CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE

LUÍSA GONÇALVES PASSETTO

UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES COMO FATORES DE PREDIÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE ENTEROPATIAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS CANINAS – REVISÃO DE LITERATURA

BRASÍLIA
2022

LUÍSA GONÇALVES PASSETTO

UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES COMO FATORES DE PREDIÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE ENTEROPATIAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS CANINAS – REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada à Banca Examinadora da Faculdade de Ciências da Educação e Saúde para obtenção de grau de bacharel em Medicina Veterinária. Orientador: Prof. Msc. Lucas Edel Donato

BRASÍLIA
2022

LUÍSA GONÇALVES PASSETTO

UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES COMO FATORES DE PREDIÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE ENTEROPATIAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS CANINAS - REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada à Banca Examinadora da Faculdade de Ciências da Educação e Saúde para obtenção de grau de bacharel em Medicina Veterinária.

Brasília, _____ de _____ de 2022

Banca examinadora:

_____

Prof. Msc. Lucas Edel Donato

Orientador

_____

Prof. Msc. George Magno Sousa Rego

Examinador

_____

Túlio Vinícius Arruda Silva

Examinador

Dedico este trabalho aos meus pais, André e Tereza, e à minha irmã, Caroline, que estiveram presentes em todas as etapas da minha vida, e que significativamente contribuíram para a minha formação pessoal e acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por permitir trilhar este caminho com tanta sabedoria, força e saúde.

Aos meus pais, Tereza e André, meus maiores exemplos, que nunca mediram esforços para que meus sonhos pudessem ser concretizados. A minha irmã e alma gêmea, Caroline, por todo amor e parceria do mundo.

As minhas duas avós, Dayse e Ana Jarina, minhas estrelas, que nos deixaram antes de prestigiar esse momento, mas sempre torceram por cada conquista.

Ao meu companheiro de vida, Eduardo, pelos incentivos, apoios e torcida ao longo do processo.

A todos os meus amados anjos de quatro patas, que compartilharam esse amor tão lindo e me fizeram entender a minha vocação.

Agradeço aos meus amigos e parceiros de profissão, Poliana e Jonas, que estiveram presentes durante toda essa caminhada.

Ao professor orientador Lucas, pela atenção e confiança depositada em mim. E a todos os professores, por todo conhecimento e incentivo.

Aos meus pacientes, que me mostraram, todos os dias, que eu sempre estive no lugar certo.

A medicina veterinária me escolheu, porque o ato de cuidar sempre foi a minha maior dádiva.

“A compaixão para com os animais é das mais nobres virtudes da natureza humana”.

Charles Darwin

RESUMO

As enteropatias inflamatórias crônicas em cães são caracterizadas por um grupo de distúrbios gastrointestinais persistentes ou recorrentes, que duram mais de três semanas. Os principais sinais clínicos são diarreias, vômitos, perda de peso progressiva, dores abdominais. A etiologia permanece incerta, mas acredita-se que uma predisposição genética associada a fatores ambientais, dietéticos, composição da microbiota intestinal, podem induzir uma resposta anormal. O diagnóstico é complexo e requer uma investigação para descartar outras patologias com semelhanças nos sinais clínicos. Atualmente, a associação dos sinais clínicos e a avaliação histopatológica é considerada a melhor escolha para o diagnóstico, mas possui muitos fatores que dificultam o processo. Os biomarcadores são ferramentas não invasivas, úteis para avaliação da funcionalidade gastrointestinal, identificando a doença, a progressão da inflamação da mucosa e a resposta ao tratamento. O objetivo deste trabalho é fornecer uma visão dos biomarcadores considerados relevantes. Os biomarcadores citados nesse trabalho podem ser sorológicos, amostras fecais e avaliação da composição da microbiota. Em particular, calprotectina e calgranulina C, possuem grandes potenciais na prática clínica em animais acometidos. No entanto, um único biomarcador não é capaz de avaliar a progressão da doença, resposta aos tratamentos e melhoras clínicas. Portanto, seria benéfico associar todas essas ferramentas para uma melhor previsão. Mais estudos são necessários para melhor determinar o curso e diagnóstico de cães com enteropatias inflamatórias crônicas.

Palavras-chave: biomarcadores; enteropatias crônicas, doença inflamatória intestinal canina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 8
2. OBJETIVO GERAL 9
3. METODOLOGIA 9
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 9
4.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO TRATO DIGESTIVO EM CÃES 9
4.2 ETIOPATOGENIA 11
4.3 DESAFIOS DOS DIAGNÓSTICOS ATUAIS 13
4.5 BIOMARCADORES DE PREDIÇÃO PARA DIAGNÓSTICO 14
4.5.1 Biomarcadores sorológicos 15
4.5.2 Biomarcadores fecais 16
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 18
REFERÊNCIAS 19

1. INTRODUÇÃO

As enteropatias inflamatórias crônicas em cães são um grupo de desordens inflamatórias crônicas e persistentes, com duração superior a três semanas, com evidência histológica de inflamação da mucosa intestinal (HEILMANN et al., 2018).

Suas etiologias e mecanismos ainda são parcialmente incertos, mas os mais discutidos e aceitos são possíveis diminuições e perdas da tolerância imunitária na mucosa intestinal, juntamente com uma excessiva estimulação do sistema imune local. Estes mecanismos podem ser desencadeados pela associação a alimentação, predisposição genética, defeitos na composição e integridade da mucosa (GEREMIA et al., 2014).

O nome principal dado para esse grupo de doenças gastrointestinal de natureza cíclica de remissão-recaída é enteropatia inflamatória crônica. Pode ainda ser classificado em diferentes formas, de acordo com a capacidade de resposta clínica a diferentes intervenções terapêuticas, enteropatia responsiva a alimentos, enteropatia responsiva a antibióticos, corticosteroides ou enteropatia responsiva a imunossupressores (HEILMANN et al., 2018).

Cães com inflamações intestinais crônicas apresentam diferentes quadros clínicos, variando de acordo com a gravidade da inflamação. Os sinais clínicos são caracterizados por diarreias, hiporexia, dor abdominal, vômitos, perda de peso progressiva (HEILMANN; STEINER, 2018).

Algumas raças de cães têm sido relatadas como predispostas para o desenvolvimento dessas inflamações, como Pastor Alemão, Shar-pei, Rottweiler, Basenji e Shiba (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2015), Border Collie, Boxer, Buldogue Francês (DANDRIEUX, 2016).

As enteropatias crônicas designam enfermidades que cursam com o desenvolvendo de desordens na digestão e absorção. A histopatologia permite a avaliação do próprio infiltrado inflamatório intestinal e podem apresentar uma infiltração de células inflamatórias que pode ser dividido em plasmocítico, neutrofílico, eosinofílico e linfocítico (ALSHAWAQFEH et al., 2017). No entanto, esses diferentes tipos de inflamações não diferenciam as várias formas das enteropatias crônicas.

Portanto, até o momento, trata-se de um problema com um tratamento de tentativa e erro, possuindo um diagnóstico complexo, excluindo outras possíveis causas, que também afetam o trato gastrointestinal dos cães. Dessa forma, é necessário incluir todo um histórico do paciente, achados físicos, exames clínicos e laboratoriais, diagnósticos por imagem, exames histopatológicos (WDOWIAK; RYCHLIK; KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA, 2013).

Considerando a importância e a complexidade do entendimento das enteropatias inflamatórias crônicas no paciente canino e a dificuldade com os diagnósticos diferenciais, o presente trabalho busca realizar uma revisão da atual literatura sobre o tema, com ênfase nos principais biomarcadores para auxiliar no diagnóstico dessa patologia, a fim de um maior entendimento da enfermidade na espécie.

2. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura do tipo narrativa sobre a utilização de biomarcadores como fatores de predição no diagnóstico das enteropatias inflamatórias crônicas caninas.

3. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão do tipo narrativa que aborda os biomarcadores biológicos que podem influenciar na predição do diagnóstico de enteropatia inflamatória crônica canina.

As bases de busca utilizadas para esta revisão foram Biblioteca Virtual da Saúde, como PubMed, Scielo e livros acadêmicos.

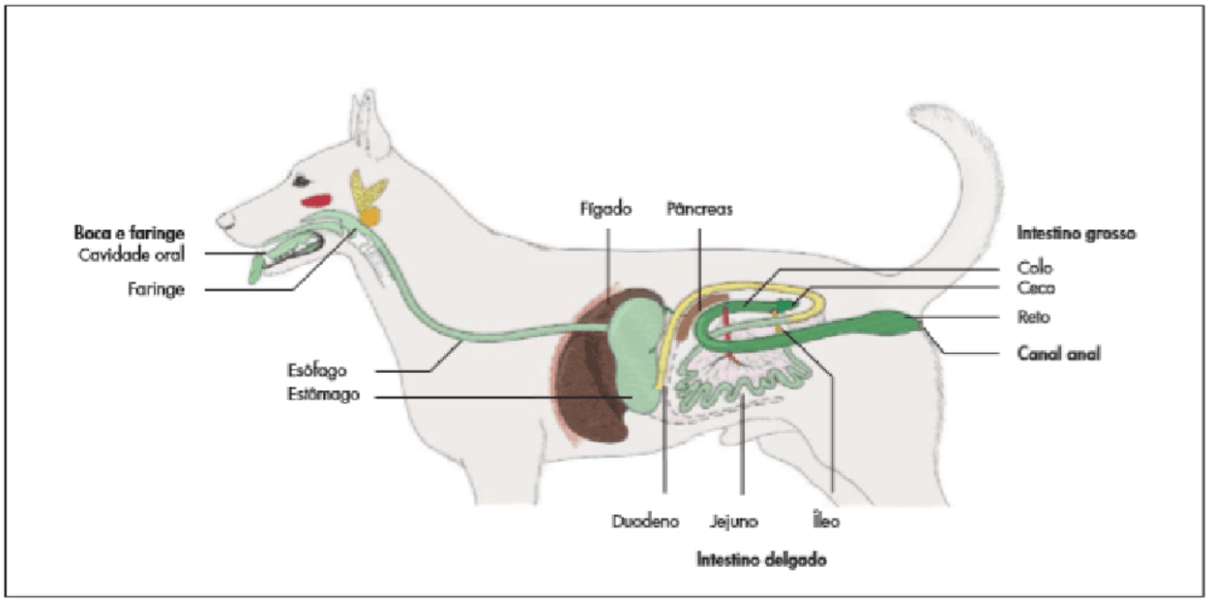
Para estratégia de pesquisa foram elencadas as seguintes palavras-chaves: biomarcadores; enteropatias crônicas, doença inflamatória intestinal canina. Apenas artigos em português e inglês foram considerados. Além do idioma, a busca de textos disponíveis na íntegra e a presença das palavras-chaves no título ou resumo.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO TRATO DIGESTIVO EM CÃES

O sistema digestório dos cães tem a função de receber o alimento e quebrá-lo, aproveitando o máximo dos nutrientes ofertado nesse alimento. Conforme Figura 1, é um sistema importante e completo, composto pela cavidade oral, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado (formado pelo duodeno, jejuno e íleo) e intestino grosso (ceco, cólon e reto) (KLEIN, 2014).

Figura 1 - Representação esquemática do trato gastrointestinal do cão.



Fonte**:** KÖNIG; LIEBICH, 2004.

Pode-se afirmar que a digestão é iniciada na boca com o auxílio dos dentes e de enzimas salivares, a fim da deterioração do alimento. Em diante, o alimento passa pelo esôfago até a chegada no estômago. O estômago é considerado um dos principais órgãos desse sistema. A sua função é o armazenamento temporário do alimento e a quebra física e química em subunidades apropriadas para a absorção. A trituração do alimento é fundamental para ajudar a absorção dos nutrientes nos demais órgãos (KLEIN, 2014).

O alimento parcialmente digerido é encaminhado ao intestino, onde haverá a absorção desses nutrientes através da mucosa intestinal, posteriormente enviados para dentro do sistema vascular e transformando-os em energia para o funcionamento e manutenção de atividades fundamentais do corpo. O epitélio da mucosa intestinal é composto por uma série de microrganismos que compõem a microbiota intestinal (KLEIN, 2014).

A microbiota intestinal é colonizada por diversos tipos de microrganismos e possuem uma grande importância. Esses microrganismos se alimentam dos

componentes dos alimentos não digeridos e das secreções do próprio TGI (trato gastrointestinal). Em situações naturais, encontram-se em equilíbrio e regularizados para que patógenos não se proliferem no intestino. Entretanto, em fatores de estresses, mudanças de dieta, doenças, antibioticoterapias ou alterações desfavoráveis, essas populações tendem a diminuir, dando espaço para proliferação de agentes nocivos, ficando vulneráveis ao surgimento de algumas patologias (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

4.2 ETIOPATOGENIA

Os animais predispostos podem desenvolver inflamações intestinais crônicas como resultado de uma desregulação da imunidade da mucosa. As etiologias permanecem incertas, no entanto, um mecanismo que poderia justificar a inflamação é a perda da tolerância imunológica contra antígenos, havendo uma disfunção da integridade da barreira intestinal, desregulação do tecido linfoide associado ao intestino (GALT) e distúrbios da microbiota (EISSA et al., 2019).

O trato gastrointestinal é um sistema em constante contato ao meio externo, toxinas, bactérias, parasitos e antígenos alimentares. Diante disso, é necessário um sistema pronto para detectar, bloquear e eliminar qualquer antígeno que venha a ter (SANTOS; ALESSI, 2016). Portanto, as células epiteliais intestinais formam uma barreira físico-química a fim de evitar qualquer tipo de inflamação e danos na mucosa (OGAWA et al., 2018).

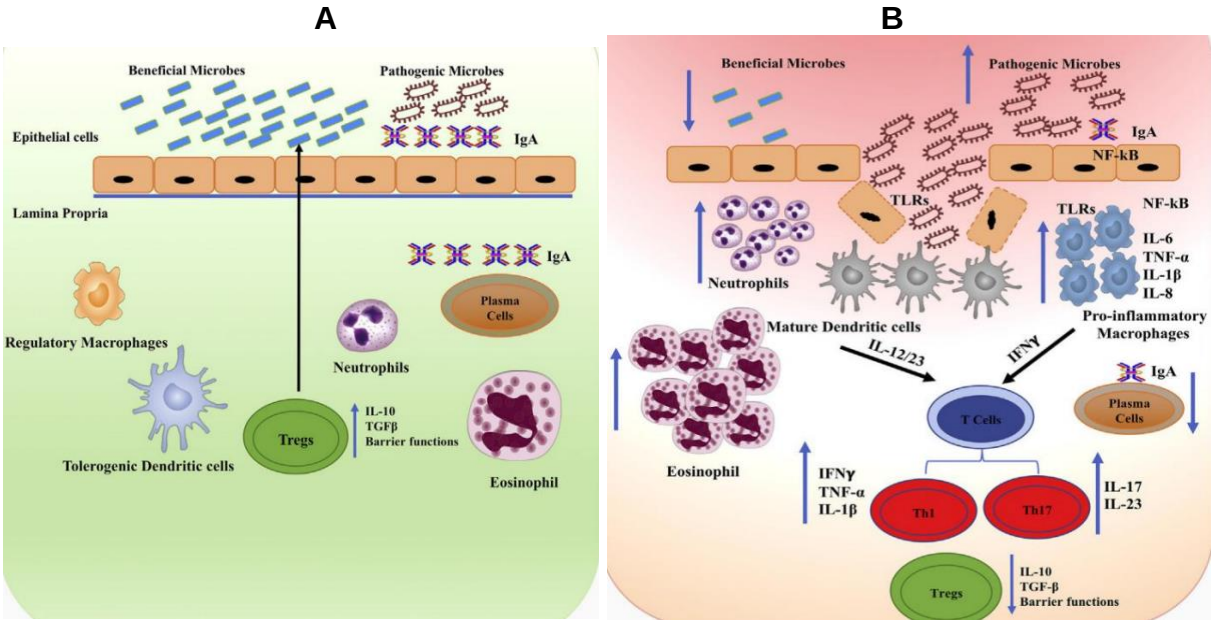
Diante disso, a mucosa intestinal é composta por vilosidades intestinais, revestida por um epitélio cilíndrico simples, de função absortiva (GEREMIA et al., 2014). Além disso, é colonizada por uma grande comunidade microbiana capaz de desenvolver uma proteção, competindo por alimentos, produzindo substâncias com ação antimicrobiana contra o crescimento de bactérias patogênicas (LEE; KWON; CHO, 2018). Possui uma população microbiana, predominantemente, composta pelos filos Firmicutes, Bacteoidetes, Proteobacteria e Actinobacteria (SACOOR; BARROS; MONTEZINHO, 2021).

O tecido linfoide reconhece quais espécies são benéficas para o organismo, promovendo uma resposta de tolerância imunológica. Além disso, muitas células do sistema imune estão localizadas no TGI, sendo chamadas de GALT e MALT (tecido linfoide associado as mucosas), e por pequenos linfonodos, que estão localizados na

mucosa, chamados de Placas de Peyer. O objetivo dessas estruturas é promover tolerância a antígenos ambientais ao mesmo tempo em que possui uma resposta imune protetora contra patógenos (OGAWA et al., 2018).

Conforme Figura 2A, um trato gastrointestinal saudável exerce controle sobre a produção de mediadores pró e anti-inflamatórios, com o intuito de promover interações com microrganismos intestinais benéfico, ajudando na digestibilidade de nutrientes, no reconhecimento e defesa contra patógenos. Em cães com enteropatias crônicas, o equilíbrio da mucosa varia entre a inflamação fisiológica e a patológica, devido a quebra da integridade da barreira e tolerância imunológica, como mostra a Figura 2B. (EISSA et al., 2019). Portanto, a patologia é marcada por um infiltrado inflamatório formado por células imunes (ALSHAWAQFEH et al., 2017).

Figura 2 - 2A – Representação da mucosa intestinal de cães saudáveis e 2B cães com enteropatia intestinal crônica



Fonte: EISSA et al., 2019 - adaptado.

O sistema imunológico da mucosa intestinal é composto por mecanismos de resposta imune inata, resultantes da ação de células epiteliais intestinais, neutrófilos, células dendríticas, macrófagos e eosinófilos. A interação dessas células e seus produtos secretados, leva à formação de uma barreira física repleta de anticorpos, muco e peptídeos antimicrobianos. Além disso, os receptores Toll-like (TLRs) coordenam a produção de quimiocinas e citocinas responsáveis pelo recrutamento e infiltração de células imunes (EISSA et al., 2019).

O tecido linfoide associado a mucosa é composto por altos números de linfócitos B e T e desempenham papéis importantes na imunidade e homeostase

tecidual (GEREMIA et al., 2014). A células TCD4+ (células Th) são subpopulações de linfócitos T classificados com base nas citocinas produzidas: Th1 (IFN-γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), Tregs (IL-10 e fator transformador de crescimento) e Th17 (IL-17 e IL-23). Essa diferenciação das células Th varia de acordo com o tipo de células apresentadoras de antígenos envolvidas no processo, natureza do antígeno e fase da resposta imune (BODEN, LORD, 2017).

A inflamação intestinal pode ser marcada por células Th1/Th2 e tipicamente são associadas a respostas a alérgenos e parasitas. Além disso, as células Th17 são conhecidas por desempenhar um papel significativo no sistema imunológico da mucosa garantindo a homeostase intestinal, garantindo propriedades anti-inflamatórias e reforço na barreira (BODEN, LORD, 2017), devido a sua capacidade de diferenciar-se em Tregs e coexpressar IL-10 (GAGLIANI et al., 2015). As enteropatias crônicas pode ser caracterizada por uma redução de Tregs e baixos níveis de TGF-β, causando uma perda de tolerância imunológica durante a inflamação (MAEDA et al., 2016).

Os linfócitos B são componentes essenciais do sistema imune da mucosa, garantindo a integridade da barreira e modulação da microbiota intestinal. A células B tem a função de secretar IgA, cuja função é impedir a penetração de tecidos por bactérias patogênicas. A enteropatia crônica pode ser caracterizada por uma redução de níveis de IgA na mucosa intestinal e nas fezes, favorecendo o desenvolvimento da doença causada pela invasão bacteriana e penetração nos tecidos (MAEDA et al., 2016).

Uma microbiota normal influencia de forma benéfica as atividades e respostas para antígenos no intestino, realizando a imunoestimulação contra bactérias maléficas e imunoaceitação das bactérias benéficas da própria microbiota. Essa interação entre os microrganismos exerce funções antibacterianas e imunomoduladoras (LEE; KWON; CHO, 2018).

Acredita-se que, nas enteropatias inflamatórias crônicas, a barreira epitelial pode apresentar um mal funcionamento do sistema imunológico no trato digestivo, desencadeando um desequilíbrio entre o epitélio intestinal, a microbiota e as células imunes (GEREMIA et al., 2014).

4.3 DESAFIOS DOS DIAGNÓSTICOS ATUAIS

O diagnóstico de enteropatia crônica requer uma investigação completa, diferenciando outras possíveis doenças com sinais clínicos parecidos. O processo inclui todo o histórico do paciente, exames clínicos, laboratoriais, exames de imagens e exames histopatológicos (SIMPSON; JERGENS, 2011).

Os sinais clínicos resultam da inflamação da mucosa gastrointestinal, gerando dores abdominais, vômitos, diarreia, perda de peso, inapetência (EISSA et al., 2019). Uma das ferramentas para avaliação desses sinais clínicos é pelo índice de atividade clínica de enteropatia crônica canina. O escore conta com seis sinais gastrointestinais diferentes, incluindo atividade do animal, apetite, vômito, consistência e frequência das fezes, perda de peso. Cada variável é pontuada de 0 (normal) a 3 (alteração grave). As pontuações são somadas e o resultado da pontuação classifica a doença como clinicamente insignificante (0-3), leve (4-5), moderada (6-8) ou grave (maior que 9). No entanto, a gravidade dos sinais clínicos é subjetiva, dependendo da interpretação dos responsáveis e dos profissionais (JERGENS et al., 2003).

A avaliação endoscópica da mucosa intestinal e os achados histopatológicos são consideradas padrão de referência para detectar a inflamação intestinal. A classificação da inflamação é definida de acordo com o tipo e intensidade (SIMPSON; JERGENS, 2011). Porém, essas células inflamatórias podem ser encontradas em muitas doenças, além de serem procedimentos caros, invasivos e demorados. Além disso, são influenciados pelas diversas interpretações dos profissionais e pela qualidade da amostra (CASCON et al., 2017).

Em detrimento desta complexidade que envolve o diagnóstico, a World Small Animal Veterinary Association (WSAVA), elaborou uma diretriz de classificação sobre padrões histopatológicos, com o intuito de caracterizar anormalidades morfológicas inflamatórias de cães e gatos. No entanto, mesmo com a padronização, ainda existem diferenças significativas nas interpretações diagnósticas das inflamações da mucosa entre os profissionais (WASHABAU et al., 2010).

Considerando todas essas limitações e dificuldades, há a necessidade de um método simples e menos invasivo para avaliação da inflamação intestinal. Assim, entende-se que a utilização de biomarcadores podem ser úteis para o diagnóstico e manejo das inflamações (COLLINS, 2013).

4.5 BIOMARCADORES DE PREDIÇÃO PARA DIAGNÓSTICO

Um biomarcador pode ser considerado uma característica biológica, molecular, anatômica, bioquímica ou fisiológica e atuam como indicadores de um processo normal ou patogênico, mostrando uma característica física específica produzida no corpo, ligada a uma condição de saúde (STRIMBU; TAVEL, 2010) .

Nas inflamações intestinais crônicas, os biomarcadores podem ser úteis para identificar a presença da inflamação, o local de origem e progressão da doença. Na prática clínica, um único biomarcador não atende as informações de todos os critérios, portanto, recomenda-se que devem ser associados aos achados clínicos (HEILMANN; STEINER, 2018).

4.5.1 Biomarcadores sorológicos

4.5.1.1 Concentrações de cobalamina e folato

A cobalamina (vitamina B12) e o folato (vitamina B9) são vitaminas hidrossolúveis. A maioria dos alimentos que compõem a dieta dos animais domésticos contém esses componentes (COLLINS, 2013). Portanto, uma deficiência dietética é incomum. Algumas raças possuem geneticamente uma deficiência dessas vitaminas, como Border Collie, Beagle, Shar Pei (TORESSON et al., 2016).

Vários fatores podem dificultar a má absorção de cobalamina, entre eles, as enterites crônicas são um exemplo. A inflamação crônica da mucosa ileal pode causar danos aos receptores de cobalamina nos enterócitos. Além dessa má absorção no intestino delgado, o supercrescimento bacteriano pode causar uma diminuição de cobalamina disponível para absorção, pois são altamente consumidas por bactérias intestinais anaeróbicas (TORESSON et al., 2016).

No entanto, concentrações normais (intervalo de referência 234-811ng/L) de cobalamina não excluem um diagnóstico de enteropatia crônica, uma vez que as reservas do paciente podem ser suficientes para manter as concentrações normais, apesar da má absorção (HEILMANN; STEINER, 2018; TORESSON et al., 2016).

Semelhante a cobalamina, as alterações de folato também são prováveis de ocorrer devido à redução de absorção intestinal ou alteração na microbiota. O folato é absorvido na parte proximal do intestino delgado, no duodeno e jejuno. Quando a mucosa está danificada, o folato é inabsorvível, podendo ocorrer uma hipofolatemia,

levando a concentrações abaixo do valor de referência 9,3–24 ng/mL (HEILMANN; STEINER, 2018; TORESSON et al., 2016).

Embora a hipofolatemia e a hipocobalamina possam resultar de má absorção crônica em cães, elas não são específicas para essa condição, outras patologias podem ocasionar diminuição das concentrações. No entanto, a suplementação é importante durante o tratamento. Concentrações normais destes componentes não excluem um diagnóstico de enteropatia crônica (HEILMANN et al., 2018).

4.5.1.2 Proteína C- reativa (PCR)

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda positiva. É produzida no fígado durante períodos de infecção, inflamação ou câncer (HEILMANN et al., 2018).

Algumas pesquisas observaram aumento nas concentrações de PCR em cães com enteropatias crônicas, quando comparados a cães saudáveis (OTONI et al., 2018), além de uma correlação positiva entre as concentrações séricas de PCR com a gravidade clínica, de acordo com o índice de pontuação (JERGENS et al., 2003).

Considerando um indicador sensível a inflamações, o uso do PCR como um biomarcador para inflamações intestinais crônicas deve ser usado com cautela, pois não é específico do trato intestinal, outras patologias também podem causar um aumento de suas concentrações. Embora, seja vantajoso como monitoramento da resposta ao tratamento e melhora da doença. Porém, mais estudos precisam ser realizados para confirmar esses dados (HEILMANN; STEINER, 2018).

4.5.2 Biomarcadores fecais

4.5.2.1 Calprotectina

A calprotectina, é um complexo proteico de moléculas que são expressas em distúrbios inflamatórios. Também estão associadas aos DAMPs (substâncias produzidas e liberadas por células mortas em casos de infecções) (HEILMANN; STEINER, 2018).

A calprotectina é considerada estável nas fezes naturais dos cães, facilitando a coleta de amostras no ambiente domiciliar dos animais. Com isso, um estudo avaliou as concentrações em amostras fecais de cães e revelou um aumento de calprotectina

em cães com diarreia crônica, correlacionando com a gravidade clínica e histopatológica desses animais. Além disso, observaram uma diminuição significativa das concentrações desse biomarcador após o tratamento (OTONI et al., 2018).

Esse biomarcador parece ter potencial para diferenciar os tipos de enteropatias. Ao analisar cães responsivos ao tratamento imunossupressor, as concentrações estavam mais altas. Além da associação do aumento das concentrações de calprotectina, com PCR sérica e o índice de pontuação clínica (HEILMANN et al., 2018).

A calprotectina tem sido considerada de grande potencial para ser utilizado no monitoramento da inflamação, pois é específico para o trato gastrointestinal (HEILMANN et al., 2018).

4.5.2.2 Calgranulina C

É um biomarcador sensível e específico para distúrbios inflamatórios localizados, como a inflamação no TGI e pode ser detectado em amostras fecais. Semelhante a calprotectina, também tem um papel significativo nas respostas imunes inflamatórias (HEILMANN et al., 2014).

Concentrações mais altas de calgranulina C foram detectadas em cães com enteropatias crônicas. Demonstraram uma correlação significativa entre as altas concentrações fecais e a gravidade clínica, bem como em lesões endoscópicas e histopatológicas (HEILMANN et al., 2014).

A calprotectina tem sido um biomarcador altamente atrativo. A medição em amostras fecais, como um teste não invasivo, é relatada como vantajosa para monitorar a inflamação intestinal (HANIFEH et al., 2018).

4.5.2.3 Avaliação da microbiota intestinal

A microbiota intestinal desempenha um papel complexo e essencial na saúde gastrointestinal, principalmente na digestão, absorção e no sistema imunológico. Em um equilíbrio ambiental, a microbiota compete contra patógenos (OMORI et al., 2017).

Acredita-se que um desequilíbrio nas populações de bactérias contribua para uma ativação inadequada de respostas imunes e o aparecimento de doenças envolvendo o TGI (OMORI et al., 2017).

Estudos recentes mostraram que mudanças na composição da microbiota intestinal foram relatadas em cães com enterites crônicas, havendo uma diminuição dos filos Firmicutes e Bacteroidetes. (EISSA et al., 2019). Além de observações no aumento das populações de *bacteroides* em cães após o tratamento (KALENYAK et al., 2018).

Recentemente, desenvolveram um método para avaliar alterações na microbiota em amostras fecais. O índice de disbiose consiste em um painel quantitativo de reação em cadeira da polimerase a fim de avaliar grupos bacterianos que normalmente são alterados em casos de enterites crônicas, como *Escherichia coli, Fusobacterium, Streptococcus, Clostridium hiranonis.* Essa ferramenta pode ser útil como biomarcador na avaliação da microbiota após o tratamento (ALSHAWAQFEH et al., 2017). Portanto, é um teste realizado apenas nos Estados Unidos, dificultando o uso (DUARTE, 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As enteropatias inflamatórias crônicas compreendem como distúrbios gastrointestinais idiopáticos com natureza cíclica crônica-recaída. É pouco diagnosticada na prática clínica, possivelmente pelas dificuldades no processo de diagnóstico. O monitoramento e diagnóstico da doença dependem dos parâmetros clínicos, laboratoriais, endoscópicos e histológicos. Porém, esses métodos têm várias limitações e dificuldades que os tornam mais complexos e difíceis.

Os biomarcadores aparecem como ferramentas menos invasivas que podem apresentar grandes vantagens. Com base na literatura utilizada, a calprotectina fecal e a calgranulina C apontam um grande potencial nos diagnósticos de inflamação intestinal, quando correlacionados com a gravidade clínica e histopatológica. No entanto, um único biomarcador não é capaz de avaliar a progressão da doença, resposta aos tratamentos e melhoras clínicas. Portanto, seria benéfico associar todas essas ferramentas para uma melhor previsão. Além de que mais estudos são necessários para determinar melhor o curso e diagnóstico de cães com doenças inflamatórias intestinais crônicas.

REFERÊNCIAS

ALSHAWAQFEH, M. K. et al. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. **FEMS microbiology ecology**, v. 93, n. 11, p. fix136, 2017.

BODEN, E. K.; LORD, J. D. CD4 T Cells in IBD: crossing the line? **Digestive diseases and sciences**, v. 62, n. 9, p. 2208-2210, 2017.

CASCON, C. M. et al. Avaliação clínica, endoscópica e histopatológica de cães com doença inflamatória intestinal1. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 37, n. 11, p. 1287–1291, 1 nov. 2017.

COLLINS, M. T. et al. Canine inflammatory bowel disease: current and prospective biomarkers for diagnosis and management. **Compend Contin Educ Vet**, v. 35, n. 3, p. E5, 2013.

DANDRIEUX, J. R. S. Inflammatory bowel disease *versus* chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? **Journal of Small Animal Practice**, v. 57, n. 11, p. 589–599, nov. 2016.

DUARTE, R. Disbiose Intestinal Canina: diagnóstico e tratamento. **Revista PremieRvet**, n. 3, p. 1-8, 2020.

EISSA, N. et al. Mucosal immunity and gut microbiota in dogs with chronic enteropathy. **Research in veterinary science**, v. 122, p. 156–164, fev. 2019.

GAGLIANI, N. et al. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. **Nature**, v. 523, n. 7559, p. 221-225, 2015.

GEREMIA, A. et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmunity reviews**, v. 13, n. 1, p. 3–10, jan. 2014.

HANIFEH, M. et al. S100A12 concentrations and myeloperoxidase activities are increased in the intestinal mucosa of dogs with chronic enteropathies. **BMC veterinary research**, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2018

HEILMANN, R. M. et al. Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 158, n. 3-4, p. 156-166, 2014.

HEILMANN, R. M. et al. Association of fecal calprotectin concentrations with disease severity, response to treatment, and other biomarkers in dogs with chronic inflammatory enteropathies. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 2, p. 679–692, mar. 2018.

HEILMANN, R. M.; STEINER, J. M. Clinical utility of currently available biomarkers in inflammatory enteropathies of dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 5, p. 1495–1508, set. 2018.

JERGENS, A. E. et al. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 17, n. 3, p. 291–297, 2003.

JERICÓ, M. M; KOGIKA. M.M; NETO, J.P. A. **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

KALENYAK, K. et al. Comparison of the intestinal mucosal microbiota in dogs diagnosed with idiopathic inflammatory bowel disease and dogs with food-responsive diarrhea before and after treatment. **FEMS microbiology ecology**, v. 94, n. 2, p. fix173, 2018.

KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de Fisiologia Veterinária.** 5. ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

KONIG, HE; LIEBICH, HG; MAIERL, J. **Livro texto e atlas colorido de Anatomia Veterinária de Mamíferos Domésticos**. Ed, v. 6, pág. 23-27, 2004.

LEE, S. H.; KWON, J. E.; CHO, M.-L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Intestinal research**, v. 16, n. 1, p. 26–42, jan. 2018.

MAEDA, S. et al. Changes in Foxp3-positive regulatory T cell number in the intestine of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease and intestinal lymphoma. **Veterinary pathology**, v. 53, n. 1, p. 102-112, 2016.

OMORI, M. et al. Fecal microbiome in dogs with inflammatory bowel disease and intestinal lymphoma. **Journal of Veterinary Medical Science**, p. 17-0045, 2017.

OTONI, C. C. et al. Serologic and fecal markers to predict response to induction therapy in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 3, p. 999-1008, 2018.

OGAWA, M. et al. Effect of interleukin-1β on occludin mRNA expression in the duodenal and colonic mucosa of dogs with inflammatory bowel disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 3, p. 1019-1025, 2018.

PASSOS, M. DO C. F.; MORAES-FILHO, J. P. **Microbiota intestinal nas doenças digestivas**. **Arquivos de Gastroenterologia** IBEPEGE - Inst. Bras. Estudos Pesquisas Gastroent. 1 jul. 2017.

SACOOR, C.; BARROS, L. M.; MONTEZINHO, L. What are the potential biomarkers that should be considered in diagnosing and managing canine chronic inflammatory enteropathies? **Open veterinary journal**, v. 10, n. 4, p. 412–430, 2021.

SANTOS, R.L; ALESSI, A.C. **Patologia Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

SIMPSON, K. W.; JERGENS, A. E. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 41, n. 2, p. 381–98, mar. 2011.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are biomarkers? **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 5, n. 6, p. 463–6, nov. 2010.

TORESSON, L. et al. Oral cobalamin supplementation in dogs with chronic enteropathies and hypocobalaminemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 101-107, 2016.

WASHABAU, R. J. et al. Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 10–26, jan. 2010.

WDOWIAK, M.; RYCHLIK, A.; KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA, A. Biomarkers in canine inflammatory bowel disease diagnostics. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 16, n. 3, p. 601–609, 2013.