Microbial Ecology**, v. 44, n. 2, p. 186–197, 2002.
- SIMPSON, K. W. et al. Influence of *Enterococcus faecium* SF68 probiotic on giardiasis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 3, p. 476–481, 2009.
- STAPPENBECK, T. S.; HOOPER, L. V.; GORDON, J. I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 24, p. 15451–15455, 2002.
- STROMPFOVÁ, V.; KUBA, I.; LAUKOVÁ, A. Health benefits observed after probiotic *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 application in dogs. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 101, p. 6309–6319, 2017.
- SUNVOLD, G. D. et al. Dietary fiber for dogs: IV. In vitro fermentation of selected fiber sources by dog fecal inoculum and in vivo digestion and metabolism of fiber-supplemented diets. **Journal of animal science**, v. 73, n. 4, p. 1099–1109, 1995.
- TOPPING, D. L.; CLIFTON, P. M. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. v. 81, n. 3, p. 1031–1064, 2001.
- TORRES-HENDERSON, C. et al. Effect of *Enterococcus Faecium* Strain SF68 on Gastrointestinal Signs and Fecal Microbiome in Cats Administered Amoxicillin-Clavulanate. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 32, n. 3, p. 104–108, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2017.11.002>>.
- WESTERMARCK, E. et al. Tylosin-Responsive Chronic Diarrhea in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 2, p. 177–186, 2005.
- 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**, v. 8, n. 5, p. 451–466, 2017. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1334754>>.

WHITTEMORE, J. C. et al. Effects of a synbiotic on the fecal microbiome and metabolomic profiles of healthy research cats administered clindamycin: a randomized, controlled trial. **Gut Microbes**, v. 10, n. 4, p. 521–539, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1560754>>.

WILES, B. M. et al. Large-scale survey to estimate the prevalence of disorders for 192 Kennel Club registered breeds. **Canine Genetics and Epidemiology**, v. 4, n. 8, p. 1–18, 2017.

ZIESE, A. et al. Effect of probiotic treatment on the clinical course , intestinal microbiome , and toxigenic *Clostridium perfringens* in dogs with acute hemorrhagic diarrhea. **PLoS ONE**, v. 7, p. 1–16, 2018.