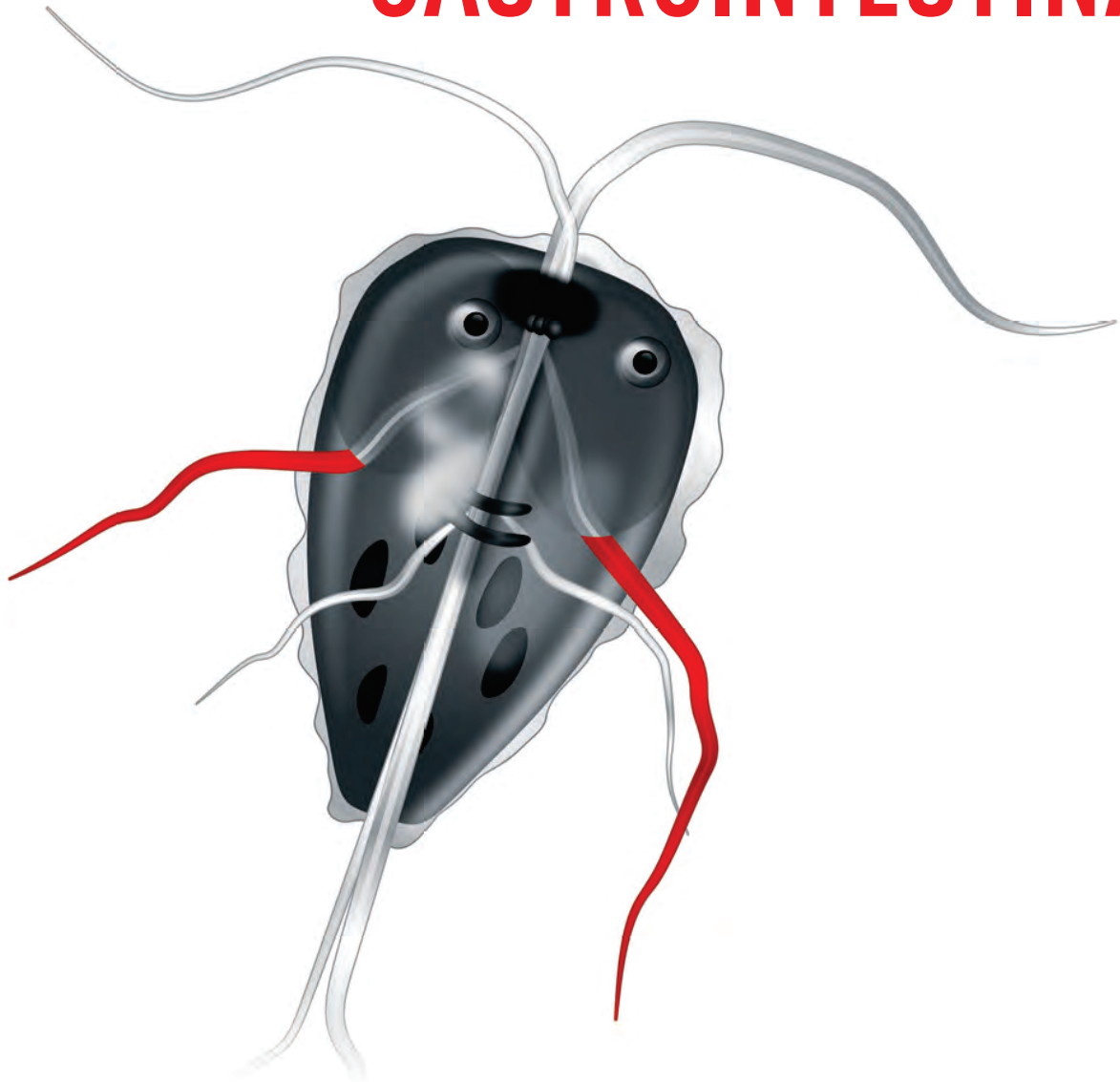


veterinary/ **focus** #33.1

A revista internacional do médico-veterinário de animais de companhia

TÓPICOS

GASTROINTESTINAIS



Insuficiência pancreática exócrina felina – Tratamento de constipação em gatos – O eixo enterorrenal felino: uma reflexão – Enteropatia perdedora de proteínas em cães: uma atualização – Infecção por giardíase em cães – Hipoadrenocorticismo atípico canino – Transplante de microbiota fecal para distúrbios gastrointestinais


ROYAL CANIN®

JUNTE-SE A NÓS, ON-LINE



<http://vetfocus.royalcanin.com>

veterinary focus #33.1

Origem do papel: Austriche
Taxa de fibra reciclável: 0%
Certificação: 100% PEFC
Ptot de Eutrofização: 0,056 kg/tonelada



Optamos por trabalhar com uma impressora com a etiqueta imprimé Vert e utilizar papel com certificação PEFC proveniente de florestas geridas de forma sustentável.

Comitê editorial

- Andrée-Anne Blanchet BSc., MSc., DVM, Especialista em Comunicações Científicas, Royal Canin, Canadá
- Penny Chao, DVM, MSc., Gerente de Comunicações Científicas, Royal Canin, Taiwan
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Gerente Sênior de Assuntos Corporativos, Royal Canin, Estados Unidos
- María Elena Fernández, DVM, Espanha
- Ana Gandolfo, DVM, Gerente de Comunicações Científicas, Royal Canin, Argentina
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Gerente de Assuntos Científicos, Royal Canin, França
- Anita Pachatz, DVM, Gerente de Comunicações Científicas, Royal Canin, Áustria
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutricionista Certificada em Algoritmos Aumentados, Royal Canin, Estados Unidos
- Henri Poncelet, DVM, Gerente de Comunicações Científicas, Royal Canin, França
- Alice Savarese, DVM, PhD, Especialista em Comunicações Científicas, Royal Canin, Itália
- Paul Slon, BSc., DVM, Especialista em Comunicações e Assuntos Científicos, Royal Canin, Israel

Supervisão de tradução

- Andrea Bauer-Bania, DVM (alemão)
- Irma Villanueva, DVM, PhD (espanhol)
- Sergey Perevozchikov, DVM, PhD (russo)
- Priscila Rizelo, DVM (português brasileiro)

Editora representante: Buena Media Plus

Chairman: Julien Kouchner;
CEO: Bernardo Gallitelli
11-15, quai De Dion-Bouton 92800 Puteaux, France

Fone: +33 (0) 1 76 21 91 78

Editor-chefe: Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Secretário de redação

- Laurent Cathalan (laurent.cathalan@ihealth.fr)

Arte

• Pierre Ménard
Impresso na União Europeia
ISSN 2430-7874

Depósito legal: março de 2023

Capa: Sandrine Fontègne

Retratos dos autores: Manuel Fontègne

A *Veterinary Focus* é publicada em português brasileiro, chinês, inglês, francês, alemão, italiano, coreano, polonês, russo e espanhol
Encontre as edições mais recentes em: <http://vetfocus.royalcanin.com> e www.ivis.org.

Os acordos de concessão de licença para os agentes terapêuticos destinados ao uso em espécies de

pequenos animais variam muito em nível mundial. Na ausência de uma licença específica, deve-se considerar a publicação de um aviso de advertência apropriado antes da administração de tais fármacos.

A revista *Veterinary Focus* está totalmente protegida por direitos autorais. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, copiada ou transmitida em qualquer formato ou por qualquer meio (incluindo gráfico, eletrônico ou mecânico), sem o consentimento dos editores por escrito. © Royal Canin SAS 2023. Os nomes comerciais (marcas registradas) não foram identificados de forma específica. No entanto, a omissão de tais informações não significa a ausência de registro nem a permissão de uso deliberado por qualquer pessoa.

Os editores não assumem qualquer responsabilidade por informações fornecidas sobre doses e métodos de aplicação. Detalhes desse tipo devem ser averiguados quanto à sua exatidão por cada usuário através da consulta de literatura científica especializada. Embora os tradutores tenham feito todos os esforços para garantir a precisão de suas traduções, esses profissionais não se responsabilizam pela veracidade dos artigos originais e, portanto, não serão aceitas queixas de alegada negligência profissional. As opiniões expressas pelos autores ou colaboradores não refletem necessariamente as opiniões dos editores, redatores ou consultores editoriais.

Artigos, ideias e sugestões de tópicos e autores são bem-vindos e, nesse caso, devem ser encaminhados para o editor. A revista *Veterinary Focus* está totalmente protegida por direitos autorais. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, copiada ou transmitida em qualquer formato ou por qualquer meio (incluindo gráfico, eletrônico ou mecânico), sem o consentimento dos editores por escrito. © Royal Canin SAS 2023. Os nomes comerciais (marcas registradas) não foram identificados de forma específica. No entanto, a omissão de tais informações não significa a ausência de registro nem a permissão de uso deliberado por qualquer pessoa. Os editores não assumem qualquer responsabilidade por informações fornecidas sobre doses e métodos de aplicação. Detalhes desse tipo devem ser averiguados quanto à sua exatidão por cada usuário através da consulta de literatura científica especializada. Embora os tradutores tenham feito todos os esforços para garantir a precisão de suas traduções, esses profissionais não se responsabilizam pela veracidade dos artigos originais e, portanto, não serão aceitas queixas de alegada negligência profissional. As opiniões expressas pelos autores ou colaboradores não refletem necessariamente as opiniões da editora, do conselho editorial nem da redação.

O QUE VAI VOLTA

“Uma obra do divino, [ele] recebe todos os nutrientes e submete o alimento à sua primeira elaboração, sem a qual esse alimento seria inútil e sem nenhum proveito para o animal.” – Galeno, século II a.C.

A citação acima, provavelmente do mais proeminente médico da antiguidade, refere-se ao estômago e parece combinar fato e ficção; não há dúvida de que, sem as ações do estômago, qualquer ingestão nutricional seria inútil, mas reconhecê-lo como uma criação sagrada (e aparentemente isolada de todas as outras partes do corpo) pode parecer um tanto fantasioso. No entanto, Galeno considerava o estômago como um ser animado: ele podia sentir seu próprio vazio (e gerar uma sensação de fome), fragmentar o alimento e, então, separar e utilizar de forma criteriosa os nutrientes da dieta. Mas a ideia dele de que o estômago era de concepção divina foi descartada à medida que o conhecimento crescia, e os anatomistas medievais formavam uma visão mais prosaica. Eles reconheciam a importância da digestão e concordavam que, se a função gastrointestinal estivesse comprometida, todas as outras funções corporais poderiam ser afetadas, mas agora o estômago era visto de uma forma mais passiva; tais anatomistas, na verdade, sugeriram que ele fosse o menos espiritual dos órgãos do corpo, possivelmente devido a seus produtos esteticamente desagradáveis. Assim, a percepção mudou da noção de que o estômago era uma entidade ativa, quase inteligente, para a ideia de que ele — e de fato todo o trato gastrointestinal — era uma parte natural, mas de má reputação do corpo.

Entretanto, assim como muitas ideias são agarradas com entusiasmo no início e, depois, descartadas antes de se tornarem populares novamente, o conceito do estômago como um objeto animado praticamente voltou. Alguns especialistas médicos agora se referem ao órgão como nosso “segundo cérebro” — e certamente existem fortes ligações neurais, hormonais e imunomediadas entre os dois; emoções como agitação ou nervosismo podem revirar o estômago, e distúrbios intestinais podem provocar ansiedade e estresse mentais.

Esta edição da *Veterinary Focus* pode ser vista como uma

extrapolação dessa visão, demonstrando que muitas condições gastrointestinais podem ter outros efeitos, muito além de seus limites anatômicos. Ao contrário de Galeno, não ofereceremos nenhuma percepção divina, mas esperamos que os artigos nas páginas a seguir lhes façam pensar e refletir.



Ewan McNEILL
Editor-chefe

Nesta edição da *Veterinary Focus*

Insuficiência pancreática exócrina felina p.02

Panagiotis G. Xenoulis

Tratamento de constipação em gatos p.08

Jonathan A. Lidbury

O eixo enterorrenal felino: uma reflexão p.14

Stacie C. Summers e Jessica M. Quimby

Enteropatia perdedora de proteínas em cães: uma atualização p.21

Sara A. Jablonski

Infecção por giardíase em cães p.28

Paulo A. M. Overgaauw e Rolf R. Nijssse

Hipoadrenocorticism atípico canino p.35

Romy M. Heilmann

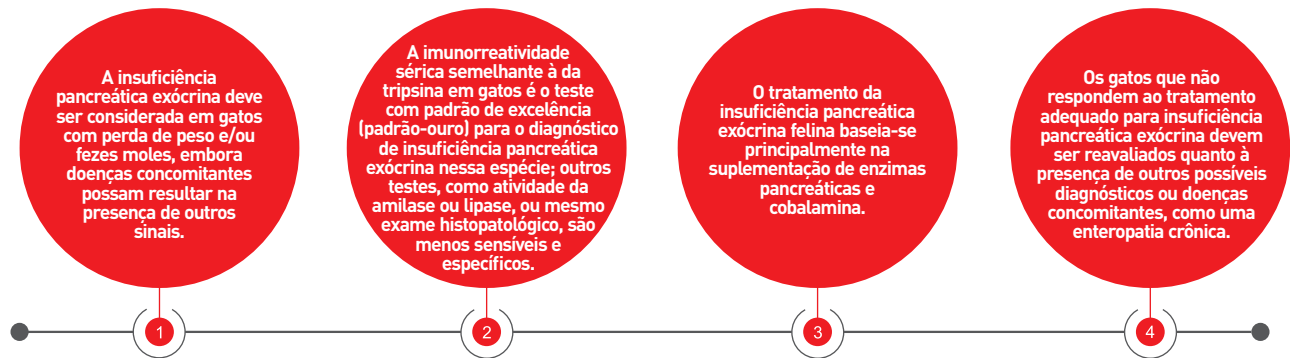
Transplante de microbiota fecal para distúrbios gastrointestinais p.43

Linda Toresson

INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA FELINA

A insuficiência pancreática exócrina felina é mais comum do que geralmente se imagina. Este artigo oferece dicas para um diagnóstico e tratamento bem-sucedidos da doença.

PONTOS-CHAVE



Introdução

A insuficiência pancreática exócrina resulta da produção insuficiente de enzimas pelas células acinares do pâncreas, levando a má digestão, má-absorção e subsequentes sinais clínicos, como perda de peso e diarreia. Embora a insuficiência pancreática exócrina tenha sido considerada rara no gato, atualmente se admite que muitos casos escaparam do diagnóstico no passado em função da falta de testes diagnósticos sensíveis e específicos, bem como devido à baixa conscientização da doença e sua coexistência com outras condições gastrointestinais (GI) que causam sinais clínicos semelhantes. Até pouco tempo, a literatura especializada sobre insuficiência-pancreática exócrina felina era escassa, consistindo em relatos de casos confirmados ou suspeitos em 10 gatos publicados entre 1975 e 2009 (1-9), bem como duas pequenas séries de casos que juntos englobavam um total de 36 gatos afetados (10,11). Mais recentemente, foi publicado um grande estudo retrospectivo que avaliou 150 gatos com insuficiência pancreática exócrina (12) e, em 2021, um pequeno estudo retrospectivo multicêntrico descreveu os achados ultrassonográficos e clinicopatológicos em 22 gatos com essa doença (13).

Epidemiologia

A verdadeira prevalência da insuficiência pancreática exócrina felina é desconhecida e, (conforme observado anteriormente), a condição é tradicionalmente considerada rara no gato, com apenas alguns relatos de casos publicados. Todavia, desde a introdução do teste de imunorreatividade semelhante à da tripsina felina em 1995 (14), um número consideravelmente maior de casos foi diagnosticado. Em um estudo recente, foi feita uma busca no banco de dados do Laboratório Gastrointestinal da Texas A&M University durante um período de aproximadamente 2 anos (2008-2010), e 1.094 de 46.529

amostras de soro (2,4%) de gatos submetidos à mensuração da imunorreatividade semelhante à da tripsina apresentaram níveis compatíveis com um diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina (12). Apesar do fato de que havia um viés na população utilizada neste estudo (uma vez que ele revisou gatos que apresentavam sinais gastrointestinais e, portanto, uma possível suspeita de insuficiência pancreática exócrina), parece que esse tipo de insuficiência se trata de uma condição que não é incomum em gatos. Não se sabe se esses números refletem um verdadeiro aumento na prevalência ou são apenas uma indicação de que agora os clínicos têm maior consciência da doença e métodos mais eficazes para chegar a um diagnóstico. Portanto, embora sua verdadeira prevalência ainda não tenha sido determinada, deve-se suspeitar de insuficiência pancreática exócrina em casos com quadro clínico compatível.

Etiologia e fisiopatologia

Nenhum estudo investigou especificamente as possíveis causas da insuficiência pancreática exócrina felina, embora tradicionalmente um quadro de pancreatite crônica com a consequente destruição gradual e extensa das células acinares quase sempre seja citado como a única etiologia. Esse conceito, no entanto, baseava-se em um pequeno número de relatos de casos (13,15) e, embora ainda se acredite que a pancreatite crônica seja a causa mais comum de insuficiência pancreática exócrina felina, também pode haver outras etiologias. Apesar de ser algo não comprovado, acredita-se que seja necessário um período de tempo prolongado, para que a inflamação crônica cause a destruição quase completa do pâncreas exócrino; entretanto, estudos recentes observaram que gatos jovens podem desenvolver insuficiência pancreática exócrina, tornando a pancreatite crônica uma causa menos provável, especialmente nessa faixa etária (12).



Panagiotis G. Xenoulis

Médico-veterinário, PhD, Faculty of Veterinary Science, University of Thessaly, Karditsa, Grécia

O Dr. Xenoulis se formou na Universidade Aristóteles de Tessalônica em 2003 e, atualmente, é Professor Associado na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Tessália e também Professor Adjunto na Texas A&M University (Universidade A&M do Texas). Ele concluiu duas teses de doutorado (conquistando seus títulos de bacharel e doutor [PhD]) no Laboratório Gastrointestinal da Texas A&M University e, atualmente, está estudando para obter seu diploma no European College of Veterinary and Comparative Nutrition (Colégio Europeu de Nutrição Veterinária e Comparada). Suas pesquisas concentram-se em gastroenterologia (principalmente doenças pancreáticas, microbiota intestinal e enteropatias crônicas), nutrição e hiperlipidemia.

Outras etiologias em potencial da insuficiência pancreática exócrina podem incluir atrofia acinar pancreática (relatada em um pequeno número de casos), infestação por *Eurytrema procyonis* (um trematódeo encontrado em partes dos EUA e, novamente, relatado em um pequeno número de casos), hipoplasia ou aplasia pancreática, e atrofia por compressão atribuída à obstrução do ducto pancreático (1-9,13). Embora a deficiência isolada de lipase pancreática tenha sido recentemente relatada como uma das causas de insuficiência pancreática exócrina em cães (com outras enzimas pancreáticas dentro dos parâmetros de normalidade) (16), ainda não há relatos disso em gatos.

Acredita-se que o pâncreas exócrino tenha uma reserva funcional excepcional e também que os sinais clínicos de insuficiência pancreática exócrina se desenvolvam apenas quando há uma perda de > 90% da capacidade secretora (13). Independentemente da causa, a produção e secreção insuficientes de enzimas pancreáticas no intestino delgado levam à má digestão de nutrientes. A grande quantidade de nutrientes não digeridos no intestino pode gerar diarreia osmótica, enquanto a absorção reduzida de nutrientes causa perda de peso.

Outro ponto de grande importância é a associação fisiopatológica entre a função do pâncreas e a absorção de cobalamina. Uma proteína ligadora de cobalamina, o fator intrínseco, facilita a absorção dessa vitamina no íleo, mas ao contrário dos cães, em que o fator intrínseco também é produzido no estômago, nos gatos ele é formado exclusivamente no pâncreas exócrino. A insuficiência pancreática exócrina, portanto, leva à redução da produção e secreção do fator intrínseco, resultando em uma diminuição da absorção intestinal de cobalamina e, dessa forma, à hipocobalaminemia e deficiência de cobalamina (17).

Nos casos em que a insuficiência pancreática exócrina é o resultado de pancreatite crônica, a destruição da porção endócrina do pâncreas pode levar ao desenvolvimento de diabetes mellitus concomitante. Além disso, muitos gatos com insuficiência pancreática exócrina podem apresentar inflamação pancreática concomitante, enteropatia crônica (tipicamente doença intestinal inflamatória e/ou linfoma gastrointestinal de pequenas células) e/ou hepatopatia.



© Panagiotis G. Xenoulis

Figura 1. Este gato foi diagnosticado com insuficiência pancreática exócrina e doença intestinal inflamatória; apesar do baixo escore de condição corporal (2/9) e das más condições da pelagem, o gato tinha um apetite normal.

sinais clínicos dos gatos afetados são inespecíficos e são os mesmos que aqueles observados em inúmeras outras condições diagnosticadas com maior frequência (por exemplo, hipertireoidismo, enteropatias crônicas, pancreatite, doença renal crônica). A perda de peso é, sem dúvida, o sinal clínico mais comum (**Figura 1**) e esteve presente em mais de 90% dos 150 gatos avaliados em um estudo, sendo o único sinal clínico em 5% dos casos (12). Em 62% dos gatos, ocorreram fezes amolecidas, e 2/3 deles apresentaram diarreia aquosa ocasional (**Figuras 2 e 3**). Isso contrasta com o cão acometido por insuficiência pancreática exócrina típica, em que há relato de fezes amolecidas na maioria dos casos (por exemplo, 95% em um estudo [18]). Outros sinais clínicos incluem más condições da pelagem (50%), polifagia (42%), anorexia (42%), letargia (40%), vômitos (19%), e pelagem oleosa (12). Alguns dos sinais relatados (por exemplo, anorexia, depressão, vômitos) não são típicos de insuficiência pancreática exócrina e provavelmente estão associados a doenças concomitantes (por exemplo, enteropatia crônica, ou inflamação do fígado e/ou pâncreas) do que a insuficiência pancreática exócrina por si só. Há um único relato de um gato com insuficiência pancreática exócrina que desenvolveu acidose D-láctica (presumivelmente devido ao aumento da fermentação intestinal como resultado de proliferação bacteriana), apresentando sinais clínicos de fraqueza, letargia e ataxia (8), mas isso é considerado raro.

Está claro que a apresentação clínica de muitos gatos com insuficiência pancreática exócrina difere da apresentação típica observada em cães, além de ser mais confusa.

Identificação e sinais clínicos

Não existe predisposição racial ou sexual significativa para insuficiência pancreática exócrina (12); a maioria dos gatos acometidos são de meia-idade ou mais idosos, mas a faixa etária relatada é de 3 meses a 19 anos (12). Isso enfatiza o fato de que a insuficiência pancreática exócrina deve ser considerada em gatos de qualquer idade. Os



Figura 2. Fezes do gato da **Figura 1**; observe a aparência amolecida e gordurosa.



Figura 3. Fezes de um gato com insuficiência pancreática exócrina e linfoma gastrointestinal. A queixa principal do tutor era diarreia aquosa.

Os sinais clínicos são mais sutis e menos específicos em gatos, e os sinais de comorbidades são mais comuns. Portanto, deve-se suspeitar de insuficiência pancreática exócrina em casos de perda de peso inexplicável ou anorexia, mesmo nos casos em que não há diarreia ou polifagia, ou quando o quadro de vômito ou depressão é o principal sinal apresentado e a perda de peso pode ser menos perceptível.

Diagnóstico

A princípio, suspeita-se de insuficiência pancreática exócrina com base na apresentação clínica; no entanto, como várias doenças gastrointestinais felinas podem gerar sinais que se sobrepõem aos da insuficiência pancreática exócrina (e, muitas vezes, ocorrem concomitantemente com essa insuficiência), o ideal é que todo gato com doenças ou sinais gastrointestinais crônicos seja submetido a testes quanto à presença de insuficiência pancreática exócrina. Gatos com condições como doença intestinal inflamatória ou linfoma gastrointestinal de pequenas células que não respondem ao tratamento adequado podem ter insuficiência pancreática exócrina concomitante não diagnosticada. Portanto, qualquer gato com diagnóstico de enteropatia crônica ou outro problema gastrointestinal que continue a perder peso ou apresentar fezes amolecidas apesar do

tratamento apropriado deve ter a insuficiência pancreática exócrina incluída na lista de diagnóstico diferencial (**Figura 4**).

Gatos com insuficiência pancreática exócrina costumam apresentar hemograma completo e perfil bioquímico sérico normais ou com alterações inespecíficas, mas outra vez as doenças concomitantes podem resultar em várias anormalidades (por exemplo, anemia, aumento das enzimas hepáticas, hiperglicemia, hipoalbuminemia); todavia, nenhuma dessas alterações é específica para insuficiência pancreática exócrina. As concentrações séricas de cobalamina encontram-se diminuídas na maioria dos gatos com insuficiência pancreática exócrina (80-100%) (12), mas há evidências de que a cobalamina nos tecidos sofre depleção antes que a hipocobalaminemia se desenvolva; por isso, até mesmo os gatos normocobalaminêmicos ainda podem ter deficiência celular de cobalamina (17). Embora seja um achado comum em gatos com insuficiência pancreática exócrina, a hipocobalaminemia não é específica para a condição, pois costuma aparecer em outras condições, como doença intestinal inflamatória, linfoma gastrointestinal, e hipertireoidismo (17).

A insuficiência pancreática exócrina é uma doença funcional que requer um diagnóstico funcional definitivo (13). O teste com padrão de excelência consiste na mensuração da concentração sérica da imunorreatividade semelhante à da tripsina felina (idealmente realizada em uma amostra em jejum); esse teste tem especificidade de 85-100% e, embora a sensibilidade seja desconhecida, ela é considerada alta (10,12,13). Os ensaios de imunorreatividade semelhante à da tripsina são espécie-específicos e, portanto, os testes desenvolvidos e validados para cães ou humanos não são adequados para uso em gatos. O ensaio de imunorreatividade semelhante à da tripsina felina mede os níveis séricos de tripsinogênio produzido pelo pâncreas exócrino, e o único ensaio validado atualmente disponível é fornecido pelo Laboratório Gastrointestinal da Texas A&M University. Na insuficiência pancreática exócrina, em virtude da redução significativa na capacidade funcional do pâncreas exócrino, observam-se concentrações séricas da imunorreatividade semelhante



Figura 4. Qualquer gato com diarreia crônica que não responde ao tratamento inicial deve ter a insuficiência pancreática exócrina incluída na lista de possíveis diagnósticos diferenciais.

à da tripsina felina abaixo do normal; o intervalo de referência é de 12-82 µg/L, e valores ≤ 8 µg/L são considerados diagnósticos para esse tipo de insuficiência. Alguns gatos com sinais gastrointestinais clínicos apresentam concentrações de imunorreatividade semelhante à da tripsina felina na faixa intermediária (8-12 µg/L), e esses casos devem ser testados novamente algumas semanas ou meses depois para verificar se os valores normalizaram ou declinaram para a faixa de diagnóstico da insuficiência pancreática exócrina. Como o tripsinogênio é excretado pelo rim, as concentrações séricas de imunorreatividade semelhante à da tripsina felina podem estar falsamente elevadas em gatos com função renal diminuída (19), o que pode dificultar o diagnóstico. Em gatos azotêmicos em que há suspeita de insuficiência pancreática exócrina, talvez seja necessária a reavaliação das concentrações séricas de imunorreatividade semelhante à da tripsina felina após a melhora da azotemia.

As modalidades de imagem (radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada) não têm utilidade para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, uma vez que esses exames não refletem a capacidade funcional do pâncreas. No entanto, a obtenção de imagens pode ser útil para o diagnóstico ou exclusão de doenças concomitantes ou condições capazes de mimetizar a insuficiência pancreática exócrina. Em um estudo multicêntrico recente, foi demonstrado que a insuficiência pancreática exócrina gera alterações ultrassonográficas mínimas ou inexistentes em gatos, embora o adelgaçamento do parênquima pancreático e a dilatação do ducto pancreático tenham sido observados em alguns casos, o que pode levantar a suspeita da insuficiência em questão (13). Da mesma forma, amostras de histopatologia, ou até mesmo a observação de um pâncreas pequeno ao exame macroscópico, não são indicativas de um diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, novamente porque elas não refletem a capacidade funcional do órgão, embora possa haver suspeita desse tipo de insuficiência com base em achados compatíveis.

●●● Tratamento

○ Terapia de reposição enzimática

Tal como em cães, a base do tratamento em gatos com insuficiência pancreática exócrina é a suplementação de enzimas pancreáticas. Embora existam vários produtos comerciais (extratos secos de pâncreas suíno) disponíveis, nenhum estudo avaliou de forma objetiva a eficácia dos diferentes produtos e preparações em gatos. Em um estudo, nenhuma diferença foi identificada em relação ao produto específico ou ao tipo de enzima pancreática utilizada para o tratamento de insuficiência pancreática exócrina felina e, portanto, todos os produtos podem ser igualmente eficazes (12). Apesar de relatos mais antigos apoiarem o uso de produtos em pó em cães (uma vez que os produtos com revestimento entérico eram considerados menos eficazes), um recente estudo prospectivo controlado por placebo mostrou que os produtos com revestimento entérico podem, na verdade, ser mais eficazes (20). Embora o pâncreas cru de bovinos, suínos ou animais de caça também possa ser usado (13), eles podem conter patógenos potencialmente perigosos,

e a preferência do autor são produtos em pó ou com revestimento entérico.

Independentemente do produto utilizado, as enzimas pancreáticas devem ser administradas a cada refeição. O ideal é que os produtos com revestimento entérico sejam administrados imediatamente após uma refeição, enquanto os produtos em pó devem ser bem misturados aos alimentos; a pré-incubação com alimentos não parece ser necessária. Embora a dosagem seja empírica, é comum o uso inicial de 5 mL (1 colher das de chá) de enzimas em pó por refeição (13), e produtos com revestimento entérico podem ser iniciados a uma dose de 300 mg de pancreatina por dia (divididos em cada refeição); no entanto, é necessário titular a opção selecionada para cada gato, com base na resposta ao tratamento. Espera-se que isso seja rápido, com a resolução das fezes amolecidas observada geralmente na primeira semana. Uma vez que os sinais clínicos tenham desaparecido, deve-se tentar uma redução gradual para a menor dose eficaz.

Caso se faça uso de pâncreas cru, cerca de 50 g por refeição é apropriado como dose inicial, com subsequentes ajustes, conforme a necessidade. Porções de pâncreas cru podem ser mantidas congeladas até o uso por vários meses sem perda de eficácia; todavia, os tutores devem estar cientes de que essa opção pode estar associada a um pequeno risco de transmissão de doenças infecciosas e parasitárias (por exemplo, encefalite espongiiforme bovina, doença de Aujeszky, e parasitas como *Echinococcus* spp.) (13).

Devido à sua capacidade de fragmentar proteínas e gorduras, as enzimas pancreáticas podem causar irritação e úlceras se tiverem contato prolongado com a mucosa oral ou esofágica. Portanto, as enzimas pancreáticas em pó devem ser bem misturadas aos alimentos, enquanto a administração de comprimidos ou cápsulas deve ser seguida de algum consumo de alimentos e água para reduzir o risco de estomatite e esofagite (13).

Suplementação de cobalamina

A suplementação de cobalamina também é de grande importância; foi demonstrado que a suplementação dessa vitamina afeta favoravelmente a resposta ao tratamento tanto em gatos com insuficiência pancreática exócrina como naqueles com enteropatias crônicas — duas condições que muitas vezes coexistem (12,21). A deficiência de cobalamina pode levar à inflamação do intestino e atrofia das vilosidades, além de alterações de várias vias bioquímicas e má-absorção de nutrientes como o folato (17). Em gatos com doença gastrointestinal



“Está claro que a apresentação clínica de muitos gatos com insuficiência pancreática exócrina difere da apresentação típica observada em cães, além de ser mais confusa.”

Panagiotis G. Xenoulis

e hipocobalaminemia grave, a suplementação de cobalamina levou não só a aumentos significativos no peso corporal, mas também à diminuição dos sinais de vômito e diarreia [21]. Em um estudo de 150 gatos com insuficiência pancreática exócrina, a suplementação de cobalamina exerceu um efeito favorável sobre a resposta ao tratamento, mesmo em gatos com concentrações séricas normais de cobalamina [12]. Por fim, a hipocobalaminemia associada a certas doenças gastrointestinais em cães demonstrou ser um fator prognóstico negativo, e a hipocobalaminemia em cães com insuficiência pancreática exócrina está associada a tempos de sobrevivência mais curtos [22,23].

Atualmente, não se conhece a concentração sérica exata de cobalamina que indique uma deficiência celular dessa vitamina e a necessidade de suplementação. Isso é dificultado pelo fato de que os intervalos normais de cobalamina sérica variam muito entre os laboratórios. O uso de marcadores de deficiência de cobalamina — como o ácido metilmalônico sérico (MMA) — é mais útil, mas não está disponível rotineiramente [24].

Embora os gatos com hipocobalaminemia claramente necessitem de suplementação, alguns gatos normocobalaminêmicos com insuficiência pancreática exócrina (sobretudo aqueles no extremo inferior do intervalo de referência) também podem se beneficiar de um suplemento, possivelmente porque apresentam deficiência celular de cobalamina [12,17,24]. Como praticamente todos os gatos com insuficiência pancreática exócrina têm ou são propensos a desenvolver deficiência de cobalamina devido à falta de fator intrínseco, pode ser recomendado que todos os casos recebam um suplemento, independentemente de sua concentração sérica de cobalamina.

Em virtude da falta do fator intrínseco e da consequente redução na absorção de cobalamina pelo trato gastrointestinal, tipicamente se recomenda a suplementação parenteral dessa vitamina [13,17]. Estudos sobre a cinética da suplementação parenteral de cobalamina em gatos com ou sem doença gastrointestinal indicam que a meia-vida sérica da cobalamina é de 5 e 13 dias, respectivamente [25]. Embora haja protocolos de suplementação publicados, a eficácia pode variar, dependendo da doença gastrointestinal subjacente, da frequência de administração e da formulação utilizada [13,17]; além disso, nenhum estudo avaliou especificamente os protocolos de suplementação de cobalamina em gatos com insuficiência pancreática exócrina. Atualmente, o autor recomenda hidroxocobalamina (de preferência) ou cianocobalamina em uma dose total de 250 µg (500 µg para gatos com peso > 5 kg) por gato, administrada por via SC ou IM a cada 2 semanas por 6-8 semanas. Após esse período, a cobalamina é administrada em intervalos mensais, e a cobalamina sérica reavaliada a cada 3 meses; muitos gatos, no caso, necessitarão de suplementação de longo prazo, apesar do tratamento de reposição enzimática para insuficiência pancreática exócrina.

Evidências recentes indicam que a suplementação oral pode ser tão eficaz quanto a administração parenteral para corrigir a deficiência de cobalamina em gatos com doença gastrointestinal; contudo, nenhum estudo avaliou especificamente a eficácia dessa opção em gatos acometidos por insuficiência pancreática exócrina. Por

essa razão, hoje em dia, o autor recomenda a administração parenteral de cobalamina para todos os gatos com insuficiência pancreática exócrina. Se isso não for possível, pode-se administrar a dose de 250 µg de cobalamina por gato (com o uso de uma preparação oral específica de cobalamina ou as mesmas preparações injetáveis de cobalamina descritas acima) diariamente por 2 a 3 meses, com subsequente reavaliação das concentrações séricas dessa vitamina.

Antibióticos e modificação da microbiota intestinal

Em alguns cães, já se utilizaram antibióticos como parte do tratamento de insuficiência pancreática exócrina, supostamente para controlar a disbiose intestinal concomitante; apesar disso, não foi estabelecido nenhum benefício claro para essa prática.

Em um estudo, não foi constatado que o uso de antibióticos influencia a resposta ao tratamento em gatos com insuficiência pancreática exócrina [12] e, como os distúrbios da microbiota na insuficiência pancreática exócrina felina não foram totalmente descritos ou confirmados, o emprego de tais agentes terapêuticos é de benefício desconhecido nesses casos. Considerando o fato de que o estudo citado anteriormente não tenha demonstrado um efeito positivo dos antibióticos na resposta terapêutica, e como esses agentes comprovadamente causam disbiose e resistência antimicrobiana a longo prazo, atualmente o autor não recomenda a utilização de antibióticos para gatos com insuficiência pancreática exócrina.

Nos casos irresponsivos à suplementação de enzimas e cobalamina, há necessidade de investigação diagnóstica adicional, pois esses gatos podem ter doença concomitante do intestino delgado; além disso, é improvável que o uso de antibióticos melhore o desfecho. Se a antibioticoterapia for considerada necessária, pode-se tentar o metronidazol (15 mg/kg a cada 12h VO) ou tilosina (20 mg/kg, a cada 12h VO), mas isso deve ficar reservado como última opção.

Probióticos multicepas em altas doses podem ser capazes de controlar a disbiose intestinal e ser utilizados caso se suspeite disso; novamente, no entanto, não há estudos disponíveis. Por fim, o transplante de microbiota fecal está ganhando espaço como um meio de modificação da microbiota intestinal (e, provavelmente, o mais eficaz), mas não há estudos suficientes em gatos com insuficiência pancreática exócrina. Nos casos em que há suspeita de disbiose intestinal, também pode ser feita uma tentativa de transplante de microbiota fecal.

Recomendações alimentares

Embora nenhum estudo tenha avaliado o efeito de diferentes dietas no desfecho de gatos com insuficiência pancreática exócrina, uma dieta de manutenção de boa qualidade com alto teor de proteína aparentemente seria apropriada na maioria dos casos, a menos que a presença de doenças concomitantes determine o uso de uma dieta clínica específica. Dietas hipoalergênicas ou de eliminação costumam ser utilizadas em gatos com enteropatias crônicas e também parecem apropriadas naqueles com insuficiência pancreática exócrina,

especialmente devido à probabilidade de doença gastrointestinal concomitante. No passado, dietas com baixo teor de gordura eram recomendadas para o manejo da insuficiência pancreática exócrina (sobretudo em cães), mas novamente não existem estudos em gatos.

Outros tratamentos

Alguns clínicos recomendam o uso de algum inibidor da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol ou pantoprazol) concomitantemente com a terapia de reposição de enzimas pancreáticas para reduzir a acidez gástrica e diminuir a inibição enzimática no estômago. Contudo, os benefícios desse tratamento não são conhecidos, e a maioria dos gatos parece responder bem sem essa intervenção. Mesmo assim, talvez valha a pena dar algum inibidor da bomba de prótons a um gato que não tenha respondido bem à reposição de enzimas pancreáticas e à suplementação de cobalamina para ver se as coisas melhoram.

Finalmente, há relatos ocasionais de gatos com insuficiência pancreática exócrina que apresentaram uma coagulopatia responsiva à suplementação de vitamina K (5). Embora seja algo supostamente muito raro, caso se observe algum distúrbio hemorrágico em um gato com insuficiência pancreática exócrina, os parâmetros de coagulação devem ser medidos, e a suplementação de vitamina K iniciada, se pertinente.

adequada costuma ter prognóstico excelente e boa qualidade de vida (12). Apenas 13% dos casos relatados apresentaram uma resposta insatisfatória ao tratamento (12); as razões para isso não são claras. A ausência de resposta ou a resposta parcial ao tratamento pode ser atribuída à falta de administração de cobalamina ou à presença de doenças concomitantes tratadas de maneira inadequada, conforme mencionado anteriormente. Todos os gatos que não respondem ao tratamento apropriado devem ser reavaliados em busca de outros possíveis diagnósticos ou doença concomitante significativa.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A insuficiência pancreática exócrina em gatos é provavelmente mais comum do que se pensava na prática clínica, mas muitas vezes passa despercebida por conta dos sinais clínicos inespecíficos e da disponibilidade limitada de testes apropriados. O ideal é que todos os gatos com enteropatia crônica e, particularmente, aqueles que não respondem ao tratamento inicial, sejam testados quanto à presença de insuficiência pancreática exócrina por meio de mensuração da imunorreatividade sérica semelhante à da tripsina específica para gatos. É provável que os gatos com insuficiência pancreática exócrina não diagnosticada e não tratada como um componente concomitante de outras condições gastrointestinais crônicas tenham uma resposta inadequada ao tratamento, enquanto a maioria dos gatos diagnosticados com insuficiência pancreática exócrina terá uma resposta satisfatória à terapia apropriada.

Prognóstico

No geral, a resposta ao tratamento é considerada boa em 60% dos gatos com insuficiência pancreática exócrina, e a maioria dos casos tratados de forma



REFERÊNCIAS

1. Sheridan V. Pancreatic deficiency in the cat. *Vet. Rec.* 1975;96:229.
2. Anderson WI, Georgi ME, Car BD. Pancreatic atrophy and fibrosis associated with Eurytrema procyonis in a domestic cat. *Vet. Rec.* 1987;120:235-236.
3. Nicholson A, Watson ADJ, Mercer JR. Fat malassimilation in three cats. *Austr. Vet. J.* 1989;66:110-113.
4. Williams DA, Reed SD, Perry LA. Fecal proteolytic activity in clinically normal cats and in a cat with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990;197:210-212.
5. Perry LA, Williams DA, Pidgeon G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency with associated coagulopathy in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1991;27:109-114.
6. Browning T. Exocrine pancreatic insufficiency in a cat. *Austr. Vet. J.* 1998;76:104-106.
7. Root MV, Johnson KH, Allen WT, et al. Diabetes mellitus associated with pancreatic endocrine insufficiency in a kitten. *J. Small Anim. Pract.* 1995;36:416-420.
8. Packer RA, Cohn LA, Wohlstader DR, et al. D-lactic acidosis secondary to exocrine pancreatic insufficiency in a cat. *J. Vet. Intern. Med.* 2005;19:106-110.
9. Watanabe T, Hoshi K, Zhang C, et al. Hyperammonaemia due to cobalamin malabsorption in a cat with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Feline Med. Surg.* 2012;14:942-945.
10. Steiner JM, Williams DA. Serum feline trypsin-like immunoreactivity in cats with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Vet. Intern. Med.* 2000;14:627-629.
11. Thompson KA, Parnell NK, Hohenhaus AE, et al. Feline exocrine pancreatic insufficiency: 16 cases (1992-2007). *J. Feline Med. Surg.* 2009;11(12):935-940.
12. Xenoulis PG, Zoran DL, Fosgate GT, et al. Feline exocrine pancreatic insufficiency: a retrospective study of 150 cases. *J. Vet. Intern. Med.* 2016;30:1790-1797.
13. Auger M, Fazio C, Steiner J, et al. Abdominal ultrasound and clinicopathologic findings in 22 cats with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Vet. Intern. Med.* 2021;35:2652-2661.
14. Steiner JM, Medinger TL, Williams DA. Development and validation of a radioimmunoassay for feline trypsin-like immunoreactivity. *Am. J. Vet. Res.* 1996;57:1417-1420.
15. Williams DA. The Pancreas. In: Strombeck DR, Guilford WG, Center SA, et al (eds.) *Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders; 1996:381-410.
16. Xenoulis PG, Fradkin JM, Rapp SW, et al. Suspected isolated pancreatic lipase deficiency in a dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2007;21:1113-1116.
17. Ruau CG. Cobalamin in companion animals: diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *Vet. J.* 2013;196:145-152.
18. Batchelor DJ, Noble PJM, Cripps PJ, et al. Breed associations for canine exocrine pancreatic insufficiency. *J. Vet. Intern. Med.* 2007;21:207-214.
19. Xenoulis PG, Moraiti K, Finco DR, et al. Serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and feline trypsin-like immunoreactivity in cats with experimentally induced chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2021;35:2821-2827.
20. Mas A, Noble PJ, Cripps PJ, et al. A blinded randomised controlled trial to determine the effect of enteric coating on enzyme treatment for canine exocrine pancreatic insufficiency. *BMC Vet. Res.* 2012;8:127.
21. Ruau CG, Steiner JM, Williams DA. Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypcobalaminemia. *J. Vet. Intern. Med.* 2005;19:155-160.
22. Soetart N, Rochel D, Drut A, et al. Serum cobalamin and folate as prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: An observational cohort study of 299 dogs. *Vet. J.* 2019;243:15-20.
23. Volkman M, Steiner JM, Fosgate GT, et al. Chronic diarrhea in dogs – retrospective study in 136 Cases. *J. Vet. Intern. Med.* 2017;31:1043-1055.
24. Worchunsky P, Toulza O, Rishniw M, et al. The relationship of serum cobalamin to methylmalonic acid concentrations and clinical variables in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2013;27:1056-1063.
25. Simpson KW, Fyfe J, Cornetta A, et al. Subnormal concentrations of serum cobalamin (Vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2001;15:26-32.

TRATAMENTO DE CONSTIPAÇÃO EM GATOS

O gato constipado é uma simples “consulta de 10 minutos”? Muito pelo contrário, diz Jonathan Lidbury, apresentando uma abordagem estruturada e cuidadosa para todos esses casos.

PONTOS-CHAVE



Introdução

Além de ser um problema comumente encontrado na clínica felina, a “constipação” pode levar a morbidade significativa e, inclusive, ser a razão pela qual alguns tutores optam pela eutanásia de seu pet, mas em primeiro lugar é importante usar as definições relevantes corretas (**Quadro 1**) para ajudar na discussão e no tratamento precisos dos casos. Existem muitas causas de constipação em gatos, sendo o megacólon idiopático a mais comum (1) e, portanto, os clínicos precisam ser capazes de identificar a etiologia, a fim de iniciar um plano terapêutico personalizado para o paciente.

Etiopatogênese

As causas da constipação podem ser classificadas de forma mecânica (ver **Quadro 2**), embora tenha em mente que, em qualquer gato, alguns dos mecanismos listados podem contribuir simultaneamente para o problema. Por exemplo, um gato com constipação causada por megacólon idiopático pode parar de comer e beber e, conseqüentemente, ficar desidratado e hipocalêmico, agravando a constipação. Embora existam muitas causas potenciais, uma revisão de casos publicados constatou que 62% dos gatos com constipação tinham megacólon idiopático, 23% sofriam de estenose do canal pélvico, 6% apresentavam lesão de nervo(s) e 5% exibiam deformidade sacral da medula espinal do gato Manx (1). Em um estudo retrospectivo recente, gatos com idade mais avançada, sobrepeso, doença renal crônica e histórico prévio de constipação eram mais propensos a entrar em uma sala de emergência por causa desse estado constipado (2).

Por definição, a etiopatogenia do megacólon idiopático em gatos não é totalmente compreendida. Experimentos ex vivo realizados com o uso de tecido colônico coletado de gatos constipados demonstraram disfunção generalizada do músculo liso do cólon, embora não se saiba se esta foi a causa inicial da constipação ou um efeito secundário (3). Além disso, a avaliação histopatológica do tecido afetado não revelou nenhuma anormalidade da musculatura lisa (longitudinal ou circular) ou do plexo mioentérico.

Quadro 1. Definições (1).

Constipação	Evacuação pouco frequente ou difícil de fezes (no entanto, isso não significa necessariamente que haja uma perda permanente de função)
Obstipação	Constipação intratável que se tornou refratária ao tratamento (associada à perda permanente da função)
Megacólon	Dilatação anormal do cólon
Megacólon dilatado	Desenvolve-se como um estágio final de megacólon idiopático e implica a perda permanente da função colônica e alterações na estrutura
Megacólon hipertrófico	Desenvolve-se como consequência de lesões obstrutivas e pode ser reversível se a obstrução for aliviada a tempo (mas pode evoluir para megacólon dilatado)

Nota: essas distinções têm implicações importantes para o tratamento e prognóstico do paciente.



Jonathan A. Lidbury

Médico-veterinário, PhD., Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA, Texas A&M School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, College Station, TX, EUA

O Dr. Lidbury se formou em medicina veterinária pela Universidade de Glasgow, Escócia, em 2002. Ele fez estágio em Medicina e Cirurgia de Pequenos Animais em um hospital veterinário da Califórnia em 2007 antes de ingressar no Laboratório Gastrointestinal da Texas A&M University como estudante de doutorado e residente em medicina interna de pequenos animais. Atualmente, ele atua como Professor Associado no Departamento de Ciências Clínicas Veterinárias de Pequenos Animais da universidade e ocupa a cadeira Rob e Roxann Bilger em Hepatologia Felina.

Características clínicas

A identificação de gatos constipados é muito variável, pois animais de qualquer sexo e qualquer idade ou raça podem desenvolver esse problema. Em uma revisão de casos publicados, foi relatada uma idade média de 5,8 anos, e 70% dos gatos eram machos (embora esse viés de gênero não tenha sido observado na própria experiência do autor); além disso, as raças comumente relatadas incluíam Gato Doméstico de Pelo Curto (46%), Gato Doméstico de Pelo Longo (15%) e Siamês (12%) (1).

Freqüentemente, observa-se que os gatos afetados fazem várias tentativas malsucedidas de defecar (**Figura 1**) e podem vocalizar ao fazer isso. Às vezes, eles podem eliminar pequenas quantidades de fezes muito firmes, produzir pequenas quantidades de fezes líquidas ou apresentar hematoquezia (1). Os dois últimos cenários podem levar o tutor a acreditar que o principal problema do seu gato é a diarreia. A constipação também deve ser diferenciada de doença do trato urinário inferior, colite e doença dos sacos anais, todos dos quais podem levar a



©Shutterstock

Figura 1. Um gato constipado pode ser visto fazendo visitas repetidas à bandeja sanitária, com tentativas prolongadas de evacuar as fezes.

Quadro 2. Causas de constipação em gatos (1).

Obstrução física (cólon, reto ou ânus)	<ul style="list-style-type: none">• luminal (por exemplo, corpos estranhos)• intramural (por exemplo, massas da parede do cólon)• extraluminal (por exemplo, fraturas pélvicas deslocadas, massas de outros órgãos abdominais)
Disfunção neuromuscular	<ul style="list-style-type: none">• distúrbios do músculo liso colônico (por exemplo, megacólon idiopático)• mielopatias (por exemplo, síndrome da cauda equina, deformidades sacrais da medula espinal [gatos Manx], doença lombossacral)• distúrbios do nervo hipogástrico ou de nervos periféricos (por exemplo, traumatismo, neoplasia, disautonomia)• doenças da submucosa ou no plexo mioentérico (por exemplo, disautonomia)
Doença sistêmica/metabólica	<ul style="list-style-type: none">• desidratação, doença renal crônica, hipocalcemia, hipercalcemia
Endocrinopatia	<ul style="list-style-type: none">• hipotireoidismo (espontâneo ou iatrogênico), hiperparatireoidismo nutricional
Dor ao defecar	<ul style="list-style-type: none">• saculite anal/abscesso dos sacos anais, proctite, feridas por mordeduras, doença articular degenerativa
Causa farmacológica	<ul style="list-style-type: none">• p. ex., opiáceos, antagonistas colinérgicos, diuréticos
Origem ambiental e comportamental	<ul style="list-style-type: none">• bandejas sanitárias sujas, interações sociais, inatividade, hospitalização, mudanças no ambiente

aparente tenesmo e aumento do uso das bandejas sanitárias.

Por outro lado, qualquer um dos sinais acima de constipação pode passar facilmente despercebido em residências com vários gatos; por isso, é importante ter muito cuidado ao definir os problemas do paciente. Com a cronicidade, podem ocorrer vômitos, anorexia ou letargia e, se a constipação fizer parte de um processo patológico multissistêmico (por exemplo, disautonomia), outros sinais sistêmicos podem estar presentes. O tutor também deve ser cuidadosamente questionado a respeito de quaisquer medicamentos/terapias que o gato tenha recebido, pois alguns fármacos podem levar a hipomotilidade colônica, desidratação, ou hipotireoidismo iatrogênico (**Quadro 2**), bem como sobre quaisquer mudanças ambientais ou comportamentais recentes.

De modo geral, é possível fazer a palpação transabdominal de fezes impactadas dentro do cólon de gatos constipados, mas isso pode ser um grande desafio em pacientes gravemente obesos ou inquietos. Os gatos acometidos também podem apresentar sinais de náusea ou desidratação. Um exame neurológico, incluindo palpação da coluna vertebral, e um exame oftalmológico devem ser realizados para determinar se a constipação faz parte de um distúrbio neuromuscular mais disseminado (por exemplo, disautonomia, mielopatia). A realização de um exame retal minucioso sob sedação ou anestesia pode revelar a presença de fezes impactadas, massas retais, corpos estranhos, fraturas pélvicas deslocadas, estenoses retais, ou doença dos sacos anais. Ocasionalmente, os gatos podem desenvolver hérnia perineal como resultado de tenesmo fecal prolongado.

Testes de diagnóstico

É recomendável a obtenção de hemograma completo, perfil bioquímico e urinálise em gatos com constipação recorrente ou grave. Embora esses exames não costumem levar à identificação de uma causa subjacente, eles ocasionalmente podem fazer isso (por exemplo, hipocalcemia, hipercalcemia, desidratação, azotemia renal, ou alterações sugestivas de hipotireoidismo). Se o status de FeLV/FIV do gato ainda não for conhecido, ele deverá ser determinado.

Radiografias abdominais devem ser realizadas em todos os gatos constipados. Essa modalidade de diagnóstico por imagem permite a detecção de fezes impactadas e a avaliação da gravidade da compactação (**Figura 2**). Também se pode observar a presença de obstrução colônica luminal (por exemplo, corpo estranho radiopaco) e extraluminal (por exemplo, estenose do canal pélvico atribuída a alguma fratura deslocada [**Figura 3**]). Além disso, pode haver lesões evidentes da medula espinal (por exemplo, fraturas ou tumores).

Pesquisas demonstraram que a relação entre o diâmetro máximo do cólon e o comprimento do corpo vertebral da L5 pode ajudar a diferenciar os quadros de constipação e megacólon; uma razão $< 1,28$ indica a normalidade do cólon, enquanto um valor $> 1,48$ aponta a presença de megacólon (sensibilidade de 77%, especificidade de 85%) (4). A repetição de radiografias abdominais pós-tratamento também permite que o clínico avalie a resposta do paciente.

Avaliações adicionais poderão ser feitas, conforme a necessidade. O primeiro objetivo diagnóstico do clínico deve ser não só confirmar a existência de constipação, mas também determinar sua cronicidade e gravidade. Isso geralmente pode ser obtido por meio de exame físico e radiografia, conforme descrição prévia. Considerando que o megacólon de origem idiopática e a estenose do canal pélvico respondem por cerca de 85% dos casos (1), não é necessária a realização de testes de diagnóstico exaustivos para a maioria dos gatos constipados; no entanto, é importante não negligenciar uma causa subjacente tratável em determinados pacientes.

As possíveis indicações para testes de diagnóstico adicionais incluem déficits neurológicos (por exemplo, aqueles associados à disautonomia), massas abdominais ou anorretais palpáveis, anormalidades do abdômen/canal pélvico detectadas por meio radiográfico, nanismo desproporcional em gatos jovens (uma condição compatível com hipotireoidismo congênito), ou outros sinais de doença sistêmica. Os exemplos de testes adicionais que às vezes são necessários compreendem (a) provas de função da tireoide (ou seja, T4 total, T4 livre, mensuração do hormônio tireostimulante) se o hipotireoidismo for uma possibilidade, (b) ultrassonografia abdominal na suspeita de massas colônicas murais ou extraluminais, (c) imagens transversais se doença vertebral ou massas intrapélvicas forem uma preocupação, ou (d) colonoscopia para pesquisar lesões inflamatórias, estenoses anorretais, ou divertículos.

Tratamento de pacientes ambulatoriais

Nutrição

A princípio, alguns gatos levemente afetados podem ser

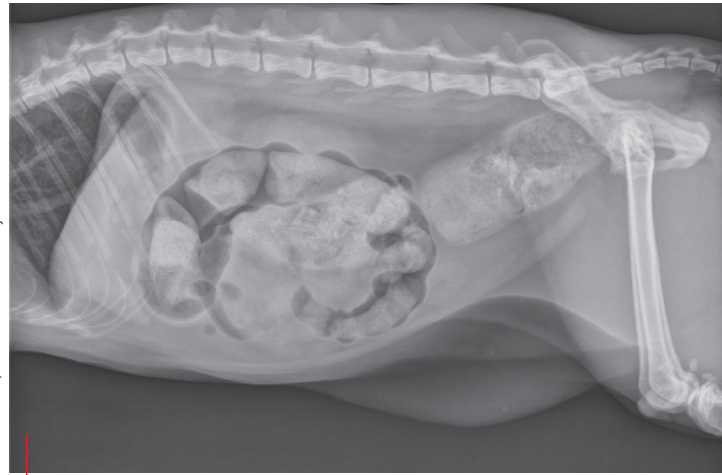


Figura 2. Radiografia abdominal lateral de gato constipado, com o cólon distendido por fezes ressecadas. A relação entre o diâmetro máximo do cólon e o comprimento do corpo vertebral da L5 é de 1,74 ($> 1,48$ indica megacólon).



Figura 3. Radiografia abdominal ventrodorsal de gato constipado com fratura pélvica. Observe grande volume de material fecal opaco com densidade de tecidos moles heterogêneas, presença de gás em todo o cólon, e estreitamento moderado do canal pélvico, com fraturas aparentemente consolidadas do ílio esquerdo e do pecten (direito e esquerdo) do púbis.

tratados em um esquema ambulatorial apenas com modificações na dieta.

A suplementação de fibras é uma estratégia nutricional comumente empregada em gatos constipados; para isso, existem vários tipos de fibras dietéticas e fontes de fibras, cada uma com diferentes benefícios potenciais. A suplementação de fibras mostrou ser benéfica em seres humanos adultos com constipação crônica (5), mas a suplementação com alguns tipos de fibras pode agravar a constipação.

As fibras fermentadas por bactérias colônicas levam ao aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta, incluindo o butirato, que atua como uma fonte de energia para os colonócitos. Os ácidos graxos de cadeia curta também têm propriedades anti-inflamatórias e comprovadamente estimulam contrações longitudinais, mas não circulares, do cólon canino e felino (6,7).

Fibras insolúveis e não fermentáveis são formadoras de volume e potencialmente melhoram a motilidade colônica ao promover a distensão de sua parede, estimulando assim a contração.

Essas fibras têm a desvantagem potencial de reduzir a absorção de nutrientes e o teor de água nas fezes, e este último efeito pode levar a uma piora da impactação fecal, sobretudo em pacientes já desidratados e obstipados ou naqueles com megacólon. O psílio (também conhecido como psyllium), uma fibra solúvel, mas (principalmente) não fermentável, leva à formação de um gel (**Figuras 4 e 5**) que proporciona lubrificação e aumenta a frequência de defecação em seres humanos com constipação idiopática (doses de 10 g/dia e duração > 4 semanas parecem ideais em pacientes humanos) (5).

Em dois ensaios a campo, uma dieta extrusada seca de alta digestibilidade, com suplementação moderada de psílio e disponível no mercado, mostrou-se palatável e permite a suspensão de outros medicamentos em gatos constipados (8). Note que nenhum dos ensaios era controlado e, portanto, não foi confirmado se a melhora observada se devia apenas à dieta. Logo, há necessidade de ensaios clínicos randomizados controlados no futuro.

No entanto, a experiência anedótica (i. e., sem comprovação científica) com essa dieta não só é positiva, mas também constitui a escolha do autor para tratar a constipação em grande parte dos gatos. Outra opção é adicionar casca de psílio sem sabor (aproximadamente 1-2 colheres das de chá/5-10 mL por refeição) ou outras fontes de fibras à dieta existente do gato, mas isso pode afetar a palatabilidade.

Uma estratégia nutricional alternativa é fornecer uma dieta intestinal de alta digestibilidade e com baixo teor de resíduos para reduzir o volume de material que chega ao cólon. Essa estratégia foi sugerida como particularmente benéfica em gatos com doença grave intolerantes a volume fecal extra. As dietas gastrointestinais também são frequentemente suplementadas com fibras fermentáveis.

Para o sucesso do tratamento, é crucial manter uma hidratação adequada. Os gatos devem ter livre acesso à água (filtrada/engarrafada, se necessário) em vasilhas de formatos diferentes ou através de alguma fonte para ajudar a garantir essa hidratação; além disso, o fornecimento de dieta enlatada (em vez de seca) também pode ser útil.

Laxantes

Em gatos mais gravemente acometidos ou naqueles com episódios recorrentes de constipação, muitas vezes é necessária a instituição de terapia médica. Há uma grande variedade de diferentes classes de laxantes disponíveis (ou seja, agentes osmóticos, substâncias formadoras de volume, emolientes [amolcedores] fecais, ou agentes estimulantes da motilidade [procinéticos]). Contudo, o autor restringe o uso de laxantes em gatos aos dois agentes osmóticos discutidos a seguir.

O laxante osmótico polietilenoglicol (PEG) 3350 é hidrofílico e, portanto, liga-se a moléculas de água de modo a diminuir o deslocamento dessas moléculas para fora do cólon, amolecendo e aumentando o seu conteúdo (9). Várias formulações desse agente livre de eletrólitos encontram-se disponíveis sem receita médica em alguns países para o tratamento da constipação em seres humanos.

A metanálise de ensaios clínicos em pacientes humanos



© Jonathan A. Lidbury

Figura 4. Suplemento de casca de psílio moída (i. e., em pó) aromatizado para seres humanos.



© Jonathan A. Lidbury

Figura 5. O psílio em pó absorve água até formar um gel no trato gastrointestinal. Vale ressaltar que os produtos não aromatizados (i. e., sem sabor) são preferidos para uso em gatos. Produtos que contenham xilitol são contraindicados.

adultos e pediátricos sugere que o PEG3350 seja mais eficaz e mais bem tolerado do que a lactulose (10-12); por conta de sua palatabilidade e eficácia, o PEG3350 é o agente de escolha do autor para o tratamento de gatos com constipação.

Em um estudo-piloto sobre PEG3350 em 6 gatos saudáveis, esse laxante demonstrou boa palatabilidade e amolecimento fecal; embora nenhum efeito adverso tenha sido observado, ocorreram pequenos aumentos sem significado clínico no potássio sérico em alguns gatos (13). Portanto, é recomendável a reavaliação dos eletrólitos séricos após o início da terapia.

A lactulose, um dissacarídeo não absorvível, é um agente osmoticamente ativo, embora seja fermentado por bactérias colônicas e possa causar timpanismo ou flatulência em seres humanos. Esse agente parece ser menos palatável para os gatos do que o PEG3350, mas também pode ser eficaz.

O autor recomenda que ambos os produtos sejam iniciados com uma dose baixa e depois titulados até fazer efeito; o PEG3350 pode ser administrado a uma dose inicial de 0,6-1,25 mL (1/8-1/4 colher das de chá) de pó por gato a cada 12 horas (misturado com alimento), enquanto a lactulose pode ser fornecida a uma dose de 0,5 mL (1/10 colher das de chá)/kg a cada 8-12 horas por via oral. São necessários alguns dias para que qualquer um desses agentes exerça seu máximo efeito; por essa razão, o aumento da dose deve ser realizado lentamente. A superdosagem de qualquer um deles pode levar à ocorrência de diarreia, desidratação ou distúrbios eletrolíticos.

Agentes procinéticos

Em alguns gatos, também há necessidade de agentes procinéticos; tais agentes são administrados como tratamento de manutenção, assim que a matéria fecal impactada não estiver mais presente no cólon. Quando disponível, a cisaprida, um agonista dos receptores da serotonina (5-HT₄), é o agente de escolha do autor, utilizado a uma dose de 0,5 mg/kg VO a cada 12 horas. Foi demonstrado que esse fármaco estimula a motilidade no tecido colônico *ex vivo* de gatos com megacólon idiopático (14); segundo relatos anedóticos, a cisaprida parece ser eficaz e bem tolerada por gatos constipados. Todavia, a cisaprida foi retirada do mercado humano após relatos de arritmia cardíaca fatal (*torsades de pointes*) em virtude dos efeitos desse fármaco sobre outros tipos de receptores serotoninérgicos (5-HT) presentes no miocárdio. Embora esse efeito adverso não tenha sido relatado em pacientes felinos, um estudo observou um prolongamento dos intervalos Q-T em gatos submetidos a 60 vezes a dose terapêutica por 7 dias (15). A cisaprida ainda pode ser obtida em farmácias de manipulação veterinárias credenciadas em muitos países.

O tegaserode é outro agonista dos receptores 5-HT₄ que comprovadamente acelera o trânsito intestinal no cólon canino quando administrado por via intravenosa (16), embora seu efeito em gatos não tenha sido descrito na literatura científica especializada. Mais uma vez, esse fármaco também foi retirado do mercado norte-americano em função de preocupações com a segurança cardíaca em seres humanos, mas foi recentemente reintroduzido sob uma rotulagem mais seletiva (17). A prucaloprida é outro agonista mais específico dos receptores 5-HT₄ que demonstrou induzir a defecação em gatos (18), mas seu uso é *off-label*, ou seja, fora da indicação do rótulo. O autor não tem nenhuma experiência pessoal com o uso de tegaserode ou prucaloprida e, portanto, não se sente apto a defender o uso desses agentes. A ranitidina, um agonista dos receptores histaminérgicos H₂, também tem um efeito anticolinesterásico e, em um estudo (relatado na forma de um resumo [*abstract*]), demonstrou induzir a motilidade no tecido colônico felino *ex vivo* (19). Contudo, a eficácia desse agente ainda não foi demonstrada *in vivo*.

Outras estratégias

Sempre que possível, é essencial abordar a causa médica subjacente da constipação (por exemplo, com a suplementação de tiroxina em gatos hipotireóideos). Curiosamente, em um estudo de gatos com fraturas pélvicas, das quais 74% foram tratadas por meio cirúrgico, a constipação foi uma complicação incomum, ocorrendo em apenas 8% dos casos, e o megacólon não se desenvolveu em nenhum gato (19). Assim, a estabilização cirúrgica pode ser considerada em um gato com fratura pélvica e consequente estreitamento dessa região, a fim de evitar o desenvolvimento posterior de megacólon.

Os resultados de um estudo-piloto sugeriram que um mix de probióticos disponível no mercado possa levar à melhora dos sinais e redução da inflamação colônica em gatos com constipação (20); entretanto, além de haver a necessidade de mais pesquisas, não se espera que todos os probióticos tenham o mesmo efeito.

Há uma variedade de enemas felinos/pediátricos e supositórios de volume apropriado disponíveis para uso em gatos (por exemplo, aqueles com sulfossuccinato sódico de dioctila e glicerina, ou docusato de sódio, PEG e glicerina em sua composição). Todavia, o autor normalmente não defende o uso desses enemas ou supositórios no ambiente domiciliar pelos clientes em virtude da carga imposta pela aplicação desse tipo de produto sobre o elo homem-animal.

Por fim, caso se acredite que fatores ambientais ou comportamentais tenham desempenhado um papel no desenvolvimento da constipação, eles também terão de ser abordados e solucionados.

●●● Tratamento de pacientes internados

Os gatos constipados com maior grau de comprometimento necessitam de internação. A desidratação é um fator que contribui para o quadro ou uma complicação em muitos casos e deve ser tratada para um desfecho bem-sucedido. Fluidos intravenosos (inicialmente, empregam-se com frequência soluções cristaloides de reposição balanceadas) podem ser administrados para restaurar/manter a hidratação adequada e ajudar a corrigir quaisquer distúrbios eletrolíticos.

Enemas com água tépida (i. e., morna), soro fisiológico ou solução de Ringer com lactato (5-10 mL/kg) costumam ser bem tolerados e são frequentemente úteis. Se desejável, um lubrificante hidrossolúvel pode ser adicionado a esses itens. Em geral, o enema é administrado através de um cateter de borracha vermelha lubrificado, introduzindo delicadamente esse dispositivo alguns centímetros no cólon, embora isso possa ser difícil em casos de impactação fecal grave. É possível que seja necessário repetir a administração várias vezes com um intervalo apropriado (com frequência a cada 6 a 24 horas).

A administração de enema pode levar ao surgimento de vômitos e à subsequente aspiração do conteúdo intestinal em gatos, mas o risco pode ser minimizado por uma aplicação feita sob anestesia geral com intubação endotraqueal. No entanto, a anestesia geral nem sempre é possível ou benéfica para o gato; nesse caso, é recomendável a administração de vários enemas de pequeno volume, em vez de um único enema de grande volume. O pré-tratamento com o antiemético maropitanto (1 mg/kg IV) é recomendado antes da administração do enema, enquanto o PEG3350 ou a lactulose podem ser dados por via oral concomitantemente a gatos tolerantes a medicamentos orais. Observe que os enemas com fosfato em sua composição são contraindicados em gatos, pois podem levar a hipernatremia, hiperfosfatemia ou hipocalcemia potencialmente fatais.

A extração manual de fezes (inclusive daquelas gravemente impactadas) pode ser evitada na maioria dos gatos por meio da administração de uma solução de PEG3350 (em geral, produtos utilizados para o preparo do cólon antes do exame de endoscopia em pacientes humanos) a uma velocidade lenta constante através de um tubo nasoesofágico permanente.

Um estudo em 9 gatos descreveu o uso de uma velocidade de administração de 6-10 mL/kg/h, com uma dose total média de 80 mL/kg (variação: 40-156 mL/kg) e relatou um tempo médio para uma defecação significativa de 8 horas (variação: 5-24 horas) [21].

É preciso ter cuidado para garantir a colocação adequada do tubo nasoesofágico, incluindo radiografias laterais da região cervical e do tórax; além disso, o gato deve ser monitorado cuidadosamente para evitar aspiração. Também é uma boa prática avaliar periodicamente o estado de hidratação e as concentrações séricas de eletrólitos do gato durante a hospitalização.

Ocasionalmente, a extração digital das fezes é necessária, mas isso só deve ser feito sob anestesia geral com intubação endotraqueal. Primeiro, água tépida (i. e., morna), soro fisiológico, ou solução de Ringer com lactato — outra vez possivelmente misturado com algum lubrificante hidrossolúvel — é administrado sob a forma de enema para reidratar as fezes. Depois de aguardar alguns minutos até que ocorra a reidratação, tenta-se a extração manual utilizando delicadamente um dos dedos para remover as fezes, ao mesmo tempo em que se promove a movimentação de mais fezes no sentido distal em direção ao canal pélvico por meio de palpação abdominal caudal. Esse ciclo é repetido, conforme a necessidade.

O autor não faz uso de fórceps (pinça) de parto ou outros instrumentos durante esse processo. Às vezes, não é possível reverter totalmente a obstipação de um gato na primeira tentativa, e o procedimento precisa ser repetido no dia seguinte; isso é preferível a uma única tentativa prolongada. As possíveis complicações incluem trauma colônico, perfuração colônica, aspiração, e problemas relacionados com a anestesia. Alguns clínicos administram antimicrobianos antes do procedimento (por exemplo, metronidazol) por conta do risco de translocação bacteriana.

Tratamento cirúrgico

Nos gatos em que a causa subjacente não é identificada ou não pode ser tratada da devida forma e que são irresponsivos a tratamento médico rigoroso, a colectomia subtotal pode ser a única opção que lhes resta. Embora um tratamento médico cuidadoso permita que essa cirurgia de grande porte seja evitada em muitos gatos, também é importante não esperar até que os pacientes refratários fiquem gravemente debilitados antes de recomendá-la. O protocolo específico está, no entanto, fora do escopo deste artigo.

Em um estudo retrospectivo recente de 151 gatos submetidos à colectomia subtotal, a remoção da junção ileocólica foi associada a resultados menos favoráveis do que nos casos em que ela foi preservada, mas, independentemente disso, os gatos costumavam apresentar diarreia por alguns meses após a cirurgia. De maneira encorajadora, os autores também constataram que a colectomia subtotal estava associada a longos tempos de sobrevida e a uma alta taxa de satisfação do tutor [22].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A constipação é um problema frequentemente encontrado na clínica de pequenos animais, mas é importante enfatizar que nem sempre é fácil identificar a causa subjacente ou tratar a condição de uma forma bem-sucedida. Os gatos acometidos podem desenvolver morbidade significativa ao longo do tempo, o que pode levar o tutor a solicitar a eutanásia de seu pet; por isso, é vital que o clínico tenha uma atitude proativa. As ferramentas básicas de diagnóstico geralmente identificam se há uma causa primária e, com isso, o clínico pode elaborar um plano terapêutico apropriado para cada animal individualmente.

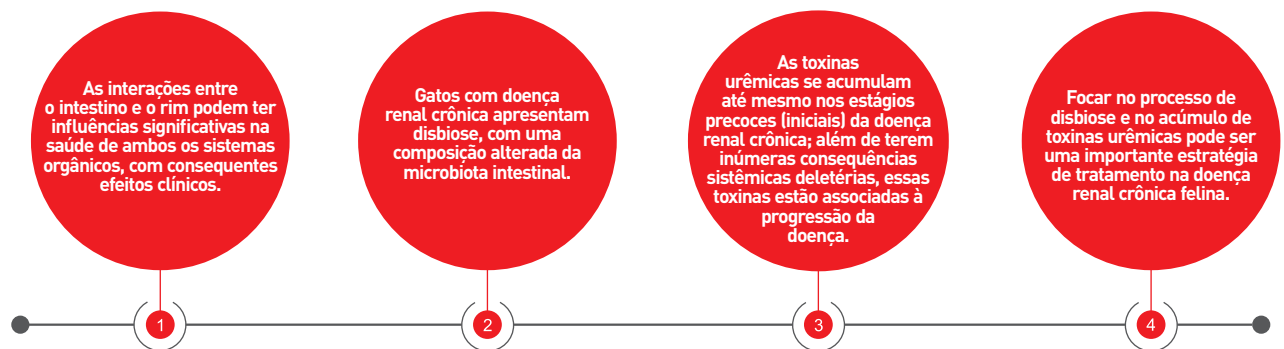
REFERÊNCIAS

1. Washabau RJ, Holt D. Pathogenesis, diagnosis, and therapy of feline idiopathic megacolon. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1999;29:589-603.
2. Benjamin SE, Drobatz KJ. Retrospective evaluation of risk factors and treatment outcome predictors in cats presenting to the emergency room for constipation. *J. Feline Med. Surg.* 2020;22:153-160.
3. Washabau RJ, Stalis IH. Alterations in colonic smooth muscle function in cats with idiopathic megacolon. *Am. J. Vet. Res.* 1996;57:580-587.
4. Trevail T, Gunn-Moore D, Carrera I, et al. Radiographic diameter of the colon in normal and constipated cats and in cats with megacolon. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2011;52:516-520.
5. van der Schoot A, Drysdale C, Whelan K, et al. The effect of fiber supplementation on chronic constipation in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; DOI:10.1093/ajcn/nqac184. Epub ahead of print.
6. McManus CM, Michel KE, Simon DM, et al. Effect of short-chain fatty acids on contraction of smooth muscle in the canine colon. *Am. J. Vet. Res.* 2002;63:295-300.
7. Rondeau MP, Meltzer K, Michel KE, et al. Short chain fatty acids stimulate feline colonic smooth muscle contraction. *J. Feline Med. Surg.* 2003;5:167-173.
8. Freiche V, Houston D, Weese H, et al. Uncontrolled study assessing the impact of a psyllium-enriched extruded dry diet on faecal consistency in cats with constipation. *J. Feline Med. Surg.* 2011;13:903-911.
9. Schiller LR, Emmett M, Santa Ana CA, et al. Osmotic effects of polyethylene glycol. *Gastroenterology* 1988;94:933-941.
10. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010:CD007570.
11. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int. J. Clin. Pract.* 2010;64:944-955.
12. Candy D, Belsey J. Macrogol [polyethylene glycol] laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* 2009;94:156-160.
13. Tam FM, Carr AP, Myers SL. Safety and palatability of polyethylene glycol 3350 as an oral laxative in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2011;13:694-697.
14. Hasler AH, Washabau RJ. Cisapride stimulates contraction of idiopathic megacolon smooth muscle in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 1997;11:313-318.
15. Kii Y, Nakatsuji K, Nose I, et al. Effects of 5-HT4 receptor agonists, cisapride and mosapride citrate on electrocardiogram in anesthetized rats and guinea-pigs and conscious cats. *Pharmacol. Toxicol.* 2001;89:96-103.
16. Nguyen A, Camilleri M, Kost LJ, et al. SDZ HTF 919 stimulates canine colonic motility and transit in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997;280:1270-1276.
17. Sayuk GS, Tack J. Tegaserod: what's old is new again. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2002;20:2175-2184.
18. Rondeau M, Washabau RJ. Prucalopride, a 5-HT4 agonist stimulates canine and feline colonic smooth muscle contraction. *J. Vet. Intern. Med.* 2002;16:157. [abstract]
19. Washabau RJ, Pitts MM, Hasler A. Nizatidine and ranitidine, but not cimetidine, stimulate feline colonic smooth muscle contraction. *J. Vet. Intern. Med.* 1996;19:157. [abstract]
20. Rossi G, Jergens A, Cerquetella M, et al. Effects of a probiotic (SLAB51) on clinical and histologic variables and microbiota of cats with chronic constipation/megacolon: a pilot study. *Benef. Microbes* 2018;9:101-110.
21. Carr AP, Gaunt GM. Constipation resolution with administration of polyethylene-glycol solution in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2010;24:753-754. [abstract]
22. Grossman RM, Sumner JP, Lopez DJ, et al. Evaluation of outcomes following subtotal colectomy for the treatment of idiopathic megacolon in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2021;259:1292-1299.

O EIXO ENTERORRENAL FELINO: UMA REFLEXÃO

Atualmente, há fortes evidências de que não só existem ligações significativas entre o intestino e os rins, mas também que a saúde gastrointestinal pode ser uma consideração importante no tratamento de doenças renais, conforme discutido neste artigo.

PONTOS-CHAVE



Introdução

Um conjunto crescente de pesquisas apoia o conceito de que não só existe uma conexão significativa em várias espécies entre o intestino e o rim (também conhecida como “eixo enterorrenal”) (Figura 1), mas também que ambos os sistemas exercem uma importante influência sobre o outro, com implicações clínicas relevantes e potenciais.

Os gatos com doença renal crônica apresentam disbiose, apoiando a ideia de que o intestino é um alvo terapêutico em potencial para aumentar a longevidade e melhorar as comorbidades. Este artigo faz uma revisão do entendimento atual a respeito do eixo enterorrenal e das estratégias disponíveis aos médicos-veterinários para melhorar potencialmente a saúde da comunidade microbiana intestinal e, assim, reduzir o acúmulo de toxinas urêmicas nocivas derivadas do intestino.

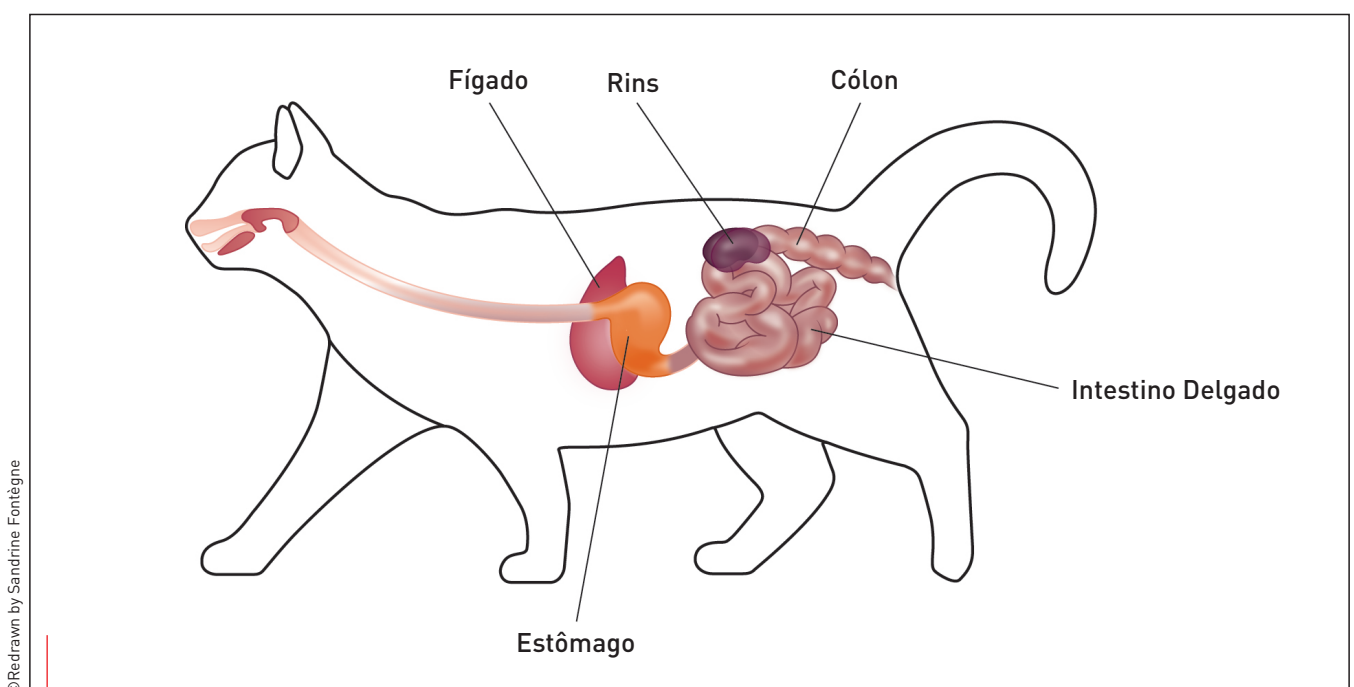


Figura 1. Eixo enterorrenal felino. Além de haver uma conexão significativa entre o intestino e o rim, acredita-se que ambos os sistemas exerçam uma importante influência sobre o outro, com implicações clínicas relevantes e potenciais. Reproduzida por Sandrine Fontégne



Stacie C. Summers

Médica-veterinária, PhD, Dipl. ACVIM, Oregon State University, Corvallis, OR, EUA

A Dr. Summers é certificada em medicina interna de pequenos animais e, atualmente, é professora assistente na Oregon State University (Universidade do Estado de Oregon). Ela se formou em medicina veterinária pela Washington State University (Universidade do Estado de Washington) e fez um estágio rotativo na Wheat Ridge Veterinary Specialists no Colorado. Ela então continuou seus estudos com uma bolsa de pesquisa em doenças infecciosas felinas na Colorado State University (CSU, Universidade do Estado do Colorado) junto ao Center of Companion Animal Studies (Centro de Estudos de Animais de Companhia). Seu trabalho de doutorado foi sobre novas etiologias e o papel do microbioma intestinal em gatos com doença renal crônica, e suas pesquisas atuais se concentram em medicina felina, urologia, e microbioma.



Jessica M. Quimby

Médica-veterinária, PhD, Dipl. ACVIM, Ohio State University, Columbus, OH, EUA

A Dra. Quimby se formou pela University of Wisconsin-Madison (Universidade de Wisconsin-Madison) em 2003 e concluiu o doutorado em doença renal crônica felina na CSU, permanecendo no corpo docente até 2017. Ela é certificada em medicina interna de pequenos animais e, atualmente, é professora associada na Ohio State University (Universidade do Estado de Ohio). Suas áreas de pesquisa atuais incluem fisiopatologia renal, novas estratégias terapêuticas, e farmacologia clínica felina com foco na melhoria dos cuidados de suporte e na qualidade de vida em gatos com doença renal crônica. A Dra. Quimby recebeu o Prêmio da International Renal Interest Society (IRIS, Sociedade Internacional de Interesse Renal) e o Prêmio de Pesquisa da Fundação AVMF/Winn Feline por suas contribuições nas áreas de nefrologia e medicina felina. Em 2021, ela foi selecionada para atuar no conselho da IRIS.

●●○ O microbioma e a disbiose

O microbioma intestinal é definido como o conjunto de microrganismos que consiste principalmente em bactérias. Esses microrganismos residem no trato gastrointestinal e formam um ecossistema que possui interações complexas entre si e com o hospedeiro. Nos gatos, existem milhares de filótipos bacterianos intestinais, totalizando trilhões de células com uma extensa capacidade funcional. Essa ampla gama de microrganismos desempenha um papel importante na manutenção da saúde do hospedeiro por meio de produtos do metabolismo bacteriano e da influência sobre a expressão gênica no intestino.

Uma microbiota bacteriana saudável e a comunicação entre o hospedeiro e os metabólitos bacterianos são vitais para o desenvolvimento e a manutenção de um sistema imunológico saudável, bem como para a assimilação de nutrientes da dieta, a manutenção da barreira intestinal, a síntese de nutrientes (por exemplo, ácidos graxos de cadeia curta, vitamina B12) e a proteção contra patógenos entéricos invasores (1).

A disbiose é definida como um desequilíbrio da comunidade microbiana intestinal, com alteração na composição da microbiota e de suas atividades metabólicas. Em muitas condições, a disbiose não é apenas um marcador de doença, mas também contribui ativamente para o processo patológico (2). A disbiose intestinal foi amplamente documentada em pessoas com doença renal crônica e em modelos laboratoriais; foi demonstrado que a uremia afete de forma negativa o microbioma, alterando a microbiota intestinal de uma comunidade mais uniformemente distribuída e complexa para uma mais simples e dominada por certas famílias bacterianas (2). As razões propostas para a disbiose intestinal em pacientes com doença renal crônica — além do efeito direto da ureia e subsequente aumento da produção de amônia pelas bactérias intestinais —

incluem o uso frequente de antibióticos e quelantes de fosfato e mudanças na dieta, como diminuição da ingestão de fibras (2).

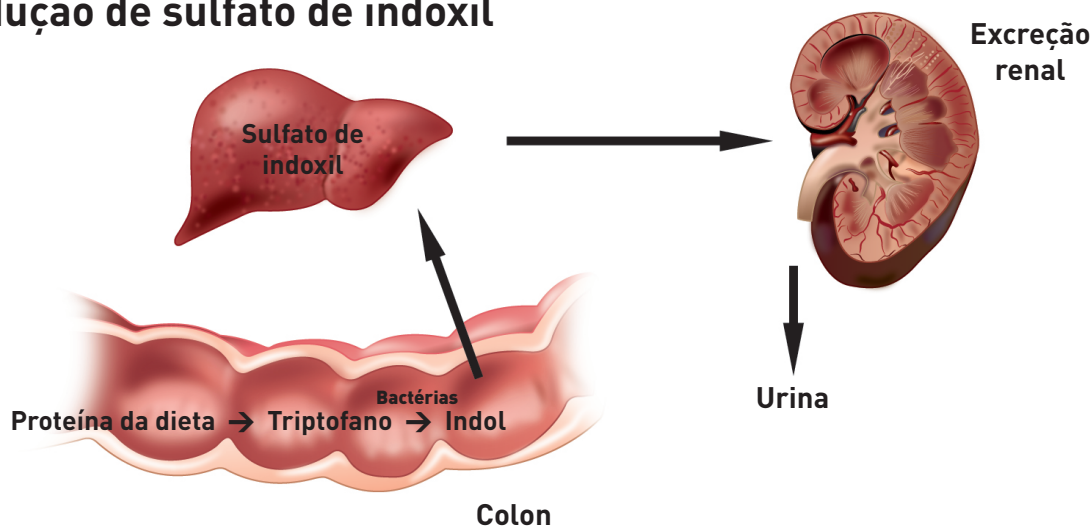
●●● Toxinas urêmicas

O termo *uremia* refere-se ao acúmulo de substâncias no sangue que ocorre como resultado de um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) e às manifestações clínicas resultantes disso. Embora isso geralmente se refira a desequilíbrios em eletrólitos, solutos orgânicos e hormônios, a uremia também se refere a toxinas urêmicas. A creatinina e o nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, sigla em inglês) são as toxinas urêmicas mais conhecidas do ponto de vista clínico, mas, na realidade, são apenas dois de cerca de 146 solutos orgânicos que supostamente são toxinas urêmicas (3).

É importante ressaltar que muitas dessas substâncias não são ativamente reguladas pelo corpo e, portanto, aumentam progressivamente com o declínio da TFG. Mesmo para os pacientes humanos, essas substâncias são particularmente problemáticas, pois algumas toxinas não são passíveis de remoção por hemodiálise (3). As toxinas urêmicas que consistem em produtos residuais do catabolismo proteico pela microbiota colônica (por exemplo, sulfato de indoxil, sulfato de p-cresol) são de particular interesse, pois se acredita que essas toxinas não só tenham efeitos fisiopatológicos negativos, mas também contribuam para a síndrome clínica de uremia.

O indol e o p-cresol, que são precursores de toxinas urêmicas, são produtos do catabolismo proteico que são gerados no cólon via fermentação de proteínas pela microbiota (4,5). Os indóis são derivados do metabolismo do triptofano da dieta pela triptofanase na microbiota intestinal, como *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus vulgaris*, e *Bacteroides* spp. (Figura 2).

Produção de sulfato de indoxil



© Redrawn by Sandrine Fontègne

Figura 2. Produção colônica de indóis, metabolismo hepático em sulfato de indoxil, e subsequente excreção renal. (a) Reproduzida por Sandrine Fontègne

O p-cresol é gerado através da degradação parcial de tirosina e fenilalanina por muitos anaeróbios intestinais obrigatórios ou facultativos, incluindo os gêneros *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Enterobacter*, *Bifidobacterium*, e *Clostridium*. O indol e o p-cresol são absorvidos e depois sulfonados pelo fígado nas toxinas urêmicas ligadas à proteína, o sulfato de indoxil e o sulfato de p-cresol, respectivamente. Essas toxinas são geralmente excretadas pelos rins e, por isso, se acumulam na circulação sistêmica de pacientes com doença renal. A disbiose contribui ainda mais para a produção de toxinas urêmicas derivadas do cólon, iniciando um círculo vicioso (4,5). A má-assimilação de proteínas no intestino delgado que ocorre em pacientes com doença renal crônica aumenta o substrato proteico no lúmen intestinal, o que promove a expansão de bactérias proteolíticas produtoras dos precursores de toxinas urêmicas. A constipação também pode desempenhar um papel em virtude da retenção contínua de material fecal no cólon; pacientes humanos constipados com doença renal crônica têm níveis mais altos de toxinas urêmicas do que aqueles com escores fecais normais (6).

●●● Efeitos deletérios das toxinas urêmicas

Embora o aumento da concentração de uma substância não implique a presença de doença, sabe-se que inúmeras toxinas urêmicas que se acumulam na doença renal crônica têm efeitos deletérios. Por exemplo, o acúmulo de sulfato de indoxil e sulfato de p-cresol em casos de doença renal crônica é associado à indução da produção de radicais livres, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Isso, por sua vez, promove o desenvolvimento de fibrose renal, induzindo ao processo de inflamação, com consequente dano às células tubulares renais e progressão da esclerose glomerular (7). Outros efeitos indesejados das toxinas urêmicas também contribuem para a morbidade e mortalidade; esses efeitos incluem (a) deterioração do sistema neurológico, (b) diminuição da produção de eritropoetina e da renovação (*turnover*) do tecido ósseo,

(c) atrofia muscular acelerada, e (d) aumento do risco de doença cardiovascular (7) (Figura 3).

●●● Ácidos graxos fecais em doença renal crônica

Os metabólitos adicionais da microbiota colônica que podem ser alterados pela disbiose intestinal são os ácidos graxos. Os ácidos graxos de cadeia curta produzidos pela microbiota colônica consistem nos ácidos graxos de cadeia linear (ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico e ácido valérico) e nos ácidos graxos de cadeia ramificada (ácido isovalérico e ácido isobutírico (Figura 4). Os ácidos graxos de cadeia linear não só são os principais produtos finais da fermentação sacarolítica de polissacarídeos complexos (incluindo fibras dietéticas não digeríveis) e muco derivado de epitélio, mas também constituem nutrientes essenciais vitais para a saúde do intestino e do hospedeiro (8). Esses ácidos graxos possuem vários efeitos locais e sistêmicos benéficos, incluindo promoção da motilidade colônica, metabolismo de lipídios e glicose, regulação da pressão arterial, e propriedades anti-inflamatórias. Em contraste, os ácidos graxos de cadeia ramificada representam apenas uma pequena parcela da produção total de ácidos graxos de cadeia curta e são produzidos quando a proteína passa não absorvida pelo intestino delgado e os aminoácidos de cadeia ramificada derivados de proteínas são fermentados pela microbiota no cólon (8).



“A creatinina e o nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, sigla em inglês) são as toxinas urêmicas mais conhecidas do ponto de vista clínico, mas, na realidade, são apenas dois de cerca de 146 solutos orgânicos que supostamente são toxinas urêmicas.”

Stacie C. Summers

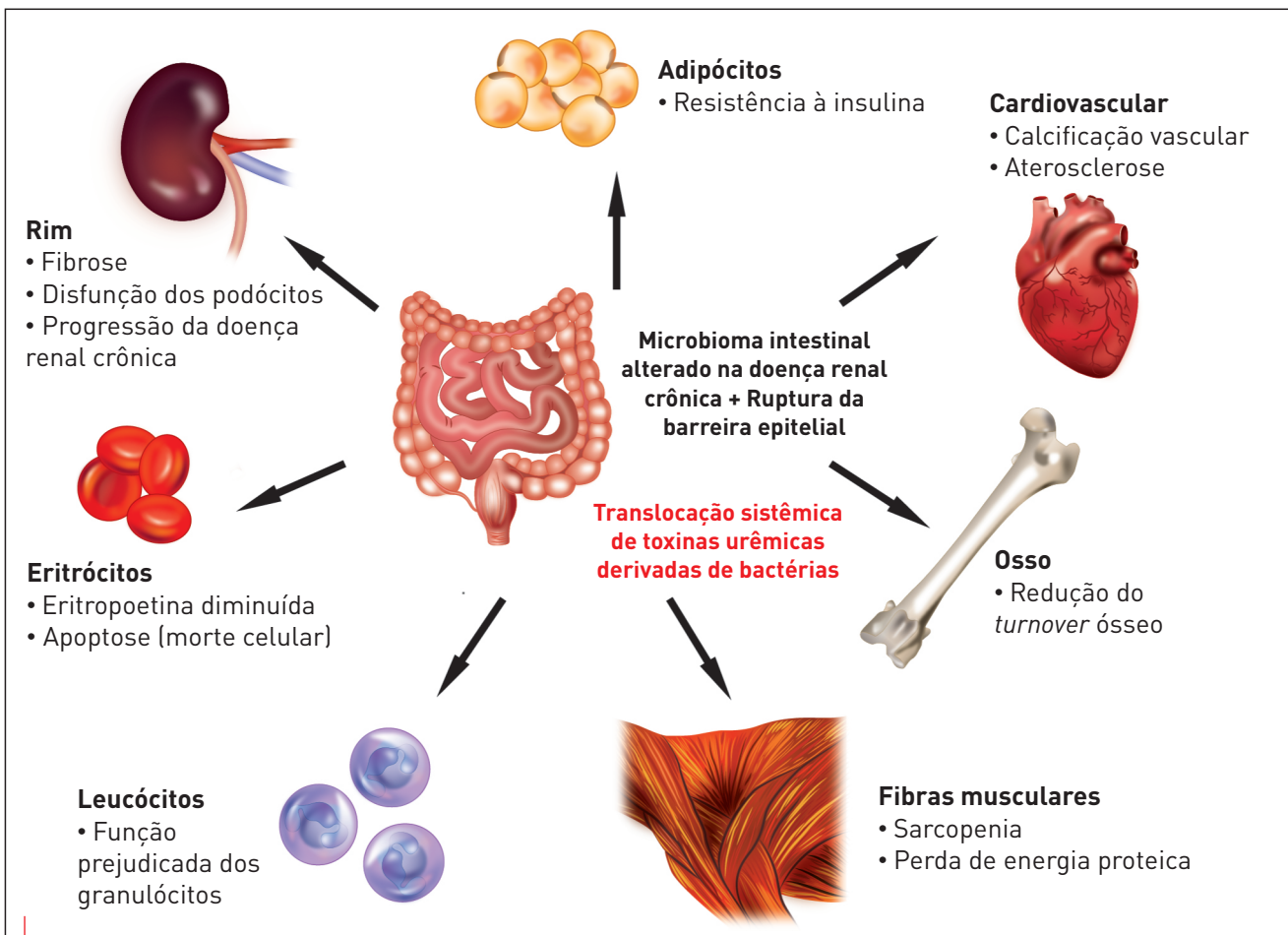


Figura 3. Vários efeitos sistêmicos deletérios das toxinas urêmicas foram documentados. @Reproduzida por Sandrine Fontègne

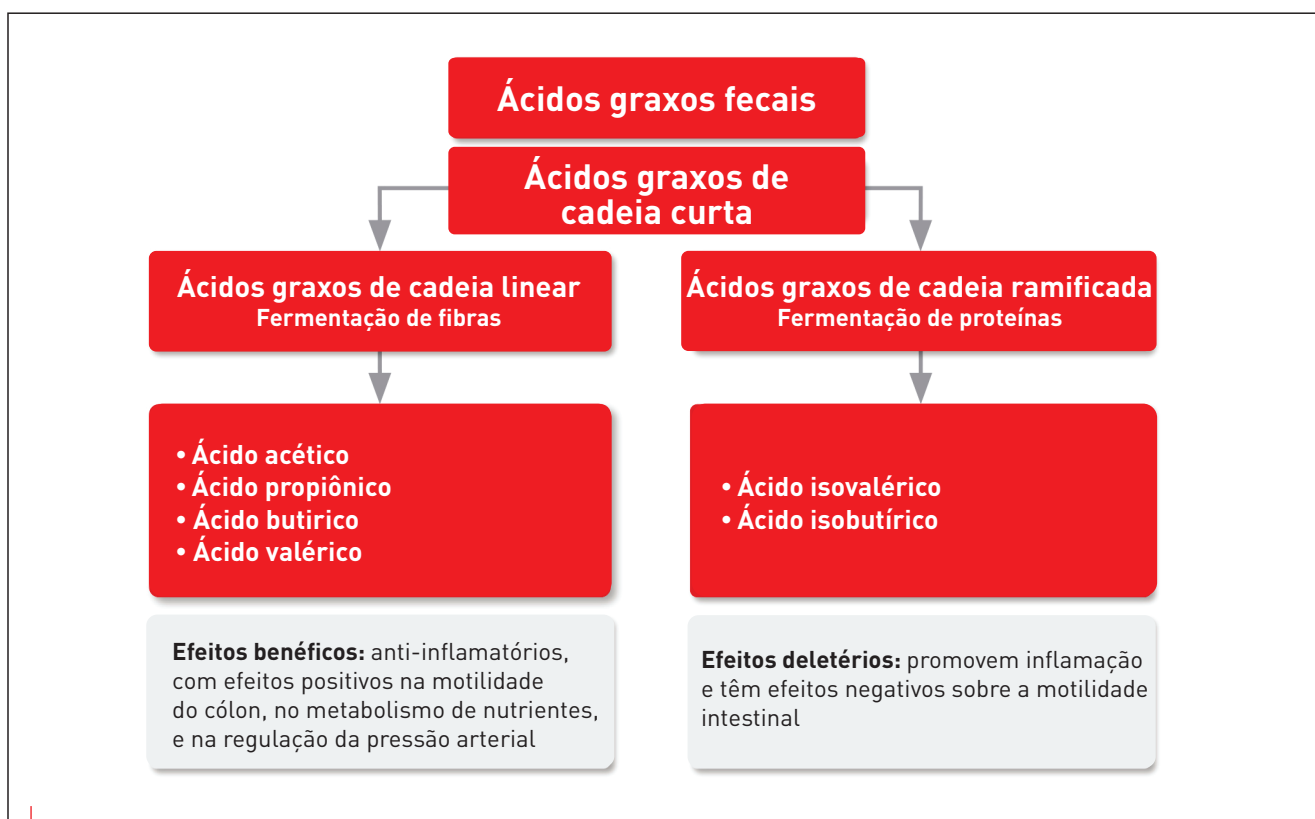


Figura 4. Ácidos graxos de cadeia linear e ácidos graxos de cadeia ramificada são produtos do metabolismo colônico, mas têm efeitos diferentes.

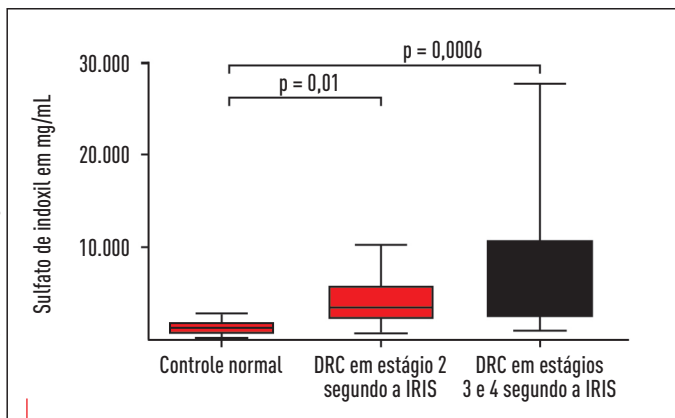


Figura 5. As toxinas urêmicas podem aumentar de acordo com o estágio da doença renal crônica (DRC), segundo a IRIS; por exemplo, os níveis de sulfato de indoxil são significativamente maiores em gatos com DRC do que nos idosos saudáveis [Fonte: referência 9].

Os ácidos graxos de cadeia *ramificada* e outros produtos da fermentação proteica no cólon são considerados deletérios para o intestino e podem servir como incitadores de inflamação, além de ter efeitos negativos na motilidade intestinal (8). Em seres humanos, a disbiose na doença renal crônica está associada a uma diminuição da microbiota produtora de ácidos graxos de cadeia curta, mas, até onde as autoras saibam, os ácidos graxos de cadeia ramificada não foram estudados.

🔴🔴🔴 O que sabemos sobre gatos?

Embora existam informações relativamente limitadas sobre o microbioma e as toxinas urêmicas, bem como a respeito de sua ligação com doenças renais na medicina veterinária, nosso conhecimento é mais avançado em gatos. Em comparação com gatos saudáveis (≥ 8 anos), foi documentado que gatos com doença renal crônica apresentam uma disbiose caracterizada por diminuição da diversidade e abundância microbiana fecal com base no sequenciamento do gene 16S rRNA (9). Além disso, nos gatos com doença renal crônica, há um acúmulo de toxinas urêmicas derivadas do intestino na circulação sistêmica. Foi demonstrada a presença de níveis significativamente elevados de sulfato de indoxil na doença renal crônica felina (**Figura 5**), o que está associado à progressão da doença (10-12). Embora as concentrações de sulfato de p-cresol não tenham diferido expressivamente entre os grupos saudáveis e aqueles acometidos por doença renal crônica em um estudo, as concentrações mais altas foram observadas em gatos com essa doença renal (9). Curiosamente, foi documentado que até mesmo os gatos com doença renal crônica em estágio 2 segundo a IRIS tenham concentrações de toxinas urêmicas significativamente mais elevadas do que os gatos do grupo-controle, o que implica que esse desequilíbrio ocorre relativamente cedo no processo patológico.

Quando as concentrações fecais de ácidos graxos de cadeia linear (ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido valérico) e ácidos graxos de cadeia ramificada (ácido isobutírico, ácido isovalérico) foram avaliadas em gatos com doença renal crônica e gatos saudáveis de grupo-controle, o primeiro grupo apresentou ácido isovalérico aumentado nas fezes e, em

particular, os gatos com doença renal crônica em estágios 3 e 4, segundo a IRIS (9). Gatos com atrofia muscular apresentaram maiores concentrações fecais de ácidos graxos de cadeia ramificada, em comparação com aqueles sem esse tipo de atrofia.

Estudos adicionais demonstraram que gatos com doença renal crônica têm um perfil alterado de ácidos biliares fecais (13) e uma deficiência em vários aminoácidos essenciais no soro (14). Juntos, esses achados apoiam a má-assimilação de proteínas em gatos com doença renal crônica; no entanto, há necessidade de pesquisas adicionais para entender mais a fundo a interação entre o intestino e o rim nessa espécie. Contudo, esses estudos apoiam a ideia de que o microbioma intestinal é um alvo terapêutico em gatos com doença renal crônica, com o objetivo de reduzir a produção de toxinas urêmicas nocivas derivadas do intestino e restaurar uma comunidade microbiana intestinal mais saudável.

🔴🔴🔴 O intestino como potencial alvo terapêutico

Toxinas urêmicas

Em virtude dos possíveis efeitos negativos das toxinas urêmicas derivadas do intestino e de sua baixa capacidade de serem removidas por hemodiálise devido à ligação de proteínas, a medicina humana tem focado em estratégias para diminuir a produção de sulfato de indoxil e sulfato de p-cresol, incluindo a modulação do crescimento microbiano no cólon por meio de manejo dietético, prebióticos, probióticos e adsorção específica de toxinas urêmicas pelo uso de adsorventes (4,5). A geração de sulfato de indoxil e sulfato de p-cresol pode ser modulada de forma seletiva não só pelo aumento de bactérias sacarolíticas e pela redução de bactérias proteolíticas no cólon, mas também pela otimização do tempo de trânsito intestinal (e, por essa razão, é importante abordar e considerar a constipação).

Foi demonstrado que prebióticos e probióticos influenciam a composição da microbiota colônica e são utilizados com sucesso para diminuir as concentrações de sulfato de indoxil e sulfato de p-cresol em pacientes humanos com doença renal crônica. Além disso, o aumento dos níveis de carboidratos e fibras na dieta e a diminuição da ingestão de proteínas demonstraram reduzir as concentrações de sulfato de indoxil e sulfato de p-cresol. Adsorventes como cloridrato de sevelâmer e AST-120 também são usados para limitar a absorção intestinal dessas toxinas (15,16).



“Os gatos com doença renal crônica apresentam disbiose, apoiando a ideia de que o intestino é um alvo terapêutico para potencialmente aumentar a longevidade e melhorar as comorbidades.”

Jéssica M. Quimby

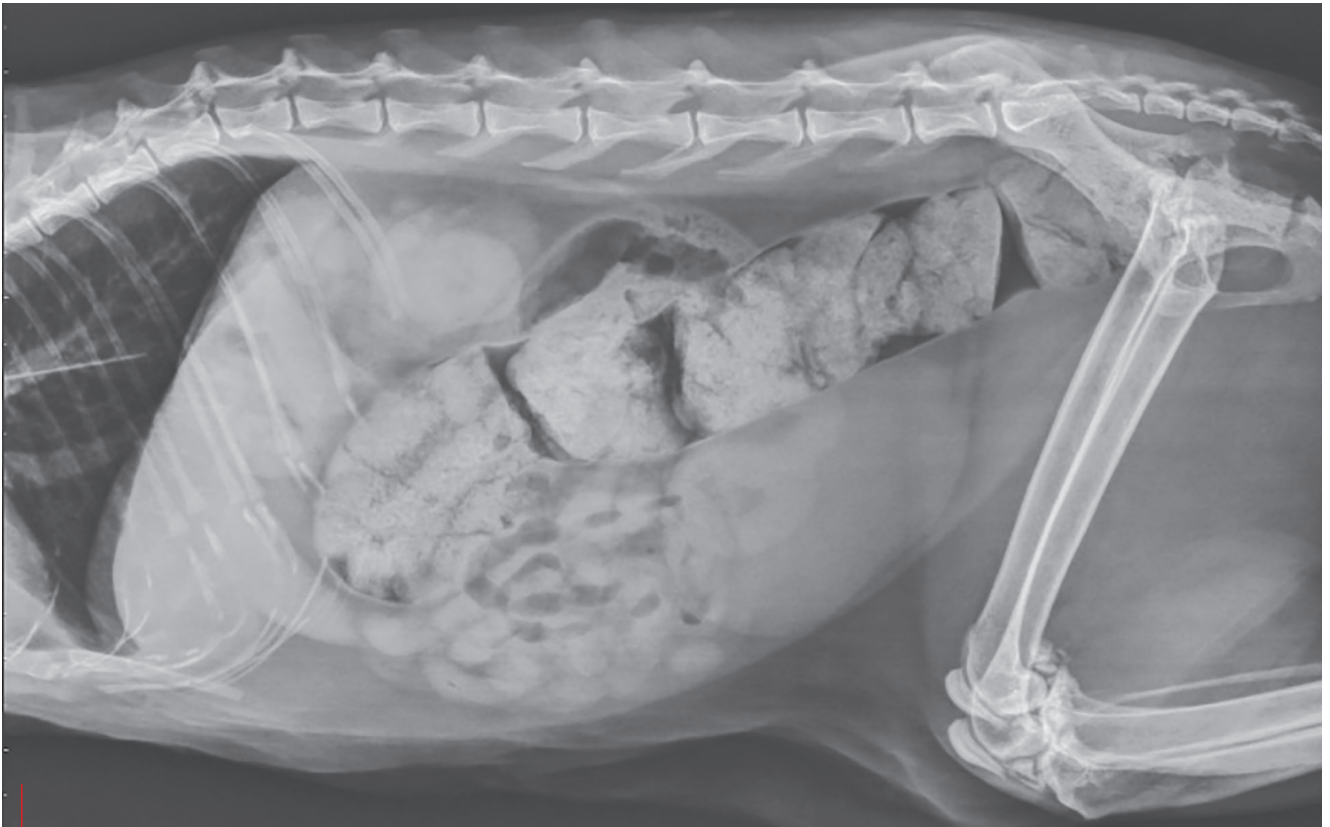


Figura 6. A constipação é um achado comum em gatos com doença renal crônica e deve ser tratada da devida forma; caso contrário, pode ter várias consequências negativas.

Entretanto, existem poucas publicações sobre estratégias para diminuir as toxinas urêmicas derivadas do intestino em pacientes veterinários com doença renal crônica, e uma exploração mais aprofundada como um alvo terapêutico em potencial parece necessária.

O conceito de diminuir as toxinas urêmicas e os sinais clínicos de uremia através da atenuação da carga proteica na dieta é o ponto central por trás da modificação histórica de proteínas em dietas terapêuticas renais veterinárias. Todavia, devido à falta de estudos, atualmente não existem fortes evidências demonstrando que a restrição proteica resulte na atenuação das toxinas urêmicas ou dos sinais clínicos de uremia; daí as controvérsias mais recentes, particularmente em gatos, sobre o teor ideal de proteína em dietas renais (17,18).

Existem dados limitados a respeito dos efeitos de diferentes conteúdos de proteínas sobre as toxinas urêmicas em gatos. Em um estudo em gatos saudáveis, uma dieta rica em proteínas (10,98 g/100 kcal de EM versus 7,44 g/100 kcal de EM) foi associada a concentrações elevadas de sulfato de indoxil e concentrações relativamente mais altas de sulfato de p-cresol (19). Da mesma forma, um estudo em gatos com doença renal crônica em estágio 1 segundo a IRIS, alimentados com três dietas de diferentes níveis proteicos, mostrou que eles tinham concentrações comprovadamente maiores de sulfato de indoxil e sulfato de p-cresol quando submetidos à dieta mais rica em proteínas (8,01 g/100 kcal de EM versus 6,95 g/100 kcal de EM e 5,65 g/100 kcal de EM) (20).

Ainda existe uma discussão sobre o conteúdo proteico ideal das dietas renais para gatos, uma vez que eles são considerados carnívoros obrigatórios e, portanto, têm maiores necessidades proteicas, em comparação com

cães e seres humanos. Estudos sugerem que os gatos idosos possam necessitar de mais proteína do que os mais jovens e, além disso, muitos gatos com doença renal crônica apresentarão um declínio no peso corporal, no escore de condição corporal e/ou na massa muscular ao longo do tempo. Levando em consideração as informações conhecidas até o momento, as recomendações de proteínas na dieta em gatos com doença renal crônica provavelmente consistem no delicado equilíbrio do conteúdo proteico entre limitar a produção de toxinas urêmicas e manter a massa corporal magra. Um conceito-chave para o sucesso ao fornecer uma dieta proteica modificada é garantir que uma ingestão calórica adequada também seja fornecida.

Agentes prebióticos e probióticos são usados em gatos com doença renal crônica na expectativa de que esses agentes melhorem a saúde do microbioma intestinal e diminuam as concentrações sanguíneas de toxinas urêmicas derivadas do intestino. O uso de um suplemento probiótico comercial (*Enterococcus faecium* SF68) foi avaliado em gatos com doença renal crônica, e o estudo relatou que esse suplemento não teve nenhum efeito apreciável no microbioma intestinal e nas concentrações séricas das principais toxinas urêmicas derivadas do intestino (21). Outro estudo avaliou o efeito da fibra fermentável (um prebiótico) em dietas experimentais na microbiota fecal em gatos com doença renal crônica e verificou que o microbioma desses animais era resistente a mudanças, quando comparado a gatos saudáveis (22). A fibra reduziu as concentrações relativas de toxinas urêmicas plasmáticas nos gatos com doença renal crônica, em comparação com gatos saudáveis, o que apoia a ideia de que a alteração do microbioma intestinal pode reduzir a produção de toxinas urêmicas derivadas do intestino, embora haja

necessidade de estratégias espécie-específicas baseadas em evidências.

Alguns produtos disponíveis no mercado estão disponibilizados atualmente em muitos países; tais produtos incluem um probiótico/prebiótico destinados a ter uma ação benéfica sobre o microbioma, criando um ambiente com menor produção de toxinas urêmicas, e um adsorvente à base de carbono elaborado para se ligar ao indol no trato digestivo, a fim de evitar a absorção pelo corpo. Este último produto demonstrou reduzir o sulfato de indoxil em gatos idosos após oito semanas de administração [23], mas os dados sobre a eficácia de qualquer um dos produtos para diminuir as concentrações do sulfato de indoxil em gatos com doença renal crônica ainda estão por vir.

Constipação

A prevalência de constipação associada à doença renal crônica felina não foi relatada, mas, segundo relatos anedóticos, isso parece ser uma preocupação médica comum (Figura 6). Os resultados preliminares de uma pesquisa que estudou os hábitos fecais em gatos sugerem que a defecação seja menos habitual (regular) na doença renal crônica; é provável que a causa da constipação nesses gatos seja uma disfunção do equilíbrio hídrico, possivelmente combinada com motilidade gastrointestinal anormal. Como os rins não possuem uma capacidade adequada de concentração da urina e o paciente luta contra a desidratação subclínica crônica, ocorre a reabsorção de água no cólon como mecanismo compensatório. A ocorrência de hipocalemia e o uso de quelantes de fosfato também podem contribuir

para a constipação [24,25]. A terapia para a constipação pode incluir a correção da desidratação e do desequilíbrio eletrolítico, além de dieta, fibras, emolientes (amolecedores) fecais osmóticos ou agentes pró-motilidade, como a lactulose. Além de seus efeitos clínicos, a constipação pode ter outras consequências negativas e, provavelmente, é um exemplo clássico do eixo enterorrenal. Conforme mencionado anteriormente, pacientes humanos constipados com doença renal crônica apresentam concentrações mais altas de toxinas urêmicas do que aqueles com escores fecais normais e, por outro lado, essas toxinas podem ter efeitos negativos na motilidade gastrointestinal [8].

O modelo laboratorial da doença renal crônica demonstrou uma melhora significativa nas toxinas urêmicas, na creatinina e até na histopatologia renal após um regime de lactulose [26].



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora ainda haja muito trabalho a ser feito, há evidências emergentes de que o trato gastrointestinal e os rins sofrem interação e exercem influência um sobre o outro, tanto na saúde como na doença. Considerando que muitos gatos com insuficiência renal crônica apresentam disbiose do microbioma, é provável que o intestino seja visto como um foco importante para uma ação proativa com terapias específicas, a fim de aumentar a longevidade e melhorar a qualidade de vida dos gatos acometidos.

REFERÊNCIAS

- Sharon G, Garg N, Debelius J, et al. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell. Metab.* 2014;20:719-730.
- Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013;83:308-315.
- Rosner M, Reis T, Husain-Syed F, et al. Classification of uremic toxins and their role in kidney failure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;16(12):1918-1928.
- Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, et al. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int. Suppl.* 2009;S12-19.
- Nallu A, Sharma S, Ramezani A, et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl. Res.* 2017;179:24-37.
- Ramos CI, Armani RG, Canziani ME, et al. Bowel habits and the association with uremic toxins in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J. Ren. Nutr.* 2020;30(1):31-35.
- Lau WL, Savoj J, Nakata MB, et al. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin. Sci. (Lond)* 2018;132:509-522.
- Summers S, Quimby JM, Phillips RK, et al. Preliminary evaluation of fecal fatty acid concentrations in cats with chronic kidney disease and correlation with indoxyl sulfate and p-cresol sulfate. *J. Vet. Intern. Med.* 2020;34:206-215.
- Summers SC, Quimby JM, Isaiah A, et al. The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33:662-669.
- Cheng FP, Hsieh MJ, Chou CC, et al. Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases. *Vet. J.* 2015;205:399-403.
- Chen CN, Chou CC, Tsai PSJ, et al. Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet. J.* 2018;232:33-39.
- Liao YL, Chou CC, Lee YJ. The association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor-23 in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33:686-693.
- Summers S, Quimby J, Winston J. Fecal primary and secondary bile acids in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2020;34:29-34.
- Summers SC, Quimby J, Blake A, et al. Serum and fecal amino acid profiles in cats with chronic kidney disease. *Vet. Sci.* 2022;9(2):84.
- Lin CJ, Pan CF, Chuang CK, et al. Effects of sevelamer hydrochloride on uremic toxins serum indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in hemodialysis patients. *J. Clin. Med. Res.* 2017;9:765-770.
- Yamamoto S, Kazama JJ, Omori K, et al. Continuous reduction of protein-bound uremic toxins with improved oxidative stress by using the oral charcoal adsorbent AST-120 in haemodialysis patients. *Sci. Rep.* 2015;5:14381.
- Polz DJ, Churchill JA. Controversies in Veterinary Nephrology: renal diets are indicated for cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Pro View. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2016;46:1049-1065.
- Scherk MA, Laflamme DP. Controversies in Veterinary Nephrology: renal diets are indicated for cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Con View. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2016;46:1067-1094.
- Summers S, Quimby J, Gagne J, et al. Effect of dietary protein on serum concentrations of gut-derived uremic toxins in healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2021;35:3069.
- Ephraim E, Jewell DE. High protein consumption with controlled phosphorus level increases plasma concentration of uremic toxins in cats with early chronic kidney disease. *J. Food Sci. Nutr.* 2021;DOI:10.24966/FSN-1076/100096.
- Summers S. Assessment of novel causes and investigation into the gut microbiome in cats with chronic kidney disease [Publication No. 27837106] [Doctoral dissertation 2020, Colorado State University]. ProQuest Dissertations & Theses Global.
- Hall JA, Jackson MI, Jewell DE, et al. Chronic kidney disease in cats alters response of the plasma metabolome and fecal microbiome to dietary fiber. *PLoS One* 2021;16:e0235480.
- Mottet J, Kowolik N. Renaltac attenuates serum levels of indoxyl sulfate in geriatric cats. In: Proceedings, BSAVA Congress, Birmingham, UK, 2019.
- Benjamin SE, Drobatz KJ. Retrospective evaluation of risk factors and treatment outcome predictors in cats presenting to the emergency room for constipation. *J. Feline Med. Surg.* 2019;1098612X19832663.
- Quimby J, Lappin M. Evaluating sucralfate as a phosphate binder in normal cats and cats with chronic kidney disease. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2016;52:8-12.
- Sueyoshi M, Fukunaga M, Mei M, et al. Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019;23:908-919.

ENTEROPATIA PERDEDORA DE PROTEÍNAS EM CÃES: UMA ATUALIZAÇÃO



Sara A. Jablonski

Médica-veterinária, PhD, Dipl. ACVIM (SAIM), Small Animal Clinical Sciences, Michigan State University College of Veterinary Medicine, MI, EUA

A Dra. Jablonski (outrora Wennogle) recebeu seu título de médica-veterinária da Colorado State University (CSU, Universidade do Estado do Colorado) em 2011; ela fez residência em medicina interna de pequenos animais na mesma instituição em 2016 e, em seguida, estudou para obter seu doutorado em enteropatias perdedoras de proteínas em cães. Ela é diplomada pelo American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM, Colégio Norte-americano de Medicina Interna Veterinária) e foi membro do corpo docente na Faculdade de Medicina Veterinária e Ciências Biomédicas da CSU antes de ingressar no corpo docente como professora assistente na Faculdade de Medicina Veterinária da Michigan State University (Universidade do Estado de Michigan) em 2020.

A enteropatia perdedora de proteínas é uma síndrome heterogênea em cães. Isso significa que o clínico deverá abordar cada caso individualmente.

PONTOS-CHAVE



Introdução

A enteropatia perdedora de proteínas é uma síndrome de perda proteica excessiva através da mucosa entérica. É o resultado não só de alteração da permeabilidade intestinal e da absorção proteica, mas também de erosão ou ulceração direta da mucosa e perda secundária de proteínas, e/ou em associação com função linfática alterada e perda direta de linfa rica em proteínas. Assim, a enteropatia perdedora de proteínas ocorre como consequência de uma ampla variedade de distúrbios, incluindo processos neoplásicos, infecciosos, mecânicos, inflamatórios e mistos (**Tabela 1**). A enteropatia inflamatória crônica e a linfangiectasia intestinal são as causas mais comuns de enteropatia perdedora de proteínas em cães (1).

Enteropatia inflamatória crônica é um termo utilizado para descrever condições do trato gastrointestinal (GI), caracterizadas por (a) sinais com pelo menos três semanas de duração, (b) exclusão de causas neoplásicas, infecciosas, endócrinas, mecânicas e extragastrointestinais, e (c) evidência histológica de inflamação intestinal. O termo doença intestinal inflamatória é normalmente reservado

para cães que receberam um diagnóstico de enterite por biopsia e talvez já tenham falhado em testes com alimentos ou antibióticos e, como esses critérios estritos são atendidos em pouquíssimos pacientes, preferem-se os termos mais amplos de enteropatia crônica ou enteropatia inflamatória crônica. A linfangiectasia intestinal é uma condição caracterizada por dilatação variável dos vasos linfáticos intestinais, linfangite, e/ou obstrução e ruptura linfática. Uma revisão recente relatou que 314/469 (68%) dos cães com enteropatia perdedora de proteínas foram diagnosticados com enteropatia inflamatória crônica e 214/469 (46%) receberam o diagnóstico de linfangiectasia intestinal (1). Embora a enteropatia perdedora de proteínas possa ocorrer em gatos, ela é significativamente mais comum em cães. Esta revisão se concentrará nos achados clínicos, nos testes de diagnóstico e nas terapias associadas às causas mais frequentes de enteropatia perdedora de proteínas em cães, com ênfase nas atualizações recentes.

Tabela 1. Etiologias da enteropatia perdedora de proteínas no cão.

Doenças que alteram a permeabilidade intestinal/ou causam lesão da mucosa
Ulceração intestinal
Obstrução crônica do intestino: <ul style="list-style-type: none">• Corpo estranho• Intussuscepção
Doença das criptas intestinais (não se sabe se isso se trata de distúrbio primário ou alteração secundária)
Hidroadrenocorticism (doença de Addison)
Enteropatias crônicas
Enteropatias infecciosas: <ul style="list-style-type: none">• Fúngicas (histoplasmose, pitiose)• Parasitárias (lancilostamiase, esquistossomose)• Virais (parvovírus)• Bacterianas — raras (<i>Compylobacter</i>, <i>Salmonella</i> spp.)
Neoplasia: <ul style="list-style-type: none">• Linfoma intestinal (solitário ou difuso)• Adenocarcinoma intestinal
Doença linfática
Linfangiectasia primária (predisposição genética)
Linfangiectasia secundária: Comum <ul style="list-style-type: none">• Enteropatias crônicas• Neoplasia intestinal Menos comum <ul style="list-style-type: none">• Insuficiência cardíaca direita• Pericardite constritiva• Hipertensão portal
Linfangite lipogranulomatosa focal

Achados clínicos

A enteropatia perdedora de proteínas pode ser diagnosticada em cães de qualquer idade, e não se conhece nenhuma predileção sexual. As raças mais comumente relatadas com enteropatia perdedora de proteínas em vários estudos incluem Yorkshire Terrier, Border Collie, Pastor Alemão e Rottweiler, bem como mestiços (raças mistas) (1). As raças consideradas predispostas ao desenvolvimento de linfangiectasia intestinal compreendem Norwegian Lundehund, Shar Pei chinês, Rottweiler, Maltês, Soft Coated Wheaten Terrier e Yorkshire Terrier (1-3).

Geralmente, a enteropatia perdedora de proteínas se apresenta com sinais gastrointestinais recidivantes ou progressivos crônicos, além de perda de peso e sinais associados à hipoalbuminemia (por exemplo, ascite, derrame pleural, edema subcutâneo). Os sinais de diarreia, perda de peso e diminuição do apetite são observados com maior frequência, enquanto a ocorrência de vômitos é menos comum. Os sinais gastrointestinais estão ausentes em 5-10% dos casos; nessa circunstância, os cães se apresentam para avaliação de sinais associados à hipoalbuminemia. Menos comumente, os casos podem se apresentar por causa de complicações sistêmicas da enteropatia perdedora de proteínas — por exemplo, cães com hipocalcemia ionizada significativa podem exibir tremores, apresentar fricção facial ou desenvolver convulsões focais ou generalizadas; além disso, um tromboembolismo secundário à enteropatia perdedora de proteínas pode resultar em sinais respiratórios, neurológicos ou musculoesqueléticos (1,4,5).

Os achados do exame físico são variáveis; em alguns casos, o exame não revela nada digno de nota e, em outros, pode haver graves alterações. As anormalidades frequentemente observadas incluem diminuição da condição corporal e/ou muscular por desnutrição (**Figura 1a e b**), distensão abdominal (e “onda líquida” palpável), detecção de edema periférico, e/ou redução dos ruídos pulmonares secundários



©Sara A. Jablonski

Figura 1. Imagens retratando a condição corporal de uma fêmea castrada de 4 anos de idade da raça Soft Coated Wheaten Terrier antes do início dos sinais clínicos de enteropatia perdedora de proteínas (**a**) e depois do diagnóstico dessa enteropatia atribuída à linfangiectasia intestinal acentuada e enterite linfoplasmocitária moderada (**b**).

ao derrame pleural. Raramente se observa quemose secundária à hipoalbuminemia (**Figura 2**). O exame retal pode revelar mucosa retal espessada ou rugosa e/ou fezes diarreicas.

A hipoalbuminemia é a anormalidade bioquímica característica e distintiva nos casos de enteropatia perdedora de proteínas. Os achados comuns adicionais no hemograma completo e na bioquímica sérica abrangem linfopenia, vários tipos e graus de leucocitose, hipocolesterolemia, diminuição da creatinina sérica, aumento da atividade das enzimas hepáticas (tipicamente leves aumentos), redução dos níveis séricos totais de cálcio e magnésio, bem como hipoglobulinemia. Embora este último achado seja frequentemente observado, alguns cães com enteropatia perdedora de proteínas terão concentrações séricas de globulina normais ou até mesmo aumentadas.



©Sara A. Jablonski

Figura 2. Quemose (uma consequência clínica rara de hipoalbuminemia) em um Border Collie macho castrado de 5 anos de idade com enteropatia perdedora de proteínas devida à enterite linfoplasmocitária e neutrofílica moderada e linfangiectasia intestinal leve.

Espera-se a observação de hipocalcemia total sérica secundariamente à hipoalbuminemia; no entanto, também ocorre hipocalcemia ionizada, muitas vezes associada a declínios na 25-hidroxivitamina D sérica.

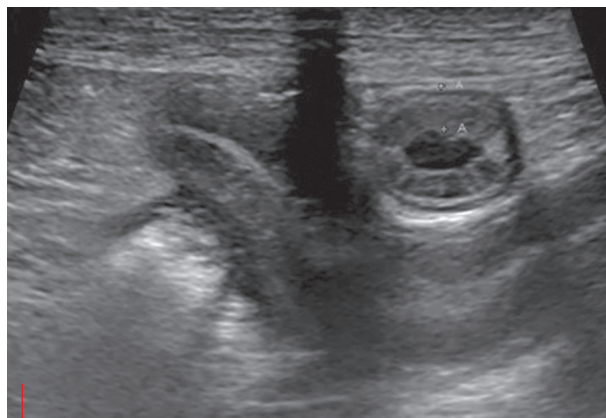
Concomitantemente, também pode haver hipomagnesemia ionizada e distúrbios secundários da glândula paratireoide (6,7). Portanto, deve-se considerar a medição dessas variáveis. A hipocobalaminemia também é frequentemente observada em cães com enteropatia perdedora de proteínas, assim como reduções nas concentrações séricas de folato e aumentos na imunorreatividade da lipase pancreática canina. Por fim, a realização de testes viscoelásticos demonstrou um estado hipercoagulável em cães com enteropatia perdedora de proteínas (8), mas esse achado não foi diretamente correlacionado com o desenvolvimento de tromboembolismo.

●●● Avaliação diagnóstica

A investigação diagnóstica inicial na suspeita de enteropatia perdedora de proteínas deve envolver a consideração e exclusão cuidadosas de causas não gastrointestinais de hipoalbuminemia (**Tabela 2**). Sempre que necessário, a medição do inibidor da alfa 1-proteinase fecal pode confirmar a perda de proteínas pelo trato gastrointestinal. O inibidor da alfa 1-proteinase é semelhante em termos de tamanho à albumina e, como ele não costuma ser ativamente absorvido ou secretado no intestino e por ser resistente à hidrólise, trata-se de um marcador ideal para a perda intestinal de proteínas (9). Esse teste é provavelmente mais útil em pacientes que apresentam perda proteica renal ou disfunção hepática concomitante, o que complica o diagnóstico da enteropatia perdedora de proteínas. Após essa etapa, uma variedade de testes são recomendados antes da biópsia intestinal. Isso inclui a triagem quanto à presença de hipoadrenocorticismo. Um resultado de cortisol sérico basal > 2 µg/dL descarta a existência dessa endocrinopatia; todavia, se o valor estiver abaixo disso, deve-se realizar o teste de estimulação com ACTH para excluir o hipoadrenocorticismo.

Outros exames incluem triagem fecal para pesquisa de helmintos e *Giardia duodenalis*, técnicas de diagnóstico por imagem, e testes específicos para doenças infecciosas (por exemplo, teste de antígeno urinário e raspado retal com citologia para histoplasmose), dependendo da exposição e suspeita clínica.

As radiografias torácicas podem ser úteis para rastrear evidências de derrames pleurais, doenças metastáticas, ou doenças fúngicas. Caso se considere a presença de obstrução crônica do intestino delgado, é recomendável a obtenção de radiografias abdominais. A ultrassonografia abdominal pode



©Sara A. Jablonski

Figura 3. Ultrassonografia transversal de estrias ou estriações hiperecoicas da mucosa do intestino delgado em uma fêmea castrada da raça mista Goldendoodle (mestiço de Golden Retriever e Poodle) de 7 anos de idade com enteropatia perdedora de proteínas.

ter utilidade na exclusão de lesões focais ou extraluminais, o que talvez possa alterar a abordagem diagnóstica, e/ou na aspiração de linfonodos anormais ou massas por agulha fina guiada, o que pode permitir um diagnóstico não invasivo. Pode-se observar a presença de derrame peritoneal e, se presente, deve-se coletar o líquido para análise; nos casos de enteropatia perdedora de proteínas, espera-se um transudato puro. As estrias ou estriações hiperecoicas da mucosa (**Figura 3**) observadas na ultrassonografia abdominal dão suporte, mas não são específicas, para o diagnóstico de linfangiectasia intestinal (10). A avaliação diagnóstica também deve incluir a triagem das anormalidades listadas anteriormente, sobretudo a hipocalcemia ionizada e a hipocobalaminemia.

Com frequência, a biópsia com exame histopatológico é necessária para o diagnóstico definitivo de enteropatia perdedora de proteínas e continua sendo uma importante etapa por vários motivos. Basicamente, a biópsia não só é capaz de excluir causas infecciosas ou neoplásicas de enteropatia perdedora de proteínas, mas também ajudará a determinar se o cão está acometido por enteropatia inflamatória crônica, linfangiectasia intestinal ou ambos (e se ambos, qual processo parece predominar). Vale ressaltar que 76% dos cães com enteropatia inflamatória crônica e hipoalbuminemia também apresentarão algum grau de linfangiectasia intestinal/dilatação láctea (11); portanto, é comum a presença concomitante desses processos. A exploração cirúrgica para a realização de biópsias oferece a vantagem de identificar áreas focais de doença para biopsiar e a possibilidade de biopsiar todos os segmentos do intestino, bem como outros tecidos, conforme a indicação (por exemplo, fígado, linfonodo). Contudo, a coleta de tecido intestinal via endoscopia flexível apresenta inúmeras vantagens e geralmente é a opção preferida, pois se trata de um método muito menos invasivo; além disso, a recuperação pós-biópsia é mais rápida, quando comparada à laparotomia. Ademais, a endoscopia permite a visualização direta da mucosa e possibilita a coleta direcionada de tecido anormal. Especificamente, “manchas brancas” na mucosa (**Figura 4**) são associadas à linfangiectasia intestinal (12). O processo patológico pode diferir entre os segmentos intestinais; por isso, é altamente recomendável que tanto a esofagogastroduodenoscopia (“superior”) como a ileocolonosopia (“inferior”) sejam realizadas (13).

Tabela 2. Causas não gastrointestinais de hipoalbuminemia e testes de exclusão

Distúrbio	Teste(s) para exclusão
Insuficiência/disfunção hepática	Teste de ácidos biliares
Nefropatia perdedora de proteínas	Urinálise +/- relação proteína:creatinina urinária
Insuficiência pancreática	Imunorreatividade semelhante à da tripsina sérica em jejum
Hemorragia	Exame físico, incluindo exame retal, avaliação quanto à presença de derrames cavitários
Diluição ou redistribuição da albumina	Avaliação de doenças renais e cardíacas Avaliação em busca de evidências de vasculite ou derrames



Figura 4. Presença de “manchas brancas” no intestino delgado puntiformes a coalescentes, compatíveis com vasos linfáticos dilatados em uma fêmea castrada de 5 anos de idade da raça Soft Coated Wheaten Terrier com linfangiectasia intestinal acentuada diagnosticada por meio histopatológico e síndrome clínica de enteropatia perdedora de proteínas.

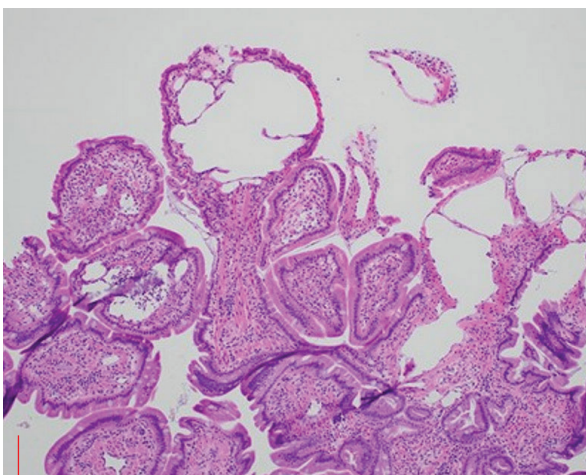


Figura 5. Fotomicrografia (aumento de 10X) de linfangiectasia intestinal acentuada e duodenite linfoplasmocitária, neutrofílica e eosinofílica moderada em uma fêmea castrada de 5 anos de idade da raça Soft Coated Wheaten Terrier com enteropatia perdedora de proteínas.

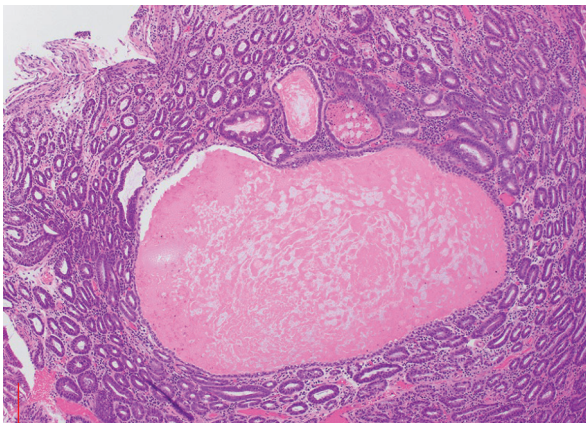


Figura 6. Fotomicrografia (aumento de 40X) de uma cripta acentuadamente dilatada com células inflamatórias degeneradas entreameadas com restos (*debris*) necróticos eosinofílicos e muco em um pequeno cão macho castrado de 6 anos de idade sem raça definida com enteropatia perdedora de proteínas.

É importante enfatizar que a endoscopia tem limitações; a qualidade das biopsias endoscópicas pode afetar a capacidade de formulação de um diagnóstico preciso (exato), impossibilitar a amostragem do jejuno, e fazer com que lesões mais profundas na parede intestinal passem despercebidas. Além disso, embora existam diretrizes disponíveis para a interpretação de alterações inflamatórias e morfológicas na mucosa gastrointestinal de cães e gatos (sistema/modelo de pontuação da WSAVA) (14), há controvérsias e variações entre observadores na interpretação de amostras de biopsia intestinal. Ademais, os achados histopatológicos não são correlacionados de forma consistente e precisa com os sinais clínicos e a resposta ao tratamento. Parte da responsabilidade deve ser assumida pelo clínico encarregado da interpretação para revisar todo o laudo histopatológico e usar seu bom senso clínico, sobretudo se as amostras forem inadequadas.

Os achados histopatológicos comuns em cães com enteropatia perdedora de proteínas incluem linfangiectasia intestinal (**Figura 5**), edema de mucosa, vários tipos e graus de infiltrados inflamatórios, bem como criptas císticas dilatadas (**Figura 6**). A linfangiectasia intestinal foi detectada nas vilosidades, bem como na lâmina própria da mucosa e submucosa, em biopsias intestinais endoscópicas (15); portanto, é importante que os patologistas avaliem a linfangiectasia em cada uma dessas áreas. Lesões nas criptas intestinais parecem ser especialmente comuns no Yorkshire Terrier (2). Se surgir alguma preocupação no que diz respeito à aderência/invasão bacteriana a partir da avaliação da biopsia, pode-se considerar a hibridização *in situ* fluorescente (FISH, sigla em inglês) para avaliar a presença de bactérias no tecido fixado em formol. Em alguns casos, os exames de imuno-histoquímica e PCR para detecção de rearranjos de receptores de antígenos podem ser necessários para ajudar a diferenciar entre linfoma intestinal e infiltrados inflamatórios.

••• Manejo

O tratamento de causas neoplásicas, infecciosas, mecânicas e mistas de enteropatia perdedora de proteínas estão além do escopo desta revisão; por isso, esta seção se concentrará no tratamento de enteropatia perdedora de proteínas causada por enteropatia inflamatória crônica e linfangiectasia intestinal. A gravidade da doença pode influenciar a abordagem terapêutica dos pacientes — portanto, para cães relativamente estáveis com suspeita ou confirmação de enteropatia perdedora de proteínas, o manejo nutricional por si só pode ser uma abordagem razoável e sensata. Essa abordagem tem se mostrado bem-sucedida no Yorkshire Terrier (16) e em várias outras raças (17). Além disso, é fundamental observar que a abordagem terapêutica geralmente difere em cada caso de enteropatia perdedora de proteínas em cães, pois se trata de um processo patológico heterogêneo. Em outras palavras, não existe um “livro de receitas” para o tratamento de enteropatia perdedora de proteínas; por essa razão, incentiva-se uma abordagem individualizada para a terapia, com base em todas as informações disponíveis.

Embora o tratamento deva ser direcionado para o processo patológico sob suspeita ou confirmado, uma vez que a enteropatia perdedora de proteínas é um distúrbio com risco de vida e alta taxa de mortalidade, a abordagem mais segura talvez seja admitir a ocorrência de todos os processos (ou seja, perda de líquido linfático [linfa],

aumento da permeabilidade intestinal, lesão da mucosa) em um paciente com esse tipo de enteropatia e tratar de acordo. Isso é particularmente válido para os pacientes acometidos por doença grave ou aqueles irresponsivos à terapia.

Dieta

O tratamento da doença subjacente responsável pela enteropatia perdedora de proteínas começa com a modificação da dieta, e muitos gastroenterologistas consideram que tal componente da terapia seja a base do manejo dessa enteropatia. Um estudo sugere que os cães com enteropatia perdedora de proteínas sejam mais propensos a responder à terapia nutricional, sem a necessidade de glicocorticoides, se a pontuação do índice de atividade clínica de enteropatia crônica canina for < 8 (17). Os cães com enteropatia perdedora de proteínas encontram-se em estado catabólico e podem ter um balanço proteico-energético negativo acentuado; por isso, é essencial o fornecimento de uma nutrição adequada. Além disso, o tratamento da enteropatia perdedora de proteínas causada por enteropatia inflamatória crônica ou linfangiectasia intestinal depende de modificações na dieta. Segundo relatos anedóticos, a dieta ideal possui alta digestibilidade e contém uma quantidade adequada de proteínas, além de ser restrita em gorduras; entretanto, o histórico alimentar prévio do cão também deve ser levado em consideração ao escolher a melhor abordagem. Uma dieta com baixo teor de gordura costuma ser recomendada para cães com linfangiectasia intestinal, enquanto uma dieta com nova fonte proteica ou proteína hidrolisada é sugerida para cães com enteropatia inflamatória crônica. Note que não há um consenso definitivo sobre o que constitui uma dieta com “baixo teor de gordura” em medicina veterinária; as dietas com “baixos níveis de gordura” disponíveis no mercado contêm entre 17-26 g de gordura/Mcal de EM (1,7-2,6 g/100 kcal), enquanto as dietas com “níveis ultrabaixos de gordura” são tipicamente classificadas como < 15 g de gordura/Mcal de EM (1,5 g/100 kcal). Os cães que sofrem de linfangiectasia intestinal como causa da enteropatia perdedora de proteínas geralmente apresentam uma melhora considerável apenas com uma dieta com baixo teor de gordura, mas alguns podem necessitar de uma restrição de gordura além do que uma dieta comercial pode oferecer. Além disso, muitas das dietas disponíveis no mercado com baixo teor de gordura são à base de aves, o que pode torná-las inadequadas para cães com linfangiectasia intestinal que apresentam enteropatia inflamatória crônica concomitante. Atualmente, pelo menos uma dieta enlatada disponível no mercado com baixo teor de gordura é a base de carne de porco, o que pode ser uma nova fonte proteica para alguns cães. Os cães que necessitam de uma restrição de gordura além do que uma dieta comercial oferece e aqueles que apresentam graus significativos de enteropatia inflamatória crônica e linfangiectasia intestinal podem exigir uma dieta caseira que seja formulada por nutricionista veterinário e possa atender a ambas as preocupações. Em cães com enteropatia perdedora de proteínas e enteropatia inflamatória crônica não limitadas a nenhuma linfangiectasia intestinal, pode-se considerar uma dieta com nova fonte proteica ou proteína hidrolisada; no entanto, ainda se sugere considerar aquelas dietas com teor de gordura comparativamente mais baixo, porque a linfangiectasia intestinal pode passar despercebida e as concentrações de albumina sérica foram consistentemente correlacionadas com lesões dos vasos linfáticos em cães com enteropatia perdedora de proteínas de natureza inflamatória



“Os cães com enteropatia perdedora de proteínas estão em estado catabólico e podem ter um balanço energético-proteico negativo acentuado; por isso, é essencial o fornecimento de uma nutrição adequada.”

Sara A. Jablonski

(11,18). Outras considerações nutricionais incluem o tipo de alimento (seco ou úmido), a frequência da alimentação (muitas vezes, é benéfico alimentar os cães acometidos por enteropatia perdedora de proteínas com refeições em pequenas quantidades várias vezes ao dia), o volume fornecido da dieta e o teor de fibras. Alguns cães podem se beneficiar da suplementação de fibras. Em todos os casos de enteropatia perdedora de proteínas, caso uma dieta terapêutica disponível no mercado ou uma comida caseira seja desejável ou prevista, a consulta com um nutricionista veterinário é algo útil e recomendado.

Por fim, é importante reconhecer que a falta de resposta a uma única abordagem nutricional não significa que o cão não será responsivo a dietas ou que a condição não se beneficiará da otimização da terapia nutricional. Em um estudo, 8/10 cães com enteropatia perdedora de proteínas de natureza inflamatória refratária a esteroides responderam a uma modificação na dieta (19). Na experiência da autora, muitos cães com enteropatia perdedora de proteínas que falharam com dietas disponíveis no mercado e tratamento com glicocorticoides e outros agentes imunossupressores foram recuperados ao serem alimentados com uma dieta caseira com nova fonte proteica, formulada por veterinários nutricionistas, com restrição significativa de gordura ($< 15\%$ por EM). Em alguns casos, os cães com enteropatia perdedora de proteínas talvez não necessitem de uma dieta com nova fonte proteica, mas sim de uma restrição de gordura além do que uma dieta comercial pode oferecer e, por essa razão, uma dieta caseira se torna necessária. O **Quadro 1** fornece um resumo de dietas específicas para condições de enteropatia perdedora de proteínas.

Terapia anti-inflamatória e imunossupressora

Embora a patogênese da enteropatia inflamatória crônica não seja completamente compreendida, há suspeitas de que o trato gastrointestinal tenha sofrido uma reação imunológica contínua a antígenos endógenos ou exógenos (que, no caso, podem ser alimentares, bacterianos e/ou ambientais). Além disso, a linfangiectasia está associada à linfangite, e sabe-se que o extravasamento de linfa induz a enterite secundária. Portanto, a abordagem inicial para o tratamento de enteropatia perdedora de proteínas normalmente envolve o uso de prednisona ou prednisolona em ambos os casos. A exceção pode ser em pacientes estáveis que são tratados apenas com dieta a princípio e exibiram uma resposta clínica e bioquímica prolongada. Cabe ressaltar que os efeitos colaterais da terapia com esteroides em cães com enteropatia perdedora de proteínas podem ser significativos, e os glicocorticoides podem agravar os estados catabólicos e hipercoaguláveis em alguns casos (20).

Doses imunossupressoras de glicocorticoides também podem ser perigosas se um cão com enteropatia perdedora de proteínas apresentar um comprometimento da barreira entérica; portanto, na opinião da autora, é importante considerar cuidadosamente a dose de glicocorticoide a ser prescrita e usar a dose mais conservadora que pode ser bem-sucedida. A budesonida tem um elevado efeito de primeira passagem e uma alta afinidade por receptores de esteroides no intestino, podendo ser considerada como um glicocorticoide alternativo. Alguns casos de enteropatia perdedora de proteínas são iniciados com um agente imunossupressor no momento do diagnóstico ou, então, se a resposta a doses apropriadas de glicocorticoides for inadequada ou os efeitos colaterais forem graves. Vale notar que não há evidência de processo imunológico em casos de linfangiectasia intestinal primária; portanto, a terapia imunossupressora não é justificável nesses cães. Além disso, em um estudo recente comparando o tempo até a normalização da albumina e o resultado a longo prazo entre cães com enteropatia perdedora de proteínas de natureza inflamatória tratados apenas com esteroides versus esteroides *plus* (+) algum agente imunossupressor de segunda linha, não foram constatadas diferenças entre os grupos (21). Dessa forma, a autora recomenda o uso de agentes imunossupressores (por exemplo, ciclosporina a 5 mg/kg VO a cada 12-24 horas ou clorambucila a 4-6 mg/m² VO a cada 24 horas por 7-14 dias, com subsequente redução da dose) em pacientes com enteropatia inflamatória crônica refratários a esteroides ou naqueles que, apesar de serem inicialmente responsivos a esteroides, apresentam recidiva quando esses agentes são desmamados. O **Quadro 2** fornece um resumo do que foi dito anteriormente.

Quadro 1. Um resumo de dietas específicas selecionadas para condições de enteropatia perdedora de proteínas.

Linfangiectasia intestinal: Uma dieta terapêutica veterinária com baixo teor de gordura ou uma dieta caseira com teor baixo ou ultrabaixo de gordura, formulada por um veterinário nutricionista certificado pelo conselho.

Enteropatias inflamatórias crônicas: Uma dieta terapêutica veterinária hidrolisada ou hipoalérgica, com prioridade dada àquelas que são comparativamente mais pobres em gorduras, ou uma dieta caseira formulada por um veterinário nutricionista certificado.

Linfangiectasia e enteropatia inflamatória crônica combinadas: Dietas hidrolisadas ou hipoalérgicas comparativamente com teor mais baixo de gordura podem ser consideradas, assim como dietas terapêuticas veterinárias pobres em gorduras. Em alguns casos, o controle de uma das condições permitirá a resolução da outra, mas uma dieta caseira formulada por um veterinário nutricionista talvez tenha de ser considerada nos casos em que ambos os distúrbios necessitam de manejo nutricional.

Quadro 2. Fármacos recomendados para o tratamento da enteropatia perdedora de proteínas em cães.

Linfangiectasia intestinal

- Terapia com glicocorticoides em doses anti-inflamatórias (por exemplo, prednisona/prednisolona a 0,5-1 mg/kg/dia) para reduzir a inflamação associada ao extravasamento da linfa e à formação de granulomas
- Reduza a dose gradativamente (em 25% por vez) após a resposta clínica a cada 3-4 semanas
- Não há nenhuma evidência de que a terapia imunossupressora seja útil no tratamento de linfangiectasia intestinal

Enteropatias inflamatórias crônicas

- São recomendadas doses anti-inflamatórias a imunossupressoras de prednisona (0,5-2 mg/kg/dia)
- Reduza a dose gradativamente (em 25% por vez) após a resposta clínica a cada 3-4 semanas
- Outros medicamentos imunossupressores podem ser utilizados em casos de enteropatia perdedora de proteínas refratária a esteroides ou quando há recidiva no momento em que os esteroides são desmamados. Os medicamentos mais comumente usados são ciclosporina, clorambucila, e azatioprina. O micofenolato geralmente não é recomendado em virtude de seu potencial de causar efeitos GI adversos significativos.

Se tanto a enteropatia inflamatória crônica como a linfangiectasia intestinal aparentemente estiverem contribuindo para a enteropatia perdedora de proteínas em um paciente, pode ser difícil determinar a melhor abordagem terapêutica, pois um processo talvez esteja impulsionando o outro. Se a linfangiectasia intestinal for um componente significativo do processo patológico, talvez seja melhor abordar o tratamento para a linfangiectasia primeiro e só intensificar as terapias se o paciente não responder às abordagens terapêuticas voltadas para essa dilatação dos vasos linfáticos digestivos.

Cuidados de suporte e manejo das complicações

Os cães com enteropatia perdedora de proteínas podem desenvolver uma alteração da microbiota entérica (disbiose intestinal); por essa razão, os probióticos podem ser úteis em alguns casos; pelo menos uma cepa probiótica disponível no mercado demonstrou ter um efeito benéfico (22). Como a cobalamina é importante para a saúde e função do trato gastrointestinal, qualquer deficiência dessa vitamina deve ser tratada; embora a cobalamina seja tradicionalmente administrada por via subcutânea, trabalhos recentes demonstraram que a administração oral pode ser eficaz em cães com doença intestinal (23). A suplementação de ácido fólico deve ser considerada em cães com deficiência de folato (200 µg/kg VO a cada 24 horas se o cão tiver < 20 kg e 400 µg/kg VO a cada 24 horas em caso de peso superior a 20 kg); para isso, os produtos humanos são aceitáveis.

O tratamento é recomendado para cães com hipocalcemia ionizada significativa. Caso sejam observados sinais clínicos (contrações ou tremores musculares, fricção facial), talvez seja necessária a administração parenteral de gliconato de cálcio a 10% (0,5-1 mL/kg IV *lentamente* durante 10-30 minutos ao mesmo tempo em que se monitora a frequência cardíaca e, de preferência, o ECG). Carbonato de cálcio por via oral (25-50 mg/kg a cada 24 horas, ou cálcio elementar em dose dividida a cada 12 horas) também pode ser benéfico. É importante lembrar que a hipomagnesemia pode prejudicar a absorção de cálcio; por isso, pode-se administrar hidróxido de magnésio por via oral (1-2 mEq/kg a cada 24 horas ou em dose dividida a cada 12 horas), em caso de necessidade. Muitos cães com hipocalcemia ionizada apresentam níveis baixos de 25-hidroxivitamina D e podem se beneficiar do tratamento com calcitriol (20-30 ng/kg VO a cada 24 horas nos primeiros 3-4 dias, seguido por uma dose de manutenção de 5-15 ng/kg a cada 24 horas; é melhor administrá-lo separadamente dos esteroides). Atualmente, não se sabe se os cães acometidos por enteropatia perdedora de proteínas com hipovitaminose D e normocalcemia se beneficiariam da administração de produtos à base de vitamina D. Os cães com enteropatia perdedora de proteínas são classificados como de “alto risco” para trombose (com base nas diretrizes do *Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care* [CURATIVE] de 2022) e, por essa razão, é recomendável a tromboprofilaxia (24). Muitos cães recebem o clopidogrel como antitrombótico a uma dose de 2-3 mg/kg VO a cada 24 horas; todavia, o uso de inibidores do fator Xa (por exemplo, apixabana, rivaroxabana) para tromboprofilaxia também pode ser considerado.

A drenagem de derrames abdominais ou torácicos só é recomendada se houver desconforto ou dificuldade respiratória. O uso de diuréticos é desencorajado, pois, além de serem muitas vezes ineficazes, esses agentes podem promover desidratação. Qualquer fluidoterapia com cristaloides deve ser criteriosa em função da hipoproteinemia. O volume de plasma necessário para aumentar a albumina de um paciente é substancial e normalmente impraticável. Os coloides, como os hidroxietilamidos, representam a opção mais útil para melhorar o edema. A albumina humana concentrada (25%) não é recomendada para cães (25). Um produto de albumina canina está disponível em alguns países e, segundo relatos anedóticos, é eficaz em cães com enteropatia perdedora de proteínas. Por fim, os cães com esse tipo de enteropatia podem frequentemente se beneficiar de outros cuidados de suporte, como medicamentos para reduzir vômitos e náuseas (por exemplo, maropitanto a 2 mg/kg VO a cada 24 horas).

Tratamento especulativo

Caso se faça o tratamento de um cão sem o benefício de uma biopsia intestinal, o clínico deve discutir com o cliente os riscos envolvidos (erro de diagnóstico, bem como possíveis danos se o paciente tiver uma enteropatia infecciosa) e também deve considerar a raça acometida e se há alguma predisposição conhecida. Na ausência de biopsia ou predisposição racial conhecida, talvez seja melhor presumir que tanto a linfangiectasia intestinal como a enteropatia inflamatória crônica estejam presentes e tratar de acordo.

••• Casos refratários e prognóstico

Alguns cães com enteropatia perdedora de proteínas apresentam uma resposta clínica ou bioquímica nula a mínima a doses anti-inflamatórias ou imunossupressoras de esteroides e agentes imunossupressores de segunda linha. Nesses casos, a autora recomenda a redução

gradual dos medicamentos e a modificação da dieta (de preferência, com a consulta de um veterinário nutricionista certificado), bem como o tratamento de deficiências e a prevenção de complicações. Segundo relatos anedóticos, alguns cães com enteropatia perdedora de proteínas refratária causada por linfangiectasia intestinal mostraram uma melhora em resposta à octreotida (5-10 µg/kg SC a cada 8-12 horas); atualmente, entretanto, há informações limitadas disponíveis sobre a eficácia e os possíveis efeitos colaterais desse tratamento. Em uma revisão de 445 casos de enteropatia perdedora de proteínas canina, o óbito associado à doença aconteceu em 54,2% dos cães (1). Contudo, o aumento da compreensão da natureza heterogênea dessa condição e a necessidade de terapia individualizada podem conduzir a desfechos melhores. Apesar do prognóstico reservado, alguns cães com enteropatia perdedora de proteínas terão uma excelente resposta ao tratamento; entretanto, mesmo nos pacientes que apresentam uma resposta inicial, a recidiva é sempre possível. Os cães acometidos devem ser monitorados com frequência, e o tratamento pode durar a vida toda.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A enteropatia perdedora de proteínas é uma síndrome heterogênea em cães causada com maior frequência por enteropatia inflamatória crônica, linfangiectasia intestinal, ou uma combinação dos dois distúrbios. O diagnóstico requer a exclusão de outras causas de hipalbuminemia, seguida de uma avaliação sistemática para identificar a causa específica. O tratamento deve ser individualizado, dependendo da causa específica da enteropatia perdedora de proteínas em um cão, em vez de adotar uma abordagem padronizada, e o manejo nutricional é a base da terapia em muitos casos de enteropatia perdedora de proteínas nessa espécie.

REFERÊNCIAS

- Craven MD, Washabau RJ. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33(2):383-402.
- Simmerson SM, Armstrong PJ, Wünschmann A, et al. Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in protein-losing enteropathy in Yorkshire Terrier dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2014;28(2):331-337.
- Littman MP, Dambach DM, Vaden SL, et al. Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 cases (1983-1997). *J. Vet. Intern. Med.* 2000;14(1):68-80.
- Dossin O, Lavoué R. Protein-losing enteropathies in dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2011;41(2):399-418.
- Allenspach K, Iennarella-Servantez C. Canine protein losing enteropathies and systemic complications. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2021;51(1):111-122.
- Allenspach K, Rizzo J, Jergens AE, et al. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Vet. Res.* 2017;8:13(1):96.
- Jablonski Wennogle SA, Priestnall SL, Suárez-Bonnet A, et al. Comparison of clinical, clinicopathologic, and histologic variables in dogs with chronic inflammatory enteropathy and low or normal serum 25-hydroxycholecalciferol concentrations. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33(5):1995-2004.
- Goodwin LV, Goggs R, Chan DL, et al. Hypercoagulability in dogs with protein-losing enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2011;25(2):273-277.
- Heilmann RM, Parnell NK, Grützner N, et al. Serum and fecal canine α1-proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. *Vet. J.* 2016;207:131-139.
- Sutherland-Smith J, Penninck DG, Keating JH, et al. Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2007;48(1):51-57.
- Jablonski Wennogle SA, Priestnall SL, Webb CB. Histopathologic characteristics of intestinal biopsy samples from dogs with chronic inflammatory enteropathy with and without hypoalbuminemia. *J. Vet. Intern. Med.* 2017;31(2):371-376.
- García-Sancho M, Sainz A, Villacusa A, et al. White spots on the mucosal surface of the duodenum in dogs with lymphocytic plasmacytic enteritis. *J. Vet. Sci.* 2011;12(2):165-169.
- Procoli F, Mötsküla PF, Keyte SV, et al. Comparison of histopathologic findings in duodenal and ileal endoscopic biopsies in dogs with chronic small intestinal enteropathies. *J. Vet. Intern. Med.* 2013;27(2):268-274.
- Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, et al. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J. Vet. Intern. Med.* 2010;24(1):10-26.
- Jablonski Wennogle SA, Priestnall SL, Suárez-Bonnet A, et al. Lymphatic endothelial cell immunohistochemical markers for evaluation of the intestinal lymphatic vasculature in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33(4):1669-1676.
- Rudinsky AJ, Howard JP, Bishop MA, et al. Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers. *J. Small Anim. Pract.* 2017;58(2):103-108.
- Nagata N, Ohta H, Yokoyama N, et al. Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein-losing enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2020;34(2):659-668.
- Rossi G, Cerquetella M, Antonelli E, et al. The importance of histologic parameters of lacteal involvement in cases of canine lymphoplasmacytic enteritis. *Gastroent. Hepatol. Bed. Bench.* 2015;8(1):33-41.
- Jablonski Wennogle SA, Stockman J, Webb CB. Prospective evaluation of a change in dietary therapy in dogs with steroid-resistant protein-losing enteropathy. *J. Small Anim. Pract.* 2021;62(9):756-764.
- Jablonski Wennogle SA, Olver CS, Shropshire SB. Coagulation status, fibrinolysis, and platelet dynamics in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J. Vet. Int. Med.* 2021;35(2):892-901.
- Salavati Schmitz S, Gow A, Bommer N, et al. Diagnostic features, treatment, and outcome of dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33(5):2005-2013.
- White R, Atherly T, Guard B, et al. Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut. Microbes.* 2017;8(5):451-466.
- Toresson L, Steiner JM, Suchodolski JS, et al. Oral cobalamin supplementation in dogs with chronic enteropathies and hypcobalaminemia. *J. Vet. Intern. Med.* 2016;30(1):101-107.
- deLaforcade A, Bacek L, Blais MC, et al. 2022 Update of the Consensus on the Rational Use of Antithrombotics and Thrombolytics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) Domain 1- Defining populations at risk. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 2022;32(3):289-314.
- Loyd KA, Cocayne CG, Cridland JM, et al. Retrospective evaluation of the administration of 25% human albumin to dogs with protein-losing enteropathy: 21 cases (2003-2013). *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 2016;26(4):587-592.

INFECÇÃO POR GIARDÍASE EM CÃES

Embora a infecção por giárdia seja comumente identificada em cães, a decisão quanto à sua importância (i. e., se ela se trata de um achado significativo) e a seleção da melhor abordagem terapêutica para uma determinada situação podem muitas vezes levantar dúvidas na prática clínica. Este artigo visa fornecer algumas respostas para o clínico.

PONTOS-CHAVE



Introdução

Com a disponibilidade de métodos de diagnóstico mais eficientes, o parasita unicelular *Giardia duodenalis* é, hoje em dia, frequentemente detectado em cães e gatos. No entanto, a infecção pode variar em termos de gravidade, desde uma forma subclínica até um quadro com uma variedade de sinais gastrointestinais (GI), e o clínico pode ter muitas dúvidas em relação a esse parasita — por exemplo, a sensibilidade e a especificidade dos testes de diagnóstico, a necessidade de tratar ou não, bem como as melhores opções terapêuticas. Além disso, os sinais clínicos podem persistir após o tratamento ou, então, o exame de fezes pode permanecer positivo apesar da terapia bem-sucedida e da melhora clínica; portanto, considerando que esse parasita pode levantar muitas dúvidas, é importante que o diagnóstico, o tratamento e o controle das infecções por giárdia sejam claros e inequívocos. As respostas — às vezes, confusas — podem ser obtidas de diferentes fontes: de algum parasitologista, de um especialista em trato GI, de um laboratório ou do fabricante de medicamentos registrados para o tratamento da giárdia. Portanto, não é uma tarefa fácil fornecer orientações gerais válidas em todas as situações, mas uma abordagem unificada para infecções por giárdia leva a um melhor controle dessa doença e garante que qualquer outro problema GI presente possa ser identificado em um estágio precoce (inicial). Este artigo tem como objetivo oferecer informações para fundamentar tal abordagem.

Epidemiologia

O flagelado *Giardia duodenalis* (sinônimo *G. lamblia*, *G. intestinalis*) ocorre mundialmente como um protozoário parasita intestinal de mamíferos (incluindo seres

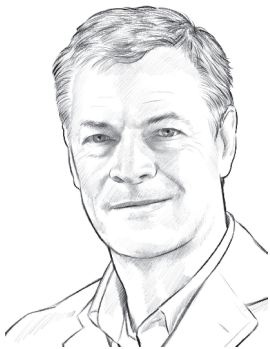
humanos), aves, répteis e anfíbios. Com a genotipagem, o parasita pode ser dividido em 8 grupos (conhecidos como grupos A intestinais H) — que, geralmente, exibem clara especificidade de hospedeiro.

Os grupos A e B ocorrem em seres humanos, C e D em cães, e F em gatos. Às vezes, os grupos A e B são encontrados em cães e gatos, mas até o momento os grupos C, D ou F raramente são demonstrados em humanos (1,2).

A prevalência de giárdia em humanos varia de 0,4-7,5% nos países ocidentais a 8-30% em países não industrializados (3); além disso, estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo estejam infectadas com o parasita (4). As taxas de infecção em humanos, cães e gatos variam consideravelmente, de acordo com o país, as condições de vida e os métodos de teste. Na Europa, relatam-se prevalências de 3-7% em cães domésticos, mas em canis essa prevalência pode chegar a 46% (3,5). Em países não industrializados, o parasita pode ser encontrado em 10-30% dos cães de estimação (3). Em um estudo holandês que analisou 381 cães sem sinais, os cães de caça apresentaram a maior prevalência de giárdia (65%), enquanto um grupo aleatório de cães de estimação no mesmo estudo teve uma prevalência de 8%. Outro estudo relatou uma prevalência de 25% em amostras fecais, enviadas para um laboratório de diagnóstico, de 192 cães que apresentavam sinais clínicos gastrointestinais (6).

Ciclo de vida

A giárdia tem um ciclo de vida direto. Após a ingestão de cistos infectantes presentes em alimentos, na água de bebida ou no ambiente, os trofozoítos móveis excistem-se na parte anterior do intestino delgado e, em seguida, aderem-se à mucosa com uma ventosa ventral.



Paul A. M. Overgaauw

Médico-veterinário, PhD, Dipl. ACVM, Department of Population Health Sciences, College of Veterinary Medicine, Utrecht University, Holanda

Depois de se formar em 1985, o Dr. Overgaauw passou vários anos na clínica de grandes e pequenos animais, além de ter trabalhado como gerente técnico na indústria. Ele obteve seu título de doutor (PhD) em 1997 na área de epidemiologia do parasitismo pelo nematódeo *Toxocara*, e sua especialidade é em parasitologia veterinária, zoonoses e saúde pública veterinária. Até 2014, ele foi Professor de Saúde Animal na Universidade de Ciências Aplicadas em Den Bosch e, desde 2009, é pesquisador visitante na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Utrecht. Atualmente, Overgaauw é professor especialista em Microbiologia e Parasitologia Veterinária na Universidade de Utrecht e, desde 2015, é presidente do European Scientific Counsel on Companion Animal Parasites (ESCCAP Europe, Conselho Científico Europeu para os Parasitas de Animais de Companhia).



Rolf R. Nijse

Médico-veterinário, PhD, Department of Infectious Diseases and Immunology, College of Veterinary Medicine, Utrecht University, Holanda

Depois de se formar em 1996, o Dr. Nijse passou vários anos trabalhando na clínica de pequenos animais e, em seguida, ministrou aulas para técnicos veterinários. Após sete anos, ele foi nomeado tutor e pesquisador na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Utrecht e, em 2016, obteve seu doutorado (PhD) em epidemiologia de nematódeos. Como presidente da ESCCAP Benelux, ele está ativamente envolvido na elaboração de bons e sólidos conselhos para o controle de infecções parasitárias em animais de companhia.

Esses trofozoítos, por sua vez, multiplicam-se por reprodução assexuada; depois desse processo, eles encistam-se mais abaixo no intestino delgado e, então, são excretados nas fezes em grande número (às vezes, de forma intermitente) por semanas a meses (**Figura 1**). Embora trofozoítos móveis possam ser vistos em fezes frescas (recém-coletadas) ainda quentes se houver passagem intestinal acelerada (ou seja, diarreia), eles não sobrevivem à passagem gástrica e, portanto, não são infecciosos (**Figura 2**). Os cistos imóveis são altamente resistentes (daí os níveis ambientais elevados de maneira persistente) e são infecciosos de imediato uma vez excretados (**Figura 3**). A contaminação orofecal se dá pela ingestão de cistos através da coprofagia ou por meio de pelagem, alimentos, solo ou água de bebida contaminados por fezes. Em seres humanos, foi demonstrado que a infecção pode ocorrer com um número muito baixo (10-100) de cistos (7). A infecção pode permanecer ativa por semanas a meses e ser aguda, crônica ou subclínica. O período de incubação em cães é de quatro a dezesseis dias, e o tempo mínimo entre o momento da infecção e a primeira oportunidade de detecção do parasita nas fezes (período pré-patente) é, em média, de sete dias. Embora os cistos possam sobreviver por meses no ambiente, eles são sensíveis à luz solar e à desidratação, além de serem bastante reduzidos em termos numéricos por ciclos de congelamento-descongelamento (5,8); quanto mais frio e úmido for o ambiente, mais tempo os cistos permanecerão infecciosos.

Os portadores assintomáticos de giárdia (9) podem infectar o ambiente, sem ser notados por um longo período de tempo. Supõe-se que a infecção induz imunidade parcial, o que diminui os sinais clínicos, e a infecção finalmente desaparece; depois disso, o hospedeiro apresenta uma resistência limitada à reinfeção (5).

●●● Sinais clínicos



A infecção por giárdia é geralmente de natureza subclínica e muitas vezes autolimitante, mas pode causar fezes moles ou viscosas intermitentes crônicas e até mesmo diarreia aquosa. Além disso, podem ocorrer anorexia, vômitos, emaciação e letargia, especialmente (a) em animais com imunidade reduzida, (b) nos filhotes, (c) na presença de infecção concomitante, ou (d) em cães de trabalho. Quando filhotes jovens são infectados, pode-se observar um retardo de crescimento e desenvolvimento.

No intestino, observa-se pouca inflamação na fase aguda. Má digestão, má absorção e má secreção explicam o quadro clínico. A gravidade dos sinais é altamente dependente de vários fatores, incluindo a cepa de giárdia, a imunidade, idade e estado nutricional do hospedeiro, bem como a presença de quaisquer outras infecções. Ainda, se um hospedeiro também tiver uma carga parasitária de vermes, isso parece inibir o desenvolvimento da população de giárdia, sendo encontrado um número menor de cistos ao exame microscópico (10). O tratamento com anti-helmínticos pode, portanto, aumentar a suscetibilidade à infecção por giárdia, provavelmente porque a atividade das células *T-helper 2* induzida por vermes garante uma boa resposta imune contra giárdia (11,12). Embora não ocorra invasão da mucosa pelo parasita, foram descritas alterações em seres humanos dentro e fora do trato GI, capazes de levar ao retardo do crescimento e até mesmo à emaciação, bem como alterações pós-infecciosas crônicas, novamente tanto dentro do trato GI quanto em outras partes do corpo (13). Considerando que a prevalência de giárdia varia muito, pode ser difícil prever com que frequência ela é responsável pelos sinais clínicos em cães. A infecção não foi significativamente associada a fezes moles em um estudo recente de 1.291 cães de várias origens (ou seja, cães domésticos, cães de abrigo, cães de caça e aqueles mantidos em laboratório), embora os cães domésticos tenham uma probabilidade expressivamente maior de testar positivo para giárdia se tiveram diarreia.

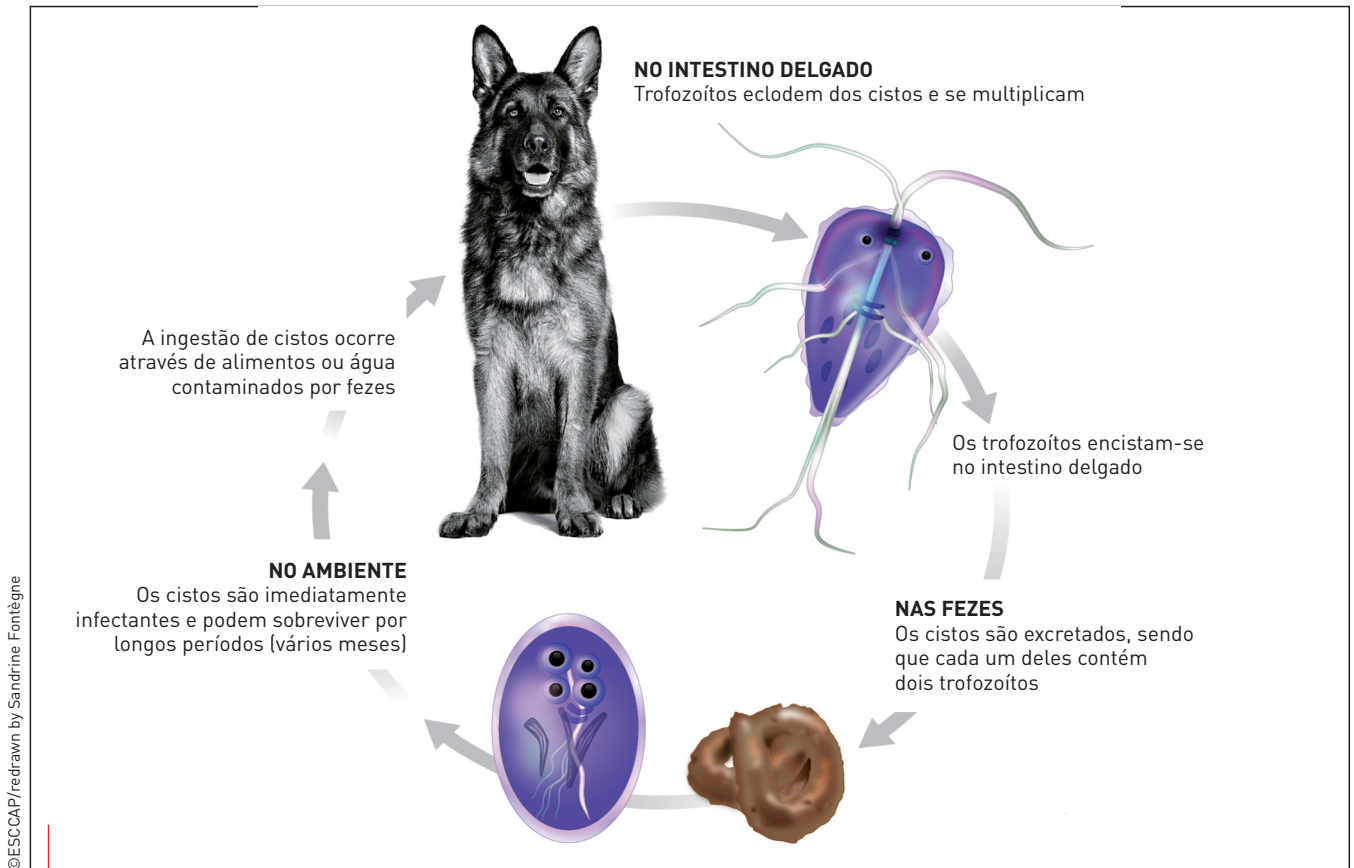


Figura 1. O ciclo de vida da *Giardia duodenalis*.

Cães jovens e cães em canis eram significativamente mais propensos a serem positivos para o parasita em testes, e essas associações foram consistentes em diferentes métodos de diagnóstico. Foi observado que cães jovens e cães com sinais clínicos excretam o maior número de cistos de giárdia (10).

Testes de diagnóstico

Há vários testes disponíveis para a detecção do parasita giárdia (6,14). São eles:

- Esfregaço fecal (realizado com o uso de fezes finas ainda quentes, visualizadas imediatamente quanto à presença ou ausência de trofozoítos em movimento)
- Técnica de flutuação passiva
- Flutuação por centrifugação-sedimentação
- Testes rápidos (ELISA) no local de atendimento (bancada) (baseados geralmente na detecção de proteína da parede do cisto nas fezes)
- Teste de imunofluorescência/ensaio de imunofluorescência direta
- Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A sensibilidade relativa de cada método está exibida na **Figura 4**. Observe que os testes de imunofluorescência e PCR só podem ser realizados em laboratórios especializados.

Os diferentes testes disponíveis foram avaliados em, pelo menos, um estudo. Amostras fecais de 573 cães foram examinadas quanto à presença de *G. duodenalis*, utilizando uma variedade de métodos (flutuação por centrifugação-sedimentação, análise microscópica, ensaio de



Figura 2. Um trofozoíto de giárdia nas fezes (círculo vermelho) (aumento de 600x)



Figura 3. Um cisto de giárdia intacto nas fezes (círculo vermelho) (aumento de 600x)



Figura 4. Visão geral da sensibilidade dos vários testes de diagnóstico para giárdia.

imunofluorescência direta, ensaio imunocromatográfico enzimático rápido e qPCR). Foi concluído que todos os testes eram altamente específicos; nesse caso, o teste rápido apresentou a maior especificidade relativa (99,6%), enquanto a qPCR, a menor (85,6%). As sensibilidades relativas foram muito mais variáveis; nesse aspecto, a qPCR revelou a maior (97,0%) sensibilidade, ao passo que a flutuação por centrifugação-sedimentação, a menor (48,2%). O ensaio de imunofluorescência direta era mais sensível do que o teste rápido no local de atendimento, porém um pouco menos específico. Os métodos que envolvem microscopia para a identificação de cisto ou a detecção de parede cística devem ser utilizados nos casos em que é necessária uma alta especificidade (6); no entanto, é discutível se há necessidade disso para o diagnóstico na investigação de casos clínicos de diarreia.

Como a sensibilidade e a especificidade dos vários testes de diagnóstico não são 100%, um resultado negativo não exclui completamente a infecção, e um resultado positivo não garante a presença de infecção por giárdia. Os trofozoítos são detectados principalmente em casos de diarreia grave, e os cistos tendem a ser excretados em número moderado e de forma intermitente. Por outro lado, um resultado verdadeiro-positivo no teste nem sempre significa que giárdia é a causa dos sinais clínicos, mas indica apenas a presença dos cistos (ou proteínas da parede cística).

Em um estudo de 152 cães domésticos saudáveis e sem sinais clínicos, foram encontrados cistos de giárdia nas fezes em 15% dos animais através do teste de flutuação por centrifugação-sedimentação (15), enquanto em um estudo de 8.685 cães com diarreia ou vômitos, 24,8% dos animais testaram positivo para giárdia no teste rápido de ELISA (16).

Como os cistos de giárdia podem ser excretados de maneira intermitente, o exame de fezes com flutuação por centrifugação-sedimentação pode produzir um resultado



“A infecção por giárdia é geralmente de natureza subclínica e muitas vezes autolimitante, mas pode causar fezes moles ou viscosas intermitentes crônicas e até diarreia aquosa.”

Paulo A. M. Overgaauw



Figura 5. Infecção mista com cistos de giárdia (setas de cor vermelha) e ovo do nematódeo *Toxocara* (aumento de 400x) nas fezes.

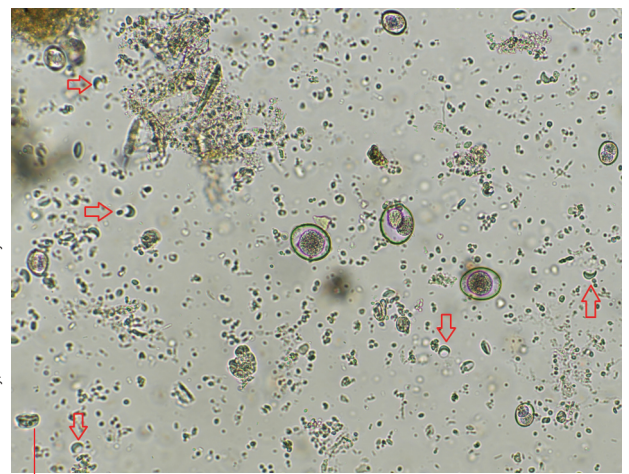


Figura 6. Infecção mista em amostra de fezes, exibindo giárdia (setas de cor vermelha) e alguns cistos de *Cystoisospora* (aumento de 200x).

falso-negativo, especialmente se um animal estiver excretando apenas uma quantidade moderada de cistos. Entretanto, a confiabilidade aumenta quando as fezes de três dias consecutivos são submetidas a exame. Isso não se aplica aos testes rápidos de bancada cada vez mais comuns, em que uma única amostra é suficiente para um resultado confiável. Uma vantagem do método de flutuação por centrifugação-sedimentação é que ele pode fornecer informações sobre a presença de outros parasitas, enquanto muitos testes rápidos só detectam a giárdia.

Na verdade, estudos mostraram que infecções mistas são frequentemente encontradas em cães com diarreia (7); portanto, um exame geral de fezes pode agregar valor. Além das infecções por vermes (**Figura 5**), infecções por protozoários como *Cystoisospora* spp. também devem ser consideradas (**Figura 6**). Com o teste rápido, pode ocorrer resultado falso-positivo se a proteína da parede cística ainda estiver presente no intestino, mesmo quando não restam cistos viáveis; as proteínas ainda podem ser detectadas por 1 a 2 dias após a infecção ter passado (devido ao tempo de trânsito desde o intestino delgado até a excreção fecal). Na prática, às vezes se observam resultados positivos nos testes rápidos de bancada em animais sem sinais clínicos após o tratamento, quando outros testes de diagnóstico retornam um resultado negativo.

Como a giárdia também pode estar presente em cães sem sinais, o quadro clínico sempre deve ser o fator decisivo; caso se detecte a presença de trofozoítos, cistos ou proteínas da parede cística em um cão saudável que não apresenta sinais clínicos, não é necessário iniciar a terapia, embora seja útil monitorar o animal. Contudo, a situação pode ser muito diferente se um animal assintomático com teste positivo for introduzido em uma população negativa de animais suscetíveis.

Para animais com trofozoítos detectados em esfregaço fecal ou nos casos em que há um resultado positivo na flutuação por centrifugação-sedimentação ou no teste rápido de bancada com sinais clínicos compatíveis, a terapia é um plano de ação útil. Cães em abrigos e canis geralmente mostram sinais persistentes ou recorrentes sugestivos de infecção por giárdia e, com frequência, apresentam resultados positivos. Não há uma clara correlação entre o número de cistos encontrados nas fezes e a gravidade da infecção. O mesmo se aplica à presença de trofozoítos nas fezes: sua detecção não indica necessariamente infecção grave, mas sinaliza o transporte acelerado pelo intestino (ou seja, diarreia), que pode ser atribuído à existência de giárdia ou a outras causas.

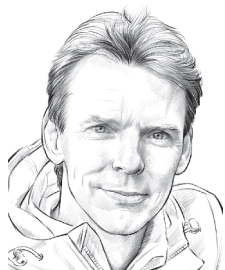
Tratamento



Cães domésticos

Um curso terapêutico de três dias com fembendazol (50 mg/kg a cada 24 horas) é aprovado em alguns países para o tratamento de infecções por giárdia em cães e constitui o fármaco de primeira escolha (17-19); todavia, três dias de terapia podem ser insuficientes em alguns casos, havendo o risco de autoinfecção/reinfecção. Por isso, o tratamento de duração mais longa (por exemplo, até 10 dias) é, às vezes, recomendado, embora seja importante notar que isso pode estar fora das recomendações do fabricante em muitos países (20). Ao lidar com infecções clínicas, as regiões do períneo, os quartos traseiros e os membros posteriores do paciente podem ser lavados (por exemplo, com xampu de clorexidina) para remover os cistos da pelagem. Isso é particularmente útil se o risco de reinfecção a partir do ambiente for muito baixo e, portanto, a probabilidade de autoinfecção de um animal que se lambe for relativamente alta. É sempre recomendável recolher as fezes o mais rápido possível após a defecação.

Se não houver melhora suficiente após uma semana de tratamento e outras causas, como infecções concomitantes, forem descartadas, a terapia poderá ser repetida. Se necessário, o metronidazol (25 mg/kg a cada 12 horas por cinco dias, ou conforme recomendado na ficha técnica) é



“Um resultado verdadeiro-positivo no teste nem sempre significa que a giárdia é a causa dos sinais clínicos, mas sim que os cistos (ou proteínas da parede cística) estão presentes.”

Rolf R. Nijse

uma opção alternativa. Lembre-se que, às vezes, podem ocorrer efeitos colaterais neurológicos com esse medicamento; no entanto, há algumas evidências de que uma dose de 25 mg/kg a cada 24 horas não só é eficaz, mas também reduz consideravelmente o risco de efeitos colaterais (5,16). O metronidazol deve ser utilizado com cautela em função de problemas de resistência a antibióticos.

Se houver vários cães em um ambiente doméstico, deve-se ter em mente que a reinfecção pode ser causada não apenas pelo próprio paciente ou pelo ambiente, mas também por um portador assintomático presente na casa; por essa razão, talvez seja prudente testar os outros animais desse ambiente também.

Além da medicação, uma dieta gastrointestinal de fácil digestão pode ajudar na recuperação, especialmente nos casos em que o metronidazol foi utilizado, pois esse fármaco pode ter um impacto negativo na flora intestinal. Algumas publicações recomendam uma dieta pobre em fibras e carboidratos, porém rica em proteínas, para impedir o rápido crescimento e multiplicação de giárdia e *Clostridium* spp. Todavia, às vezes se observa uma melhora utilizando uma dieta com maior teor de fibra bruta e menor digestibilidade. A alteração do substrato, juntamente com a imunidade do hospedeiro e possível uso de medicação, pode retardar o crescimento da giárdia a tal ponto de haver uma inversão do equilíbrio imunológico e o controle da infecção pelo próprio hospedeiro.

O prognóstico da giardiase costuma ser bom; entretanto, em animais jovens, desidratados ou mais idosos e naqueles com imunidade reduzida, há maior risco de complicações; por exemplo, a adesão dos trofozoítos de giárdia pode levar à ruptura das junções estreitas do epitélio intestinal, resultando potencialmente em infecções bacterianas secundárias (21). A experiência mostra que, apesar de todas as medidas, alguns casos crônicos podem persistir com pouca ou nenhuma resposta à terapia. Se o animal foi tratado e a giárdia não estiver mais presente, mas os sinais clínicos persistirem, recomenda-se uma investigação mais aprofundada — pesquisando, por exemplo, a presença de infecções por outros protozoários, inflamação intestinal crônica e alergias alimentares.

Canis

Para grupos maiores de animais em condições de canil com infecção comprovada por giárdia, é aconselhável dividir os animais em grupos menores ou alojá-los individualmente. Nessa circunstância, também é útil tratar os animais assintomáticos que testem positivo para giárdia, a fim de reduzir ao máximo a contaminação ambiental. Ao término do período de tratamento, os animais devem ser lavados e transferidos para um recinto limpo, seco e desinfetado. Obviamente, é preciso tomar cuidado para garantir que os animais não tenham acesso a fontes naturais de água potencialmente contaminadas depois disso.

Em um estudo, foi descrito o controle de giárdia em um grupo de cães de teste (22), em que Beagles mantidos individualmente foram tratados com uma combinação de febantel (um precursor do fembendazol)/praziquantel/pirantel por três dias.

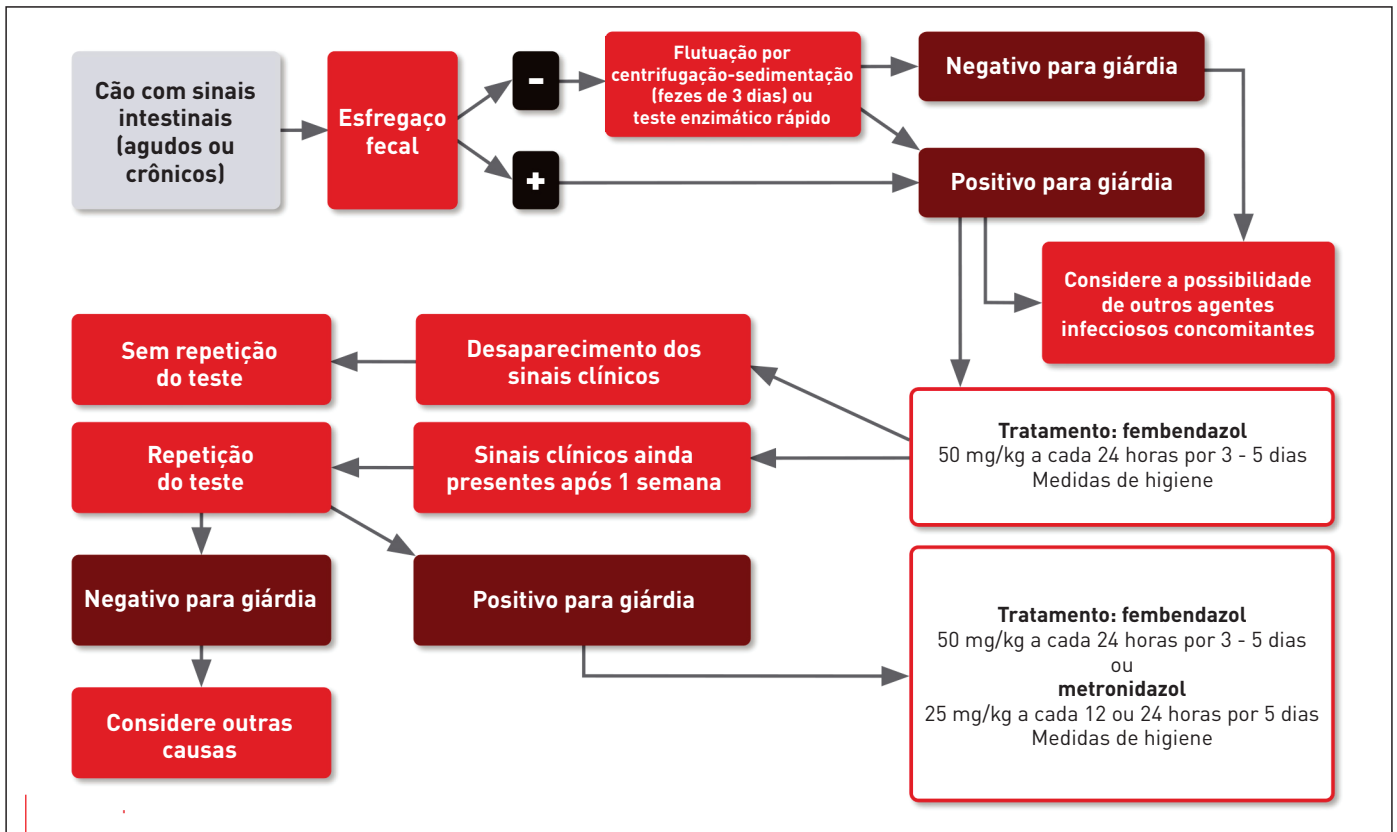


Figura 7. Um algoritmo para o diagnóstico e tratamento de infecções por giárdia em cães (modificado a partir da referência 25).

Os recintos, construídos em aço inoxidável com piso liso de epóxi, foram desinfetados diariamente com compostos de amônio quaternário ou solução de hipoclorito de sódio (alvejante). Embora a última substância seja de uso comum, normalmente há relatos de um efeito insuficiente. Apesar disso, verificou-se que a giárdia estava novamente presente em vários cães após 17-24 dias, e todos os cães voltaram a apresentar diarreia. Quando os cães foram lavados no último dia de repetição do tratamento e depois transferidos para um recinto limpo, os problemas desapareceram.

Ambiente

Mediante a ocorrência de recidivas (e especialmente em canis), podem ser feitas tentativas para reduzir a carga infecciosa pelo tratamento do ambiente, sempre que possível. A reinfecção pode ocorrer facilmente se um cão ingerir as fezes de outros animais ou beber de lago de jardim ou poças d'água contaminados. O plano de ação, portanto, depende da situação.

Depois de limpar as superfícies lisas do ambiente doméstico e deixá-las secar por completo, é essencial tornar os cistos inativos por meio da desinfecção com um composto de amônio quaternário. Contudo, esses compostos não estão amplamente disponíveis para uso doméstico e funcionam apenas em um ambiente limpo, sem resíduos de sabão. Para uma desinfecção eficaz, o agente deve permanecer em contato com a superfície por um período de tempo suficientemente longo, em geral 5 minutos no mínimo; por essa razão, sempre se deve consultar o folheto informativo do fabricante. Carpetes e móveis de tecido podem ser tratados com água quente ou vapor (5 minutos a 70°C ou 1 minuto a 100°C) (8); no entanto, é recomendado fazer testes prévios para garantir que as superfícies resistam a esses métodos. Água quente

(lava-louças, máquinas de lavar) também pode ser usada para desinfetar vestes, roupas de cama, brinquedos e vasilhas de alimento e, novamente, a duração do tratamento depende da temperatura; a água a 45°C desinfeta em 20 minutos, mas esse processo de desinfecção requer apenas 5 minutos com a água a uma temperatura de 70°C. Uma secadora de roupa e a luz solar também podem contribuir significativamente para o processo de desinfecção. Se algum carro for utilizado para o transporte de cães acometidos (incluindo, por exemplo, um serviço de passeio para cães), ele também deverá ser desinfetado. Como a giárdia também pode causar infecção através da água de superfície, os cães devem ser impedidos de beber água de ambientes externos e lamber a grama, entre outras coisas, o máximo possível.

●●● Acompanhamento e possível reinfecção

Considerando o período pré-patente de pelo menos sete dias, recomenda-se repetir o exame de fezes em infecções clínicas não antes de oito a dez dias após o término do tratamento. A repetição do exame só é realmente útil se o animal ainda apresentar sinais clínicos ou se este for transferido para uma população (suscetível) fechada livre de giárdia. Se os sinais persistirem, deve-se considerar a possibilidade de outra causa; todavia, a recidiva é um problema em potencial, seja por reinfecção ou possivelmente por eficácia insuficiente da terapia instituída ou falta de conformidade a essa terapia. A Figura 7 apresenta um resumo dos vários procedimentos de diagnóstico e tratamento a serem adotados.

A giárdia é uma zoonose?

Com frequência se fala que a *Giardia* spp. de cães e gatos também pode infectar humanos, mas será que esse parasita realmente é uma zoonose? Na verdade, o risco de transmissão de cães ou gatos para humanos é muito baixo (23,24). Os grupos específicos de giárdia (C e D) de cães e (F) de gatos raramente são encontradas em humanos (3). Por outro lado, os grupos de giárdia de humanos podem circular em populações de cães e gatos, e os humanos podem aparentemente ser a fonte de infecção para esses pets; a partir daí, tais animais representam um risco zoonótico. Nos casos em que tanto os membros da família como os pets apresentam sintomas sugestivos de infecção por giárdia, é possível a transmissão mútua de um grupo A ou B de humanos. Em casos diagnosticados de infecção por giárdia em um pet, o médico-veterinário pode questionar sobre a presença de sinais gastrointestinais em algum membro da família e, se a resposta for positiva, pode aconselhar a consulta com um médico.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Exame coprológico, flutuação por centrifugação-sedimentação e testes rápidos de bancada podem ser utilizados para o diagnóstico de giárdia em cães levados à clínica. Se houver sinais clínicos e resultado positivo no teste de giárdia, o fembendazol é a terapia de primeira escolha; no entanto, um animal saudável com teste positivo, mas sem sinais, não costuma necessitar de tratamento. Nos casos de recidiva, talvez seja útil lavar o quarto traseiro do paciente; também é importante limpar e desinfetar o ambiente, bem como vasilhas de água e alimentos, além de evitar que os cães bebam água de superfície ou ingiram fezes. O risco de transmissão da giárdia de cães para humanos é, no entanto, muito baixo.

REFERÊNCIAS

1. Ballweber LR, Xiao L, Bowman DD, et al. Giardiasis in dogs and cats: update on epidemiology and public health significance. *Trends Parasitol.* 2010;4:180-189.
2. Soliman RH, Fuentes I, Rubio JM. Identification of a novel Assemblage B subgenotype and a zoonotic Assemblage C in human isolates of *Giardia intestinalis* in Egypt. *Parasitol. Int.* 2011;60:507-511.
3. Ryan U, Caccio SM. Zoonotic potential of *Giardia*. *Int. J. Parasitol.* 2013;43:943-956.
4. Escobedo AA, Almirall P, Robertson LJ, et al. Giardiasis: the ever-present threat of a neglected disease. *Infect. Disord. Drug. Targets* 2010;10:329-348.
5. ESCCAP [European Scientific Counsel Companion Animal Parasites]. Control of Intestinal Protozoa in Dogs and Cats. ESCCAP Guidelines no 6. 2nd ed 2018. Available online: <https://www.esccap.org/guidelines/gi6/> Accessed 8th July 2022
6. Uiterwijk M, Nijse R, Kooyman FNJ, et al. Comparing four diagnostic tests for *Giardia duodenalis* in dogs using latent class analysis. *Parasites & Vectors* 2018;11:439.
7. Paris JK, Wills S, Balzer HJ, et al. Enteropathogen co-infection in UK cats with diarrhoea. *BMC Vet. Res.* 2014;10:13.
8. Centers of Disease Control, Atlanta, USA. www.cdc.gov/parasites/giardia/giardia-and-pets.html Accessed 9th July 2022
9. Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001;14:114-128.
10. Uiterwijk M, Nijse R, Kooyman FNJ, et al. Host factors associated with *Giardia duodenalis* infection in dogs across multiple diagnostic tests. *Parasites & Vectors* 2019;12:556.
11. Blackwell AD, Martin M, Kaplan H, et al. Antagonism between two intestinal parasites in humans: the importance of co-infection for infection risk and recovery dynamics. *Proc. Biol. Sci.* 2013;280:20131671.
12. Hagel I, Cabrera M, Puccio F, et al. Co-infection with *Ascaris lumbricoides* modulates protective immune responses against *Giardia duodenalis* in school Venezuelan rural children. *Acta Trop.* 2011;117:189-195.
13. Halliez M, Buret AG, Di Prisco MC. Extra-intestinal and long-term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:8974-8985.
14. Relling Tysnes K, Skancke E, Robertson LJ. Subclinical *Giardia* in dogs: a veterinary conundrum relevant to human infection. *Trends Parasitol.* 2014;30:520-527.
15. Overgaauw PAM, Van Zutphen L, Hoek D, et al. Zoonotic parasites in fecal samples and fur from dogs and cats in the Netherlands. *Vet. Parasitol.* 2009;163:115-122.
16. Epe C, Rehker G, Schnieder T, et al. *Giardia* in symptomatic dogs and cats in Europe. *Vet. Parasitol.* 2010;173:32-38.
17. Barr SC, Bowman DD, Heller RL. Efficacy of fenbendazole against giardiasis in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1994;55:988-990.
18. Barutzki D, Schmid K. Bedeutung von *Giardia* bei Hunden und Möglichkeiten der Bekämpfung mit Fenbendazol. *Kleintierpraxis* 1999;44:911-918.
19. Zajac AM, LaBranche TP, Donoghue AR, et al. Efficacy of fenbendazole in the treatment of experimental *Giardia* infection in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1998;59:61-63.
20. ESCCAP [European Scientific Counsel Companion Animal Parasites]. Fact Sheet; *Giardia* infection in dogs and cats. Available online: <https://www.esccap.org/giardia-infection/> Accessed 10th August 2022
21. Hon Koh W, Geurden T, Paget T, et al. *Giardia duodenalis* Assemblage-specific induction of apoptosis and tight junction disruption in human intestinal epithelial cells: effects of mixed infections. *J. Parasitol.* 2013;99:353-358.
22. Payne PA, Ridley RK, Dryden MW, et al. Efficacy of a combination fenbendazole-pyrantel product, with or without vaccination with a commercial *Giardia* vaccine, for treatment of dogs with naturally occurring giardiasis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002;220:330-333.
23. Sprong H, Cacchio SM, van der Giessen JW. Identification of zoonotic genotypes of *Giardia duodenalis*. *Plos Negl. Trop. Dis.* 2009;3:e558
24. Uiterwijk M, Mughini-Gras L, Nijse R, et al. *Giardia duodenalis* multi-locus genotypes in dogs with different levels of synanthropism and clinical signs. *Parasites Vectors* 2020;13:605.
25. Van Noort R, Uiterwijk M, Van der Giessen J, et al. *Giardia* infections. Part 2. Consensus on diagnostics and therapy for dogs and cats. *Tijdschr. Diergeneesk* 2015;8:28-31 (in Dutch).

HIPOADRENOCORTICISMO ATÍPICO CANINO



Romy M. Heilmann

Prof. Dr. Médica-veterinária, Dipl. ACVIM (SAIM), Dipl. ECVIM-CA, MANZCVS (Small Animal Medicine), Ph.D., Department for Small Animals, Veterinary Teaching Hospital, College of Veterinary Medicine, University of Leipzig, Alemanha

A professora Heilmann é internista de pequenos animais certificada pela ACVIM e ECVIM, com interesse especial em gastroenterologia, hepatologia e imunologia clínica, bem como em radiologia e endoscopia intervencionistas. Depois de se formar em 2005, ela trabalhou em uma clínica de pequenos animais na Alemanha e então retornou à vida acadêmica para fazer sua pós-graduação. Em seguida, Heilmann concluiu um estágio rotativo de pequenos animais na Suíça e se mudou para a Universidade A&M do Texas para um programa combinado de Medicina Interna de Pequenos Animais (ACVIM-SAIM)/doutorado. Ela voltou para a Europa em 2015 como internista chefe em um centro médicos-veterinário de especialidades e referência na Suíça e depois foi nomeada para seu cargo atual como Professora e Chefe do serviço de Medicina Interna de Pequenos Animais da Universidade de Leipzig em 2016. Suas pesquisas envolvem novas rotas para o diagnóstico e tratamento de gastroenteropatias crônicas em cães e gatos, bem como de outras doenças inflamatórias primárias.

A doença de Addison talvez não seja o primeiro diagnóstico que vem à mente quando um cão apresenta sinais gastrointestinais, mas essa possibilidade não deve ser descartada, como descreve Romy Heilmann.

PONTOS-CHAVE



Introdução

O hipoadrenocorticismismo em sua forma típica (doença de Addison) é frequentemente um diagnóstico de fácil formulação quando os sinais clássicos e as alterações clinicopatológicas são óbvios e se encaixam perfeitamente no histórico e na identificação do paciente — por essa razão, pode parecer estranho que um gastroenterologista tenha de considerar esse problema ao realizar um exame. No entanto, o quadro clínico de cães acometidos — particularmente aqueles com hipoadrenocorticismismo atípico espontâneo — pode ser inespecífico. Isso pode envolver sinais gastrointestinais crônicos que aparecem e desaparecem, podem ser desencadeados ou exacerbados por eventos estressantes e, muitas vezes, respondem à fluidoterapia e ao tratamento sintomático.

Assim, o hipoadrenocorticismismo — em particular a sua forma atípica — pode mimetizar doenças gastrointestinais primárias e não deve ser omitido da lista de diagnósticos diferenciais em cães que apresentam sinais gastrointestinais vagos e inespecíficos.

Alguns detalhes do histórico

Terminologia

O hipoadrenocorticismismo, ou doença de Addison, desenvolve-se quando o córtex adrenal é incapaz de produzir e liberar quantidades suficientes de glicocorticoides endógenos e — especialmente em casos típicos — também de mineralocorticoides (**Figura 1**) (1).

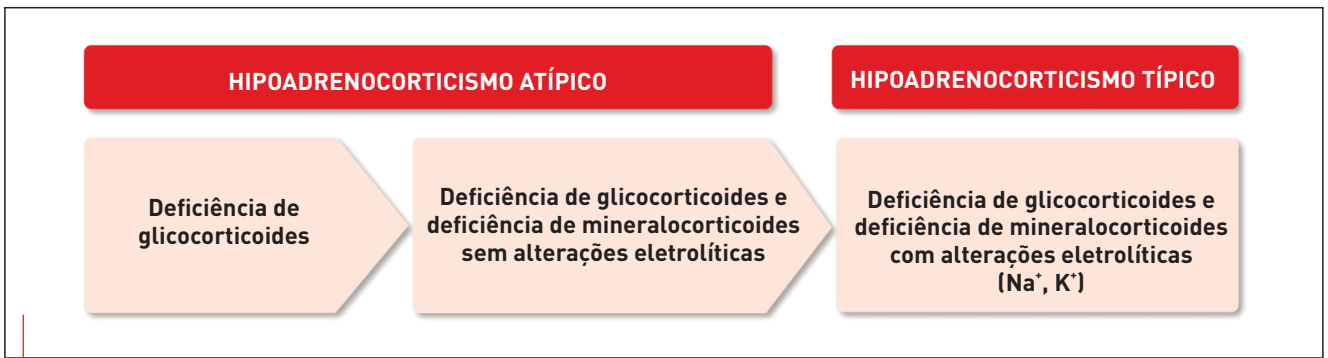


Figura 1. Classificação atual do hipoadrenocorticismo espontâneo em cães.

Ao contrário da apresentação típica do hipoadrenocorticismo, com aspectos clínicos e clinicopatológicos característicos causados pela deficiência concomitante de glicocorticoide e mineralocorticoide, os casos de hipoadrenocorticismo atípico em cães são mais difíceis de diagnosticar, pois essa forma de insuficiência adrenal não só é menos comum, mas também produz um quadro clínico mais sutil e inespecífico (1,2). É possível a transição do hipoadrenocorticismo atípico para o típico; por essa razão, os casos atípicos devem ser monitorados ao longo do tempo (2). Nos cães com a apresentação típica, em que pode ocorrer descompensação clínica com desidratação e choque hipovolêmico (crise addisoniana), a evolução de uma deficiência isolada de glicocorticoides pode ser meramente assumida com base na impressão retrospectiva de um início lento da doença e dos sinais clínicos associados.

Entretanto, é difícil comprovar essa evolução em casos típicos de hipoadrenocorticismo. Há relatos de predisposições raciais em Poodle Standard, Cão D'água Português, Retriever Nova Escócia Duck Tolling, Soft Coated Wheaten Terrier e Bearded Collie, mas cães de qualquer raça e idade podem ser acometidos por qualquer forma desta condição (2-5). Em comparação com casos típicos, os cães com hipoadrenocorticismo atípico tendem a ser mais idosos.

Etiologia

O hipoadrenocorticismo pode ser causado por qualquer condição que diminua a produção e liberação de

hormônios do córtex adrenal. É mais comum que essa endocrinopatia seja causada por um processo imunomediado que reduz a massa funcional do córtex adrenal produtor de hormônios, particularmente a porção média e interna produtora de glicocorticoides (zona fasciculata) (5-7). Outras causas menos comuns ou raras de hipoadrenocorticismo primário incluem distúrbios granulomatosos (por exemplo, doença fúngica), quadros vasculares (por exemplo, hemorragia, isquemia), depósitos de amiloide (particularmente em raças predispostas a desenvolver amiloidose), necrose, ou neoplasia metastática (8-10).

O hipoadrenocorticismo secundário (central) pode evoluir a partir de condições que afetam a produção e liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo e/ou do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, incluindo inflamação, infecções, traumatismo, e neoplasia (1,11).

Fisiopatologia

Na forma típica do hipoadrenocorticismo, a deficiência descompensada de glicocorticoides e mineralocorticoides resulta em alterações eletrolíticas características (hipercalemia, hiponatremia) no plasma (1). Em contraste, na forma atípica, há apenas deficiência de glicocorticoides ou deficiência combinada de corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides) sem alterações eletrolíticas, em virtude de mecanismos compensatórios independentes da aldosterona (por exemplo, compensação renal) (1,2).

●●● Detectando o hipoadrenocorticismo — o grande fingidor

Sinais clínicos

Considerando os vários efeitos dos glicocorticoides liberados por via endógena no corpo (Figura 2), incluindo funções cardíacas e gastrointestinais (12,13), os cães com hipoadrenocorticismo atípico geralmente apresentam sinais inespecíficos vagos que aparecem e desaparecem, tais como: nível reduzido de atividade (por exemplo, durante o desempenho de agilidade), letargia, fraqueza, inapetência, perda de peso ou condição corporal magra (Figura 3), vômitos (com ou sem hematêmese) ou regurgitação, diarreia (que pode ser hemorrágica), dor abdominal, e incontinência (1,2,13,14).



“Os cães diagnosticados com hipoadrenocorticismo atípico que apresentam normalidade em suas concentrações séricas de aldosterona basais e/ou estimuladas com ACTH necessitam apenas da reposição de glicocorticoides, mas seus eletrólitos séricos devem ser monitorados regularmente.”

Romy M. Heilmann

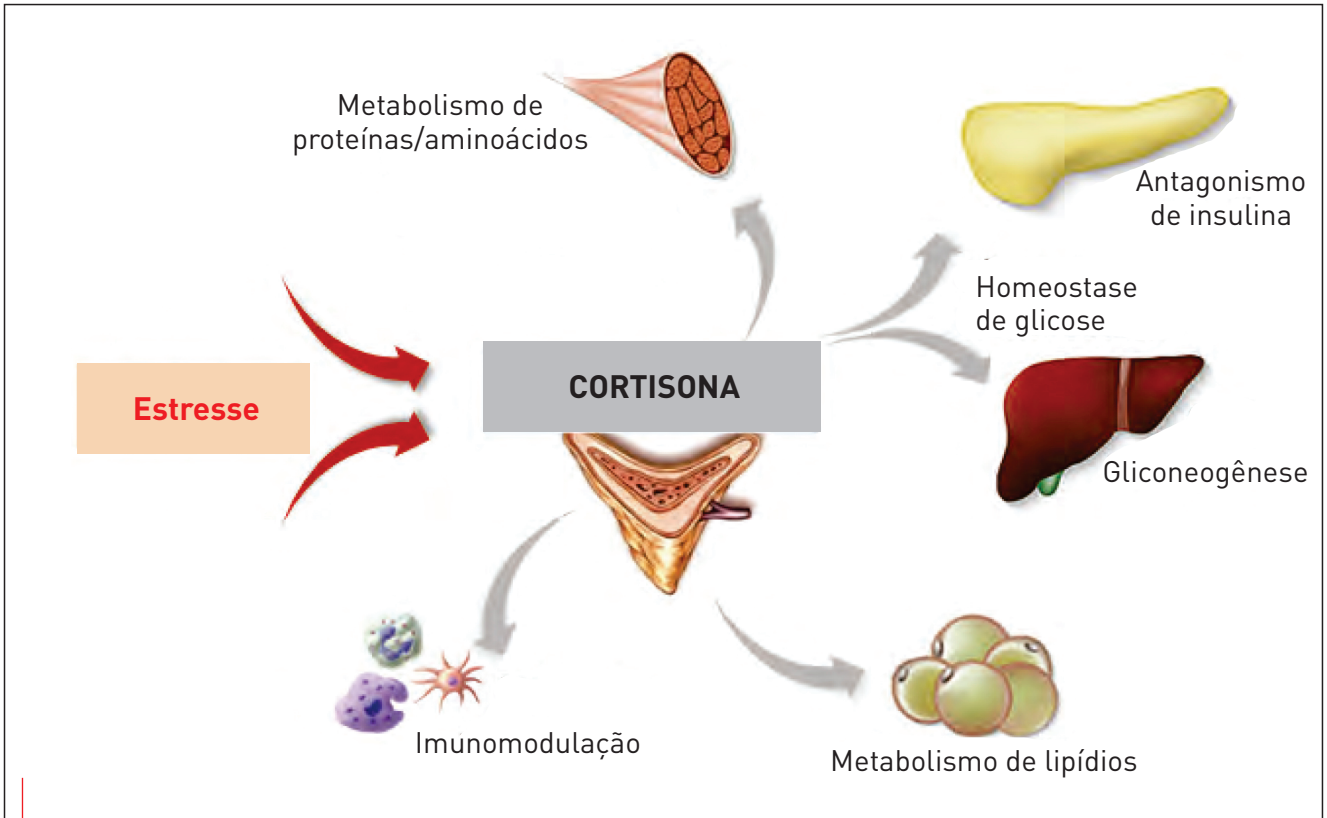


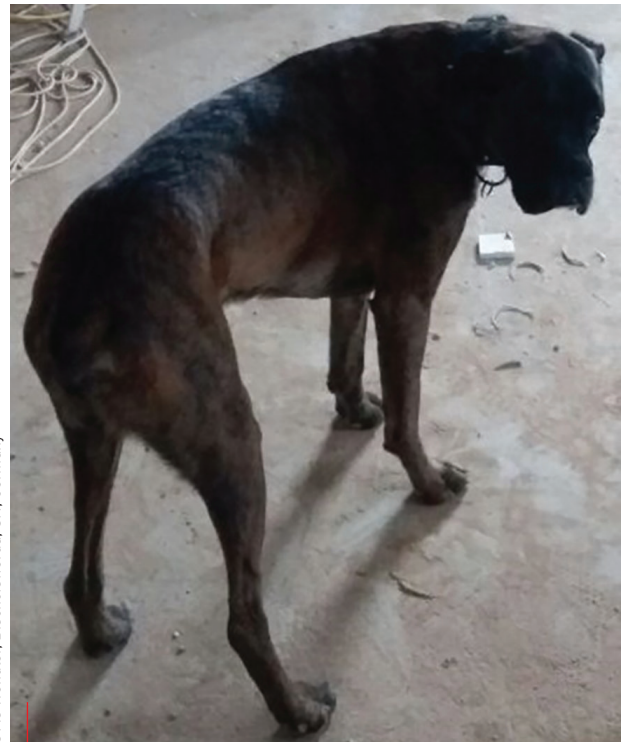
Figura 2. Efeitos dos glicocorticoides endógenos (cortisona) em diferentes tecidos do corpo. Com a deficiência de glicocorticoides (hipoadrenocorticismo), esses efeitos não serão executados sempre que houver aumento do estresse (indicado pelas setas de cor vermelha), levando a uma resposta insuficiente a esse estresse (setas de cor cinza).

Diagnóstico laboratorial

O banco de dados mínimo deve incluir hemograma completo, bioquímica sérica e urinálise (com avaliação do sedimento urinário e, se indicado, cultura bacteriana com teste de suscetibilidade antimicrobiana e relação proteína/creatinina na urina). Muitas vezes, esses testes podem revelar alterações sutis e inespecíficas em cães com hipoadrenocorticismo atípico. Contudo, uma leve anemia arregenerativa é um achado comum, pois o cortisol aumenta o processo de eritropoiese e diminui a renovação (*turnover*) dos eritrócitos, mas a ausência de leucograma de estresse esperado (ou até mesmo tendências opostas em contagens celulares de alguns pacientes, muitas vezes referidas como “leucograma de estresse reverso”) pode ser um indicador sutil e passar despercebido se não for avaliado especificamente (**Quadro 1**). Levando em consideração os efeitos antagônicos dos glicocorticoides nas contagens de neutrófilos e linfócitos, uma relação de neutrófilos-linfócitos $\leq 2,3$ deve levantar a suspeita de hipoadrenocorticismo (15).

Podem ser detectados os achados a seguir: hipoglicemia (ou uma concentração de glicose no sangue baixa a normal), hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, aumento da atividade das enzimas hepáticas (com um padrão hepatocelular de aumento enzimático — ou seja, ALT sérica aumentou mais do que a elevação da fosfatase alcalina) e azotemia pré-renal leve a moderada (1).

No entanto, a distinção da azotemia renal pode ser um grande desafio, pois cães com hipoadrenocorticismo



©Ms Wendler, Bischofswerda, SN, Germany

Figura 3. Aspecto clínico de cão Boxer macho de 9 anos e meio de idade, com hipoadrenocorticismo atípico. O cão foi levado pelo tutor para avaliação diagnóstica mais aprofundada de sinais gastrointestinais presentes há muito tempo, com histórico de vômitos crônicos, hematêmese, hiporexia intermitente, diarreia e perda de peso (14% em 3 meses). O exame físico não exibiu nada digno de nota, exceto por um baixo escore de condição corporal igual a 2,5 em uma escala de 9 pontos.

geralmente apresentam uma capacidade reduzida de concentração da urina (densidade urinária < 1,030). Na melhor das hipóteses, alguns ou todos esses achados clinicopatológicos podem levantar a suspeita de hipoadrenocorticismo ou, pelo menos, devem ser um motivo para não deixar de lado a possibilidade de a condição ser a causa subjacente da apresentação clínica antes de avaliar o paciente em busca de outros diagnósticos diferenciais (por exemplo, enteropatia perdedora de proteínas, hepatopatia crônica) com uma abordagem diagnóstica mais invasiva sob anestesia geral.

Isso é algo importante, porque o estresse associado a procedimentos invasivos pode colocar o cão em uma situação potencialmente fatal de hipoadrenocorticismo descompensado se o problema não for identificado. A hipercalemia e a hiponatremia, frequentemente expressas como uma diminuição da relação de

Quadro 1. Achados hematológicos relevantes em uma cadela de 6 anos de idade, com hipoadrenocorticismo. Observe a presença de "leucograma de estresse reverso", com leve linfocitose, eosinofilia e diminuição da relação de neutrófilos-linfócitos (= 1,31). Qualquer relação de neutrófilos-linfócitos < 2,3 deve levantar a suspeita de hipoadrenocorticismo.

Relação de neutrófilos-linfócitos = 1,31

Parâmetro	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Eritrograma			
Hematócrito	33,8	%	37,3 - 61,7
MCV	61,2	fL	61,6 - 73,5
MCH	22,3	pg	21,2 - 25,9
Leucograma			
Contagem de neutrófilos	7,53	x10 ⁹ /L	2,95 - 11,64
Contagem de linfócitos	5,75	x10 ⁹ /L	1,05 - 5,10
Contagem de monócitos	0,67	x10 ⁹ /L	0,16 - 1,12
Contagem de eosinófilos	1,25	x10 ⁹ /L	0,06 - 1,23
Contagem de basófilos	0,07	x10 ⁹ /L	0,00 - 0,10
Trombócitos			
Contagem de plaquetas	368	K/μL	148 - 484
MPV	9,7	fL	8,7 - 13,2

Quadro 2. Perfil bioquímico sérico com eletrólitos do cão Boxer da **Figura 3.** Exceto pela hipoalbuminemia leve e por concentrações séricas de colesterol e glicose baixas a normais, a bioquímica sérica deste cão não exibiu nada digno de nota, e havia a suspeita de uma enteropatia perdedora de proteínas.

Parâmetro	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Glicose	97	mg/dL	57 - 126
Colesterol	167	mg/dL	139 - 398
SDMA	11	μg/dL	0 - 14
Creatinina	1,1	mg/dL	0,5 - 1,5
BUN	21	mg/dL	9 - 29
Fosfato	1,1	mmol/L	0,9 - 1,7
Cálcio	2,3	mmol/L	2,1 - 2,9
ALT	72	U/L	25 - 122
Fosfatase alcalina	37	U/L	14 - 147
Proteína total	5,9	g/dL	5,4 - 7,6
Albumina	2,3	g/dL	2,8 - 4,3
Bilirrubina	0,2	mg/dL	0 - 0,4
Sódio	145	mmol/L	142 - 153
Potássio	4,2	mmol/L	3,9 - 5,8

sódio-potássio (Na/K < 27), são achados característicos na forma típica de hipoadrenocorticismo, mas estão ausentes na forma atípica (**Quadro 2**) (4). Ferramentas digitais de saúde, particularmente algoritmos que incorporam os resultados de vários achados de rotina, podem ajudar a melhorar a detecção de casos de hipoadrenocorticismo atípico no futuro (16).

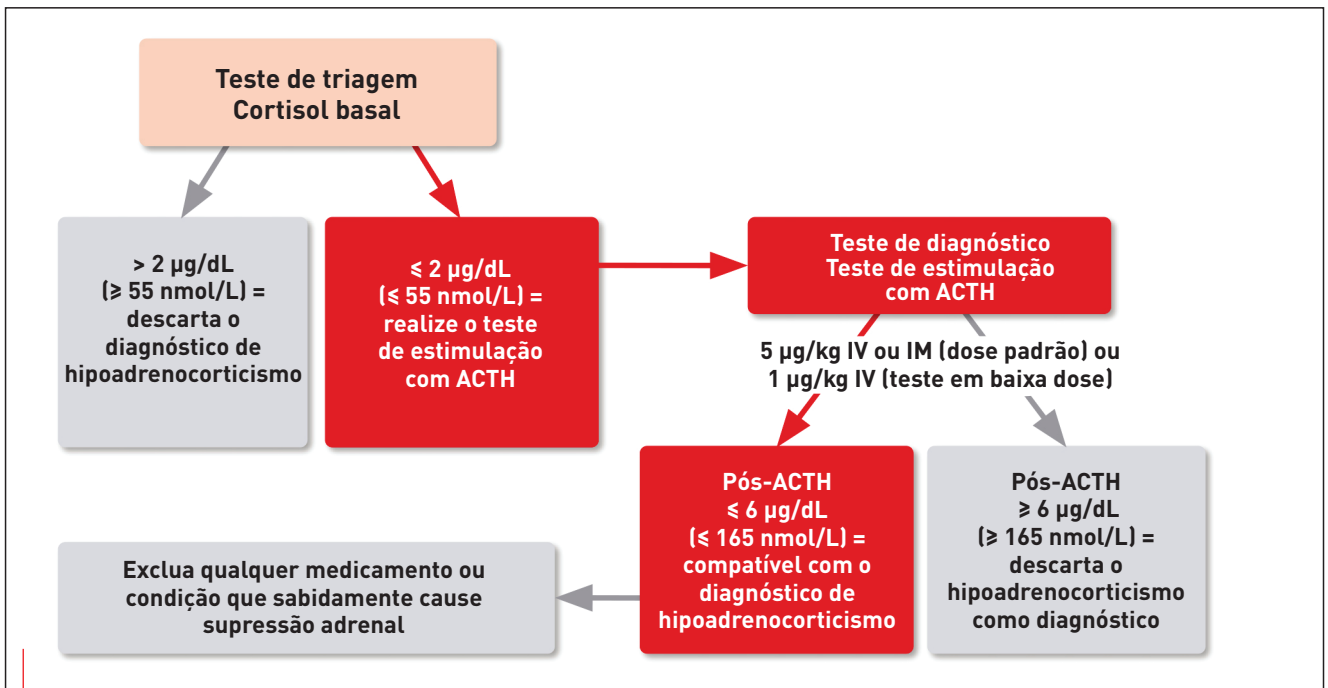
Testes endócrinos

A medição da concentração sérica de **cortisol** basal é um teste de triagem útil (**Quadro 3**). O uso de um valor de corte de referência de 2 μg/dL (55 nmol/L) descarta um diagnóstico (sensibilidade de 100%, especificidade de 63-78%) de hipoadrenocorticismo (**Quadro 4**) (17,18). Se o valor basal for < 2 μg/dL, deve-se realizar um teste de estimulação com ACTH para diagnosticar ou excluir o hipoadrenocorticismo (1,17,18). Com esse teste, um cortisol sérico < 2 μg/dL é diagnóstico, enquanto níveis > 6 μg/dL são excludentes. O teste de estimulação com ACTH em baixa dose (com o uso de 1 μg/kg de cosintropina IV, em vez da dose-padrão de 5 μg/kg) é eficaz no diagnóstico de hipoadrenocorticismo em cães (19). A medição da concentração de ACTH endógeno pode ser utilizada para confirmar o hipoadrenocorticismo e classificar sua natureza como um quadro primário ou secundário (**Quadro 5**) (1,15). O hipoadrenocorticismo primário (isto é, de origem adrenal) está associado a uma concentração normal ou elevada de ACTH endógeno, enquanto o hipoadrenocorticismo secundário (isto é, de origem central, envolvendo o hipotálamo e/ou a hipófise) está ligado a uma concentração indetectável ou baixa de ACTH endógeno.

A relação de cortisol/creatinina urinária (RCCU) recentemente recebeu uma atenção especial para o diagnóstico de hipoadrenocorticismo canino, e uma RCCU baixa (≤ 2 medida por radioensaio ou ≤ 10 por imunoensaio quimioluminescente) foi altamente sensível e específico na distinção de cães afetados daqueles com doença que mimetiza o hipoadrenocorticismo (20).

Quadro 3. Perfil tireoidiano e gastrointestinal do cão Boxer com hipoadrenocorticismo atípico da **Figura 3.** São detectados os seguintes achados: baixa concentração de tiroxina total e livre, hipercobalaminemia (sem suplementação prévia) e hipocortisolemia (abaixo do valor de corte de 55 nmol/L utilizado para a triagem de hipoadrenocorticismo). Esses resultados devem ser acompanhados do teste de estimulação com ACTH.

Parâmetro	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Perfil tireoidiano			
T4 total	0,8	μg/dL	1,0 - 4,0
T4 livre	<0,3	ng/dL	0,6 - 3,7
Perfil gastrointestinal			
Lipase pancreática específica canina	142	μg/dL	0 - 200
Imunoreatividade sérica semelhante à da tripsina canina	37	μg/dL	8,5 - 35
Cobalamina	1.355	pmol/L	173 - 599
Folato	25,9	nmol/L	21,1 - 54
Cortisol (basal)	6,5	nmol/L	25 - 125



Quadro 4. Algoritmo diagnóstico para testes endócrinos em cães com suspeita de hipoadrenocorticismo. O fluxograma mostra a triagem diagnóstica sugerida para hipoadrenocorticismo (painéis à esquerda) se a suspeita clínica dessa condição for moderada ou baixa. A interpretação correta do teste de diagnóstico confirmatório (painéis à direita), realizado se a suspeita clínica da doença for moderada a alta, requer que qualquer tratamento prévio que possa interferir nos resultados (por exemplo, tratamento com glicocorticoides [inclusive tóxico], antifúngicos azólicos) dentro de 4 semanas do teste seja excluído. A maioria dos cães com hipoadrenocorticismo terá uma concentração de cortisol sérico – basal e pós-ACTH abaixo de 2 µg/dL (55 nmol/L). As concentrações séricas de cortisol estimuladas por ACTH > 2 µg/dL (> 55 nmol/L), porém < 6 µg/dL (< 165 nmol/L), são questionáveis e refletem alguma capacidade de reserva adrenal; nesse caso, é recomendável a exploração de possíveis causas de supressão adrenal.

A deficiência de mineralocorticoides sem hipercalemia e/ou hiponatremia, presumivelmente compensada por mecanismos renais, pode ser detectada pela medição da **aldosterona sérica** pré- e pós-estimulação com ACTH (**Quadro 6**). Esse teste pode ajudar a diferenciar entre casos de hipoadrenocorticismo atípico com deficiência de glicocorticoide apenas e cães com deficiência combinada de corticosteroides, mas sem alterações eletrolíticas (21). Os perfis tireoidianos em cães com hipoadrenocorticismo podem revelar níveis séricos elevados de TSH e, em alguns casos, níveis reduzidos de tiroxina (**Quadro 3**); além de não refletirem um hipotireoidismo verdadeiro, os níveis se normalizarão dentro de semanas (até 4 meses) após o início do tratamento do hipoadrenocorticismo (22).

Técnicas de diagnóstico por imagem

Radiografias torácicas e abdominais costumam ser pouco recompensadoras em cães com hipoadrenocorticismo, a menos que esses exames avaliem a presença de megaesôfago associado a essa endocrinopatia; no entanto, eles podem ser considerados para descartar alguns diagnósticos diferenciais. Muitas vezes, a ultrassonografia abdominal, incluindo uma avaliação completa e minuciosa de ambas as glândulas adrenais, também não revela nada digno de nota, mas pode sugerir hipoadrenocorticismo se o diâmetro dessa glândula estiver pequeno (**Figura 4**). A ultrassonografia também é recomendada em casos sob suspeita para diagnosticar ou descartar neoplasia adrenal, infarto, ou hemorragia (1).

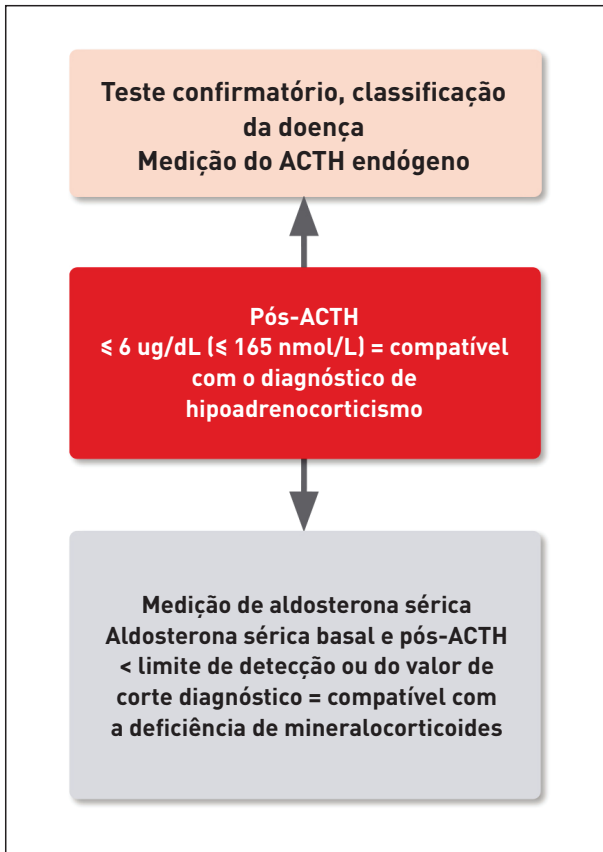
●●● Tratamento do hipoadrenocorticismo atípico

Início da terapia

Os cães com hipoadrenocorticismo atípico são normalmente estáveis do ponto de vista clínico e podem ser tratados em um esquema ambulatorial. Todavia, a evidência de desidratação durante o exame físico justifica pelo menos um curto (breve) período de internação com fluidoterapia de reposição (com o uso de solução eletrolítica balanceada) e tratamento sintomático adicional (por exemplo, medicamentos antieméticos e gastroprotetores), conforme indicado. A hipoglicemia deve ser corrigida pela administração IV de glicose (solução de dextrose), e a glicemia monitorada.

A prednisolona (ou prednisona) é o fármaco de escolha para repor a deficiência endógena de glicocorticoides (1-3). Glicocorticoides de ação rápida (ou seja, dexametasona, hidrocortisona) são mais comumente utilizados para a corticoterapia de reposição aguda em pacientes com crise addisoniana. A princípio, a prednisona ou prednisolona é administrada a uma baixa dose anti-inflamatória (0,3-0,5 mg/kg VO a cada 12-24 horas) por alguns dias (1,2). Essa curta fase de indução é seguida pela redução gradual da dose para o nível mais baixo possível (“fisiológico”) — um nível que ainda seja capaz de tratar a deficiência endógena de glicocorticoide de forma eficaz, sem causar efeitos colaterais evidentes, e continue como terapia de manutenção. Encontrar a dose ideal para cada cão individualmente exige certo tempo (e paciência do tutor), mas geralmente ela fica entre 0,05-0,2 mg/kg VO a cada 24 horas, dependendo do porte e da idade do cão (**Quadro 7**).

Quadro 5. Algoritmo diagnóstico para uma avaliação mais aprofundada do estado dos hormônios adrenais em cães com hipoadrenocorticismo atípico. Se o teste de estimulação com ACTH confirmar o diagnóstico de hipoadrenocorticismo, particularmente se a concentração de cortisol sérico estimulado por ACTH for $< 2 \mu\text{g/dL}$, a concentração de ACTH endógeno pode ser medida para diferenciar o hipoadrenocorticismo primário (adrenal) do secundário (central). A ausência de quaisquer alterações eletrolíticas, somada à medição de aldosterona sérica pré- e pós-estimulação com ACTH, pode distinguir entre casos de hipoadrenocorticismo atípico com deficiência de glicocorticoides apenas e aqueles cães com insuficiência ou deficiência concomitante (compensada) de mineralocorticoides. A deficiência de mineralocorticoides é presumida e geralmente não confirmada pela medição de aldosterona sérica em cães com hipoadrenocorticismo típico (hipercalemia e/ou hiponatremia confirmada).



Quadro 6. Níveis séricos de cortisol e aldosterona pré e pós-estimulação com ACTH no cão Boxer da Figura 3. As concentrações séricas de cortisol e aldosterona não aumentaram após a estimulação com ACTH, confirmando a deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides (compensada) nesse cão.

Parâmetro	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Teste de estimulação com ACTH (cortisol sérico)			
Cortisol (basal)	$< 2,8$	nmol/L	25 - 125
Cortisol (pós-ACTH)	$< 2,8$	nmol/L	> 165
Teste de estimulação com ATCH (aldosterona sérica)			
Aldosterona (basal)	< 20	pmol/L	0 - 393
Aldosterona (pós-ACTH)	< 20	pmol/L	82 - 859

Dependendo do caráter e temperamento do cão, pode-se considerar um aumento de curto prazo na dose de manutenção de prednisona/prednisolona durante períodos previstos de estresse (1,2).

A terapia de reposição de mineralocorticoides é indicada em casos de hipoadrenocorticismo típico (ou seja, cães que apresentam alterações eletrolíticas, refletindo uma deficiência concomitante de mineralocorticoides); no entanto, essa terapia deve ser cuidadosamente considerada em cães diagnosticados com hipoadrenocorticismo atípico, dependendo do status de mineralocorticoide endógeno. Se as concentrações séricas de aldosterona forem baixas ou indetectáveis, os eletrólitos séricos deverão ser monitorados de perto.

Alternativamente, pode-se considerar a suplementação de mineralocorticoides em baixa dose (pivalato de desoxicorticosterona em uma dose inicial de $1,5 \text{ mg/kg SC}$ a cada 25-28 dias) (23). Embora isso, pelo menos teoricamente, possa aliviar os mecanismos compensatórios da deficiência (mensurada) de mineralocorticoides, a terapia de reposição de mineralocorticoides a longo prazo também exige o monitoramento cuidadoso do paciente (eletrólitos séricos, pressão arterial sistêmica) e pode acarretar o risco de possíveis efeitos adversos (24). Os cães diagnosticados com hipoadrenocorticismo atípico que apresentam normalidade em suas concentrações séricas de aldosterona basal e/ou estimulada com ACTH necessitam apenas da reposição de glicocorticoides, mas seus eletrólitos séricos devem ser monitorados regularmente.

- **Efeitos colaterais perceptíveis de glicocorticoides**
 - redução da dose (em aproximadamente 10-25%)
- **Recidiva de sinais clínicos (letargia, anorexia, diarreia)**
 - aumento da dose (em cerca de 50%)

Estresse significativo previsto (por exemplo, prova de agilidade, fogos de artifício em férias, cirurgia eletiva)

→ considere o aumento da dose por pouco tempo (em aproximadamente 100-200%) em cada cão individualmente

Quadro 7. Ajustes recomendados na dose de glicocorticoides, com base nos sinais clínicos e na suspeita de subdosagem ou suplementação excessiva.

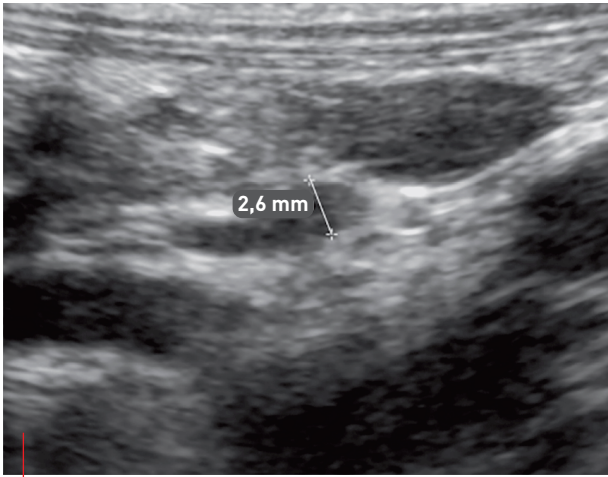


Figura 4. Imagem ultrassonográfica da glândula adrenal esquerda em cão com hipoadrenocorticismo; observe a diminuição do tamanho da adrenal (diâmetro dorsoventral de 2,6 mm). Geralmente, uma dimensão dorsoventral máxima (espessura da glândula adrenal) < 2,8 mm para a glândula adrenal esquerda é sugestiva de hipoadrenocorticismo, mas o peso corporal do cão também deve ser considerado.

Monitoramento da terapia

Os efeitos colaterais dos glicocorticoides (por exemplo, polidipsia/poliúria, polifagia, ganho de peso, perda de massa muscular, respiração ofegante, alterações na pele e pelagem, mudanças comportamentais) ainda podem ocorrer com doses muito baixas de

prednisona/prednisolona, exigindo uma redução da dose em aproximadamente 10-15% (**Quadro 7**). Há necessidade de mais pesquisas para saber se a hidrocortisona constitui uma boa escolha alternativa para a suplementação de glicocorticoides em alguns cães. Letargia, fraqueza, hiporexia ou anorexia, vômitos e diarreia podem indicar uma reposição abaixo do ideal de glicocorticoides em cães com hipoadrenocorticismo, o que requer um aumento da dose em torno de 50% (1-3).

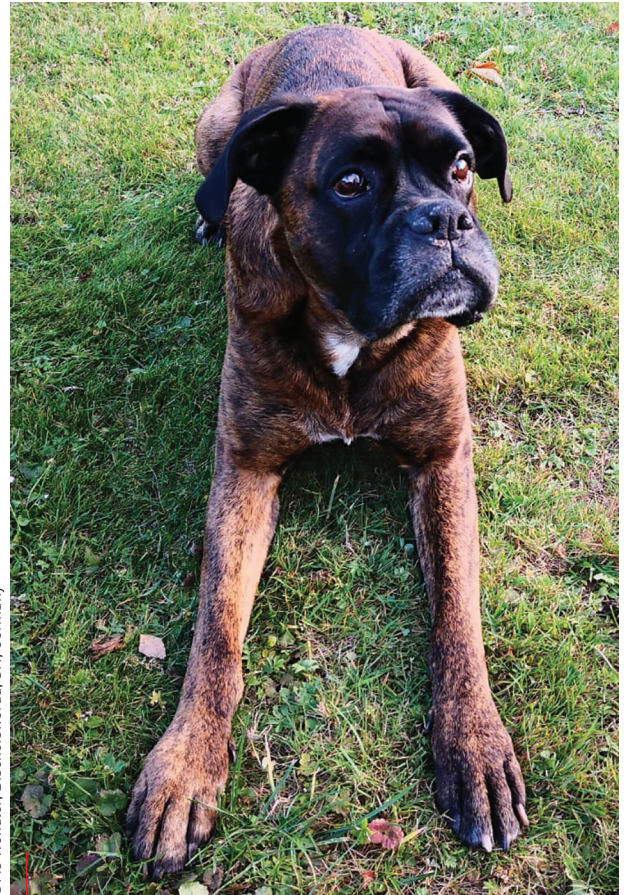
Os cães com hipoadrenocorticismo atípico submetidos à reposição de mineralocorticoides devem ser reavaliados inicialmente a cada 2-4 semanas (em geral, 10-14 dias e, outra vez, 25-28 dias após o início da suplementação com pivalato de desoxicorticosterona) (23).

Se (i) as concentrações séricas de eletrólitos (sódio e potássio) estiverem dentro das faixas-alvo, (ii) a pressão arterial sistêmica permanecer normal e (iii) a dose de



“Os cães com hipoadrenocorticismo atípico são normalmente estáveis do ponto de vista clínico e podem ser tratados em um esquema ambulatorial. Todavia, a evidência de desidratação durante o exame físico justifica pelo menos um curto período de internação com fluidoterapia de reposição.”

Romy M. Heilmann



©Ms Wendler, Bischofswerda, SN, Germany

Figura 5. O cão Boxer com hipoadrenocorticismo atípico da **Figura 3** após 6 meses de terapia de reposição de glicocorticoides. Os níveis séricos de eletrólitos permaneceram estáveis, e o cão retornou à atividade e condição corporal normais (escore igual a 5-6 em uma escala de 9 pontos). Os vômitos e a hematêmese cessaram logo após o início do tratamento.

desoxicorticosterona não tiver sido ajustada recentemente, recomenda-se que o monitoramento da terapia seja mantido a cada 1-3 meses (isso depende do fato de o tutor conseguir aplicar as injeções de mineralocorticoide em casa) e, em cães bem controlados, a cada 3-6 meses (a menos que a injeção mensal de desoxicorticosterona tenha de ser realizada na clínica veterinária). A detecção de hipocalcemia, hipernatremia ou hipertensão sistêmica (pressão arterial sistólica > 140 mmHg) requer que a dose de pivalato de desoxicorticosterona seja reduzida em cerca de 10-20% ou, pelo menos, temporariamente descontinuada (23). Em cães com hipoadrenocorticismo, é justificável a avaliação cuidadosa e metódica de quaisquer efeitos colaterais em potencial do tratamento. A poliúria e a polidipsia, normalmente interpretadas como um efeito colateral da (super)suplementação de predniso(lo)na, também podem refletir a superdosagem de mineralocorticoides (isto é, desoxicorticosterona) (1,23).

●●● Prognóstico para casos de hipoadrenocorticismo

Com a suplementação adequada de glicocorticoides e, se indicada ou eleita, a suplementação de mineralocorticoides e a avaliação de acompanhamento do paciente em intervalos regulares, o hipoadrenocorticismo atípico geralmente carrega um prognóstico muito bom a longo prazo (**Figura 5**) (1,2,25).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

De modo geral, os tutores reconhecem retrospectivamente o início lento do hipoadrenocorticismo e as alterações clínicas sutis relacionadas quando seu pet mostra uma melhora rápida e melhor qualidade de vida em resposta ao tratamento. A doença requer terapia e manejo ao longo da vida, e isso geralmente é percebido como um aumento do elo homem-animal; no entanto, alguns tutores temem o desenvolvimento de uma crise addisoniana e relutam em deixar o cão sem supervisão. Felizmente, a maioria dos tutores se sente bastante confortável em lidar com um cão que tenha qualquer forma de hipoadrenocorticismo espontâneo no ambiente doméstico e sabe ou logo aprende o que observar quanto a mudanças na qualidade de vida que necessitam de mais cuidados veterinários.

O monitoramento da evolução para hipoadrenocorticismo típico (isto é, o desenvolvimento de hipercalemia e/ou hiponatremia) é um aspecto importante no manejo de longo prazo de cães com hipoadrenocorticismo atípico submetido à monoterapia com glicocorticoide (2,21). Nesses casos, a autora recomenda a reavaliação dos eletrólitos séricos a cada 3-6 meses; atualmente, entretanto, há uma escassez de diretrizes sobre a frequência do monitoramento ou o início da suplementação de mineralocorticoides em cães com deficiência de aldosterona sem alterações eletrolíticas.

REFERÊNCIAS

- Kalenyak K, Heilmann RM. Canine hypoadrenocorticism – an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere* 2018;46(3):163-175.
- Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007;230:1190-1194.
- Schofield I, Woolhead V, Johnson A, et al. Hypoadrenocorticism in dogs under UK primary veterinary care: frequency, clinical approaches and risk factors. *J. Small Anim. Pract.* 2021;62(5):343-350.
- Gershony LC, Belanger JM, Hytönen MK, et al. Genetic characterization of Addison's disease in Bearded Collies. *BMC Genomics* 2020;21(1):833.
- Treeful AE, Rendahl AK, Friedenberg SG. DLA class II haplotypes show sex-specific associations with primary hypoadrenocorticism in Standard Poodle dogs. *Immunogenetics* 2019;71(5-6):373-382.
- Boag AM, Short A, Kennedy LJ, et al. Polymorphisms in the CTLA4 promoter sequence are associated with canine hypoadrenocorticism. *Canine Med. Genet.* 2020;7:2.
- Boag AM, Christie MR, McLaughlin KA, et al. Autoantibodies against cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme in dogs (*Canis lupus familiaris*) affected with hypoadrenocorticism (Addison's disease). *PLoS One* 2015;10(11):e0143458.
- Labelle P, DeCock HEV. Metastatic tumors to the adrenal glands in domestic animals. *Vet. Pathol.* 2005;42:52-58.
- Buckley ME, Chapman PS, Walsh A. Glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism secondary to intravascular lymphoma in the adrenal glands of a dog. *Aust. Vet. J.* 2017;95(3):64-67.
- Lee N, Choi J, Yoon J. Presumptive nontraumatic adrenal hemorrhage preceding hypoadrenocorticism in a dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2022;DOI: 10.1111/jvim.16531.
- Polledo L, Oliveira M, Adamany J, et al. Hypophysitis, panhypopituitarism, and hypothalamic in a Scottish Terrier dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2017;31(5):1527-1532.
- Gunasekaran T, Sanders RA. Ventricular systolic dysfunction in dogs diagnosed with hypoadrenocorticism. *J. Vet. Cardiol.* 2022;41:231-235.
- Hauck C, Schmitz SS, Burgener IA, et al. Prevalence and characterization of hypoadrenocorticism in dogs with signs of chronic gastrointestinal disease: a multicenter study. *J. Vet. Intern. Med.* 2020;34(4):1399-1405.
- Gallego AF, Gow AG, Boag AM. Evaluation of resting cortisol concentration testing in dogs with chronic gastrointestinal signs. *J. Vet. Intern. Med.* 2022;36(2):525-531.
- Zeugswetter FK, Schwendenwein I. Diagnostic efficacy of the leukogram and the chemiluminometric ACTH measurement to diagnose canine hypoadrenocorticism. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere* 2014;42(2):223-230.
- Reagan KL, Reagan BA, Gilor C. Machine learning algorithm as a diagnostic tool for hypoadrenocorticism in dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2020;72:106396.
- Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG, et al. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007;231(3):413-416.
- Bovens C, Tennant K, Reeve J, et al. Basal serum cortisol concentration as a screening test for hypoadrenocorticism in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2014;28(5):1541-1545.
- Botsford A, Behrend EN, Kemppainen RJ, et al. Low-dose ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 2018;32(6):1886-1890.
- Moya MV, Refsal KR, Langlois DK. Investigation of the urine cortisol to creatinine ratio for the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2022;260(9):1041-1047.
- Baumstark ME, Sieber-Ruckstuhl NS, Müller C, et al. Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 2014;28(1):154-159.
- Reusch CE, Fracassi F, Sieber-Ruckstuhl NS, et al. Altered serum thyrotropin concentrations in dogs with primary hypoadrenocorticism before and during treatment. *J. Vet. Intern. Med.* 2017;31(6):1643-1648.
- Sieber-Ruckstuhl NS, Reusch CE, Hofer-Inteeworn N, et al. Evaluation of a low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment protocol for long-term management of dogs with primary hypoadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33(3):1266-1271.
- Casado Diaz JI, Sieber-Ruckstuhl NS, Boretti FS, et al. Evaluation of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with primary hypoadrenocorticism receiving long-term mineralocorticoid replacement therapy. *Vet. Rec.* 2022;190(1):e242.
- Hupfeld J, Dölle M, Volk H, et al. Effect of long-term management of hypoadrenocorticism on the quality of life of affected dogs and their owners. *Vet. Rec.* 2022;8:e1977.

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS



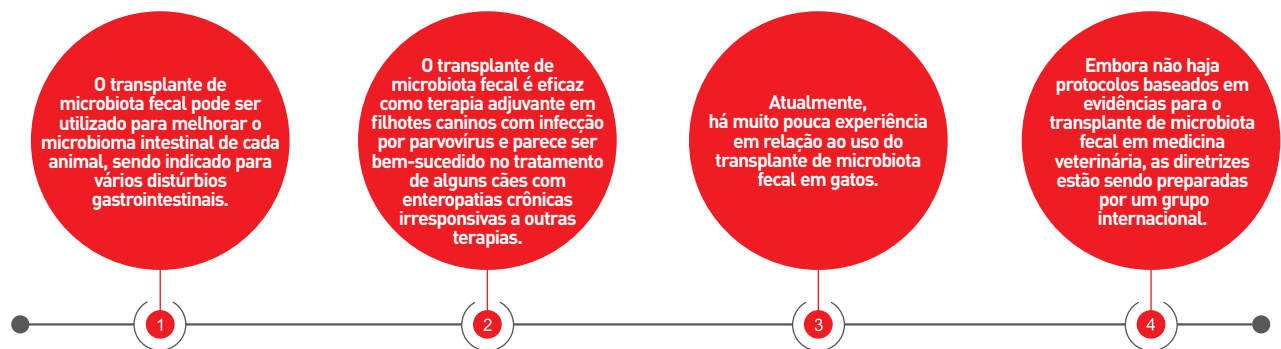
Linda Toresson

Médica-veterinária, Swedish Specialist in Small Animal Internal Medicine, PhD, Evidensia Specialist Animal Hospital, Helsingborg, Suécia

A Dra. Toresson se formou na Universidade Sueca de Ciências Agrícolas em 1995 e trabalha no Hospital Veterinário Especializado Evidensia em Helsingborg desde 1996, atuando como diretora médica da unidade de 2007 a 2013. Ela se tornou especialista sueca em doenças de cães e gatos em 2001, bem como em medicina interna de pequenos animais em 2007. Entre 2013 e 2018, ela fez doutorado em gastroenterologia na Universidade de Helsinque, culminando em sua tese sobre suplementação oral de cobalamina em cães, e ainda é afiliada à universidade, com suas pesquisas atuais focadas em transplante de microbiota fecal e diarreia por ácidos biliares.

O transplante de microbiota fecal está começando a ser visto como uma opção viável para tratar diversos problemas gastrointestinais agudos e crônicos em cães, como explica Linda Toresson.

PONTOS-CHAVE



Introdução

O transplante de microbiota fecal é uma técnica que envolve a transferência do microbioma intestinal de um doador saudável para um receptor enfermo, a fim de restabelecer o microbioma deste último e diminuir a gravidade da doença. Apesar de ter sido mencionada em um livro chinês de emergências médicas em 320 d.C., essa técnica raramente foi usada na medicina tradicional até o início deste século, quando o conhecimento do microbioma intestinal e da disbiose passou por uma considerável expansão. Em seres humanos, as condições gastrointestinais (GI) são, sem dúvida, o motivo mais comum para a realização do transplante de microbiota fecal, embora vários estudos tenham sido realizados com o uso da técnica para outras indicações, incluindo distúrbios hepáticos, síndrome metabólica, tratamento de microrganismos resistentes a antibióticos, transtornos psiquiátricos e obesidade (1,2).

Em animais, o transplante de microbiota fecal provou ter um efeito benéfico em filhotes caninos com enterite por parvovírus (3) e também parece ser promissor para cães com diarreia crônica (4,5), mas até o momento há apenas o relato de um único caso felino disponível (6).

Atualmente, não há diretrizes baseadas em evidências ou qualquer consenso sobre a triagem de doadores, a dosagem do transplante de microbiota fecal ou o melhor protocolo a ser adotado para animais; entretanto, um grupo recém-formado de especialistas internacionais, o *Companion Animal Fecal Bank Consortium*, está trabalhando em tais diretrizes, com resultados preliminares previstos para este ano.

Apesar da falta de consenso, o transplante de microbiota fecal é considerado um tratamento bastante seguro para cães com distúrbios gastrointestinais agudos ou crônicos e tem o potencial de diminuir a gravidade da doença em muitos casos. Este artigo irá revisar vários relatos sobre o uso de transplante de microbiota fecal em cães com distúrbios gastrointestinais, apresentar uma descrição do procedimento e abordar alguns casos clínicos.

Transplante de microbiota fecal para distúrbios gastrointestinais

Conforme observado anteriormente, o efeito benéfico do transplante de microbiota fecal foi demonstrado em vários estudos. Em um estudo controlado randomizado, analisou-se o quadro de enterite por parvovírus em

filhotes caninos (3), em que 66 animais acometidos por esse vírus em dois hospitais veterinários foram tratados com “medidas-padrão” apenas ou com tratamentos-padrão *plus (+)* transplante de microbiota fecal. O transplante de microbiota fecal reduziu significativamente os períodos de hospitalização e o tempo de recuperação (tempo médio de 3 dias versus 6 dias no grupo-controle), e a sobrevivência foi maior nos cães tratados com transplante de microbiota fecal (26/33, 79%), em comparação com o outro grupo (21/33, 64%), mas a diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico. Em outro estudo de 18 cães com diarreia aguda, um único transplante de microbiota fecal no momento da apresentação desses animais promoveu uma melhora dos escores fecais no mesmo grau que aquele obtido através do tratamento com metronidazol, conforme avaliado no dia 7; no dia 28, os cães tratados com transplante de microbiota fecal apresentaram uma consistência significativamente melhor das fezes, em comparação ao grupo tratado com metronidazol (7). Além disso, o transplante de microbiota fecal ajudou a restaurar o microbioma intestinal do primeiro grupo para níveis saudáveis no dia 28, enquanto os cães tratados com metronidazol ainda apresentavam disbiose significativa neste momento, quando comparados àqueles submetidos ao transplante e a cães saudáveis. Contudo, em um pequeno estudo-piloto controlado por placebo de 8 cães com diarreia hemorrágica aguda, nenhum benefício clínico foi observado em cães submetidos a transplante de microbiota fecal, em comparação com controles tratados com placebo (8).

Com relação a cães com diarreia crônica e/ou enteropatia crônica, foram publicados um único relato de caso e uma única série de casos de tratamento bem-sucedido com transplante de microbiota fecal, bem como dois resumos científicos (4,5,9,10). Na série de casos, foram incluídos 9 cães com doença intestinal inflamatória refratária, irresponsivos a ensaios alimentares, antibióticos, corticosteroides ou ciclosporina (4). Uma diminuição

Quadro 1. O sistema de pontuação do índice de atividade da doença intestinal inflamatória canina. Seis parâmetros são pontuados, cada um com uma escala de 0-3, em que 0 = normal, 1 = alterações leves (brandas), 2 = alterações moderadas e 3 = alterações graves. As pontuações são somadas para fornecer o índice da atividade da doença intestinal inflamatória canina.

• Atitude/atividade	• Consistência das fezes		
• Appetite	• Frequência das fezes		
• Vômitos	• Perda de peso		
O escore global indica o grau de doença intestinal inflamatória presente:			
0 - 3	4 - 5	6 - 8	9 ou mais
Doença insignificante do ponto de vista clínico	Doença intestinal inflamatória leve	Doença intestinal inflamatória moderada	Doença intestinal inflamatória grave

Quadro 2. O que são os ácidos graxos de cadeia curta?

As bactérias *Faecalibacterium*, *Fusobacterium*, *Blautia* e *Turicibacter* são importantes produtoras de ácidos graxos de cadeia curta. Esses ácidos graxos podem ter propriedades anti-inflamatórias no intestino, fornecer energia aos colonócitos, aumentar a função da barreira epitelial e reforçar as junções estreitas, além de contribuir para a motilidade intestinal normal. Os níveis de microrganismos intestinais produtores de ácidos graxos de cadeia curta, bem como de *Clostridium hiranonis* (que converte ácidos biliares primários em ácidos biliares secundários no intestino), encontram-se frequentemente diminuídos em cães com enteropatias crônicas (12).



©Linda Toresson

Figura 1. Esta gata castrada da raça Bosque da Noruega de 5 anos e meio de idade com enteropatia crônica parcialmente refratária mostrou uma melhora acentuada na qualidade das fezes após três transplantes de microbiota fecal administrados com intervalos de 10 a 14 dias entre os tratamentos.

significativa no índice de atividade da doença intestinal inflamatória canina (11 — **Quadro 1**) pós-transplante de microbiota fecal foi observada em todos os cães, bem como um aumento expressivo de *Fusobacterium* spp. fecal. Sete de 9 cães tinham concentrações fecais mais baixas de *Fusobacterium*, em comparação com os cães doadores antes do transplante de microbiota fecal. O *Fusobacterium* é um dos principais produtores de ácidos graxos de cadeia curta e um componente importante de um microbioma intestinal canino saudável, enquanto a presença de disbiose e os níveis reduzidos de microrganismos intestinais produtores desses ácidos graxos são muito comuns em enteropatias caninas crônicas (**Quadro 2**) (12). A disbiose também estava presente em um estudo de 16 cães com diarreia crônica; esses cães foram submetidos a único transplante de microbiota fecal e, 1 semana após o tratamento, houve uma melhora significativa no índice de disbiose fecal* (10). O estudo retrospectivo de base dos outros resumos (5,9) é abordado com mais detalhes na próxima seção.

Informações muito limitadas estão disponíveis sobre o uso do transplante de microbiota fecal em gatos (**Figura 1**); atualmente, há apenas um único relato de caso de um gato com colite ulcerativa não responsiva que respondeu ao transplante de microbiota fecal (6).

●●● Transplante de microbiota fecal para enteropatias crônicas pouco responsivas

A eficácia do transplante de microbiota fecal em casos de enteropatia crônica foi demonstrada pelo estudo descrito a seguir. Esse estudo envolveu uma revisão retrospectiva de dados de uma coorte (grupo) de 36 cães (com idade de 0,6 a 13 anos, mediana de 6,3) com enteropatia crônica submetidos a transplante de microbiota fecal como terapia adjuvante no hospital onde a autora trabalha entre 2019 e 2021 (5). Todos os cães tinham demonstrado uma resposta insatisfatória ou nula aos tratamentos-padrão baseados em evidências e,

para a inclusão no estudo, foi necessário um período de acompanhamento de pelo menos 3 meses pós-transplante de microbiota fecal. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (i) aumento da dose de qualquer terapia de manutenção atual durante o período analisado (ii) presença de parasitas intestinais, ou (iii) início de novo tratamento imunossupressor ou dieta simultaneamente com o transplante de microbiota fecal. O transplante de microbiota fecal foi administrado através de um protocolo padronizado para todos os cães, utilizando dois cães doadores diferentes, ambos com um índice de disbiose* abaixo de -2 (normobiose) [12].

Todos os 36 cães foram tratados para enteropatia crônica entre 1-110 meses (mediana de 21) na inclusão, e as principais queixas eram diarreia refratária (28/36), letargia (15/36) e vários efeitos colaterais de medicação (10/36). Trinta e quatro de 36 cães foram tratados com corticosteroides na inclusão, e vinte de 36 receberam agentes imunossupressores de segunda linha, incluindo micofenolato, clorambucila, ciclosporina ou azatioprina. Vinte e seis de 36 cães foram alimentados com uma dieta hidrolisada, oito de 36 com uma dieta de proteína única e 2 com uma dieta "intestinal" altamente digerível.

Trinta e quatro cães receberam entre 2 e 5 transplantes de microbiota fecal, mas a maioria desses (26 cães) recebeu 3 tratamentos. Os outros 2 cães, ambos não respondedores, receberam um transplante de microbiota fecal cada um. A melhora clínica com base no índice de atividade da doença intestinal inflamatória canina foi observada em 75% dos cães (27/36) após o tratamento, e as melhorias mais comuns foram o incremento do nível de atividade (20/36), a melhora dos escores fecais (19/36) e o ganho de peso e/ou o aumento do apetite (10/36). Este último grupo havia mostrado anteriormente uma falta de apetite e/ou um escore de condição corporal abaixo do normal. A dose de manutenção de corticosteroide pôde ser gradativamente reduzida em 6 dos cães para um nível mais baixo do que havia sido possível antes do transplante de microbiota fecal. Um cão que já havia desenvolvido crises frequentes de diarreia que só respondiam à tilosina não precisou de antibióticos por 21 meses após o terceiro transplante de microbiota fecal (caso n.2 descrito na próxima seção), enquanto outro cão que foi previamente tratado com metronidazol e agentes imunomoduladores pôde interromper o metronidazol após o transplante de microbiota fecal.

O índice de atividade da doença intestinal inflamatória canina na inclusão era de 2-17 (mediana de 6) e isso diminuiu significativamente para 1-9 (mediana de 2) durante o primeiro mês após o último transplante de microbiota fecal. No momento da inclusão, havia amostras fecais disponíveis para análise do índice de disbiose* (intervalo de referência ≤ 0) de 23 cães. Os cães que não responderam ao transplante de microbiota fecal tiveram um resultado significativamente maior, em comparação com os bons respondedores na inclusão. Foi demonstrado que um alto índice de disbiose se correlaciona com a diminuição da diversidade microbiana, com menos táxons bacterianos presentes (em pessoas, a baixa diversidade microbiana antes do transplante de microbiota fecal é um fator prognóstico negativo para responder a esse transplante [13]). Os efeitos colaterais foram leves e incomuns; seis de 36 cães (3 respondedores e 3 não respondedores) tiveram diarreia dentro de 48

horas após o transplante de microbiota fecal, e dois desses cães também apresentaram sinais clínicos de dor abdominal ou retal em até 24 horas pós-transplante. Todos os efeitos colaterais foram, no entanto, autolimitantes.

Este estudo tem, entretanto, várias limitações. Além de se tratar de um estudo retrospectivo, o microbioma e o metaboloma não foram acompanhados ao longo do tempo, e não houve inclusão de grupo-controle. Apesar disso, os resultados sugerem que o transplante de microbiota fecal possa ser utilizado como terapia adjuvante em cães com enteropatia crônica pouco responsiva.

●●● Procedimento do transplante de microbiota fecal

Conforme mencionado anteriormente, até o momento não há consenso nem diretrizes baseadas em evidências sobre a triagem de doadores ou o melhor protocolo para o transplante de microbiota fecal [14]. As recomendações a seguir são formuladas com base na experiência clínica pessoal da autora e em estudos recentes [5,7].

Triagem de doadores

Um animal doador deve ser um indivíduo clinicamente saudável, com um escore de condição corporal normal e um escore no índice de atividade da doença intestinal inflamatória canina de 0-3 (isto é, sem sinais clínicos de doença gastrointestinal crônica) [11]; basicamente, o objetivo é encontrar um doador com muitos microrganismos benéficos e nenhum patógeno fecal em potencial. Além disso, o animal não deve ser alimentado com uma dieta de alimentos crus, não deve estar recebendo nenhuma medicação de longo prazo e não deve ter tomado antibióticos por pelo menos 6 meses, de preferência por mais tempo. Para os doadores felinos, é preferível o uso de gatos *indoor* (ou seja, daqueles que vivem apenas em ambientes fechados) para evitar a exposição a parasitas de pequenos roedores, etc. Parasitas intestinais, inclusive *Giardia intestinalis*, devem ser excluídos de todos os doadores em potencial. Para garantir altos níveis de microrganismos benéficos, como bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e *Clostridium hiranonis*, os doadores em potencial devem ser rastreados com o índice de disbiose canina ou felina* [12]. Os doadores de fezes caninas no hospital onde a autora trabalha também estão livres de *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Clostridioides difficile* e *Clostridium perfringens* enterotoxigênicos, incluindo *Clostridium perfringens* toxina netF. Contudo, talvez não seja necessária uma triagem tão extensiva de doadores — é



“O transplante de microbiota fecal é considerado um tratamento bastante seguro para cães com distúrbios gastrointestinais agudos ou crônicos e tem o potencial de diminuir a gravidade da doença em muitos casos.”

Linda Toresson

provavelmente mais importante excluir parasitas intestinais e garantir altos níveis de microrganismos benéficos, pois a composição e diversidade microbiana do doador do transplante fecal são vitais para o sucesso do tratamento de colite ulcerativa em humanos (13). Além disso, este estudo relatou que os receptores com uma boa resposta ao transplante de microbiota fecal tinham maior diversidade microbiana fecal antes e depois desse transplante, em comparação com os não respondedores, bem como uma elevação dos níveis fecais de ácidos graxos de cadeia curta e ácidos biliares secundários pós-transplante de microbiota fecal.

Dosagem e procedimento do transplante de microbiota fecal

A quantidade de fezes utilizadas para o transplante de microbiota fecal em cães pode variar de forma considerável (14). Atualmente, a autora utiliza 5 g de fezes do doador por kg de peso corporal do receptor para cães de até 30 kg e gatos; para cães receptores com mais de 30 kg, são usados 2-3 g de fezes por kg de peso corporal. Embora seja uma quantidade relativamente grande, ela foi associada a um desfecho satisfatório na maioria dos cães com enteropatia crônica (5). Um jejum de alimento de 6 horas deve ser feito no cão receptor antes do transplante de microbiota fecal, embora a água seja permitida; além disso, o cão receptor deve caminhar por 30 a 40 minutos antes do procedimento para defecar. Uma dose baixa de acepromazina (0,1 mg/kg SC) pode ser administrada 15 minutos antes, a menos que haja contraindicação; embora alguns clínicos deixem de fazer isso se o receptor estiver calmo, a pré-medicação geralmente facilita o relaxamento e o repouso do cão após o procedimento, permitindo um longo tempo de contato entre o transplante e a mucosa colônica. Na experiência da autora, os gatos precisam ser totalmente sedados antes do transplante de microbiota fecal.

O transplante fecal pode ser feito pelo trato gastrointestinal superior ou inferior. Em pessoas, a via de administração não parece estar relacionada com o desfecho para determinadas indicações gastrointestinais (infecção recorrente por *Clostridioides difficile*, colite ulcerativa e doença de Crohn) (15-17); no entanto, em relatos publicados sobre transplante de microbiota fecal em cães, a via retal é, de longe, o método de administração mais comumente utilizado, com o auxílio de enema de retenção ou colonoscopia. É possível o uso de fezes



Figura 2. Meça o cateter retal antes de inseri-lo; a ponta do cateter deve chegar ao nível da última costela.



©Linda Toresson

Figura 3. Transplante de microbiota fecal administrado a um cão em estação. Observe que o cão não está contido, e a maioria dos cães tolera muito bem o procedimento.

frescas ou congeladas; neste último caso, elas devem primeiro ser descongeladas durante a noite em um refrigerador (em pessoas com infecção recorrente ou refratária por *Clostridioides difficile*, o transplante de microbiota fecal utilizando fezes congeladas demonstrou ser tão eficaz quanto o material fresco [18]). As fezes devem ser liquefeitas (i. e., batidas em um liquidificador) e misturadas com solução salina estéril (20-120 mL) até obter uma textura desejável, antes de serem filtradas em uma peneira.

O filtrado é, então, aspirado para a(s) seringa(s) estéril(is) de 60 mL e deixado à temperatura ambiente ou aquecido até a temperatura corporal em banho-maria antes do uso, uma vez que é altamente incômodo para o receptor o fato de receber um grande volume de fezes diretamente da geladeira.

O transplante é administrado por via retal com o uso de um cateter de 12-16 French (7). Esse cateter deve ser bem lubrificado antes da inserção, e a extremidade posicionada aproximadamente no nível da última costela (Figura 2). O transplante de microbiota fecal pode ser realizado com o cão em estação (i. e., em pé) ou, então, em decúbito esternal ou lateral (Figura 3). O tutor é, então, instruído a minimizar a atividade física do cão por

Quadro 3. Protocolo preferido de transplante de microbiota fecal da autora.

1. Use fezes frescas ou congeladas (descongeladas), 5 g/kg de peso corporal para cães de até 30 kg e 2-3 g/kg de peso corporal para aqueles com mais de 30 kg.
2. Remova as gramineas visíveis, etc., e bata no liquidificador com soro fisiológico até obter uma textura adequada.
3. Filtre com uma peneira e aspire a mistura para seringas de 60 mL.
4. O cão receptor deve caminhar por 30 minutos antes do transplante e não receber alimento por 6-8 horas antes do procedimento.
5. Administre uma baixa dose de acepromazina — opcional.
6. Meça o cateter, desde sua extremidade até o nível da última costela.
7. Insira o cateter já lubrificado e realize o transplante de microbiota fecal.
8. Oriente o tutor a dirigir devagar ao retornar para casa; o cão não deve passear nem se alimentar por algumas horas.

4-6 horas para aumentar o tempo de contato entre a mucosa intestinal e as fezes transplantadas. Também deve ser feito um jejum alimentar durante o mesmo período, uma vez que a presença de alimentos no estômago estimula as contrações colônicas. No hospital onde a autora atua, o protocolo-padrão (**Quadro 3**) para cães com enteropatia crônica envolve a realização de uma série de três transplantes de microbiota fecal, com intervalo de 10 a 20 dias entre cada um deles, pois a experiência tem mostrado que um único tratamento muitas vezes é ineficaz na redução dos sinais clínicos em muitos cães ou não dura o suficiente. Todavia, caso não se observe nenhum efeito benéfico após dois tratamentos, um terceiro transplante de microbiota fecal não é executado (5).

●●● Caso n.1 — “Alma”

○ Alma (**Figura 4**) é uma Golden Retriever castrada que desenvolveu enteropatia crônica responsiva a esteroide aos 3 anos de idade. Aos 5 anos, ela estava sob uma dose de manutenção de metilprednisolona por via oral (0,4 mg/kg em dias alternados) e uma dieta à base de soja hidrolisada. Isso controlou os sinais clínicos de enteropatia crônica até certo ponto, mas ela ainda sofria de letargia, sinais de dor abdominal, vômitos ocasionais e diarreia, além de apresentar um escore de condição corporal abaixo do normal igual a 3,5 em uma escala de 9 pontos (15% abaixo do escore de condição corporal ideal), com atrofia muscular leve a moderada. Várias tentativas foram feitas para diminuir a dose de metilprednisolona, mas todas as vezes os sinais clínicos pioravam. Foi iniciado tratamento com micofenolato como imunossupressor complementar, mas isso não permitiu a redução da dose de metilprednisolona. O tutor concordou em tentar o transplante de microbiota fecal como terapia adjuvante, e três transplantes desse tipo separados foram administrados sob a forma de enema de retenção retal com intervalos de 10 a 14 dias entre eles. Alma apresentou uma resposta clínica muito positiva e rápida; ela ficou muito mais ativa e alerta, brincava mais com outros cães e ganhou 2 kg de peso, permitindo uma redução gradual da metilprednisolona para 0,2 mg/kg em dias alternados. A análise fecal mostrou que Alma tinha um índice de disbiose* de -1,2 (normobiose) no início do estudo, mas ela apresentava alterações acentuadas nos perfis lipídicos fecais, como esteróis e ácidos graxos, e a anormalidade mais notável era uma concentração fecal de coprostanol 24 vezes maior que a de um cão normal. O colesterol no lúmen intestinal é metabolizado em coprostanol por microrganismos intestinais, e esse composto é pouco absorvido pelo intestino (19); portanto, Alma tinha uma conversão exagerada de colesterol em coprostanol. Duas semanas após o primeiro transplante de microbiota fecal, o perfil lipídico fecal normalizou, o que se correlacionou com a normalização de seu escore de condição corporal. Os efeitos positivos do transplante de microbiota fecal duraram 7 meses, mas depois disso Alma voltou a ficar letárgica e perdeu peso; no entanto, uma segunda série de transplante de microbiota fecal e uma dose temporariamente aumentada de metilprednisolona reverteram os sinais clínicos.

●●● Caso n.2 — “Moltas”

○ Moltas é um Pastor Alemão macho intacto que sofria de diarreia crônica e parcialmente refratária durante toda a sua vida. Ele também sofre de dermatite atópica, piodermite recorrente e otite crônica. Com 1 ano e meio de idade, ele estava razoavelmente estável do ponto de vista clínico com



©Linda Toresson

Figura 4. Golden Retriever fêmea castrada de 6 anos de idade submetida a transplante de microbiota fecal. No check-up após a segunda série de transplante, ela se encontrava bem.

altas doses diárias de prednisolona, mas tinha um escore de condição corporal igual a 3 em uma escala de 9 pontos. A redução gradual da prednisolona levou à piora dos sinais clínicos. A azatioprina não teve nenhum efeito, e vários ensaios alimentares, incluindo uma dieta de alta digestibilidade e duas dietas diferentes de proteína única, foram malsucedidos (ou seja, não tiveram êxito). Durante as piores crises de diarreia, Moltas respondia à tilosina ou ao metronidazol e, nesse momento, ele foi encaminhado à autora. Moltas foi iniciado com uma dieta hidrolisada com nova fonte proteica e ciclosporina. Este fármaco, por sua vez, teve algum efeito, permitindo certa redução gradual da prednisolona. Aos 2 anos e meio de idade, a ciclosporina foi substituída por clorambucila, o que levou a uma melhora clínica e ao ganho de peso para um escore de condição corporal normal. Durante o tratamento com clorambucila, a prednisolona pôde ser substituída por 3 mg de budesonida em dias alternados — um fármaco que possui menos efeitos colaterais. Moltas também foi tratado com imunoterapia alérgeno-específica, banhos medicinais duas vezes por semana com clorexidina, e 4 mg de metilprednisolona em dias alternados como dose de manutenção para o seu problema de pele. Durante os dois anos e meio seguintes, Moltas permaneceu relativamente estável, mas teve crises de diarreia a cada poucos meses. Pequenas exacerbações puderam ser controladas com um aumento temporário na dose de budesonida (3 mg por dia durante 3-10 dias). As crises mais graves ocorreram aproximadamente a cada seis meses, e essas crises não responderam à imunossupressão; então, foi realizada a prescrição de tilosina (25 mg/kg a cada 24 horas por 7 dias). Aos 5 anos de idade, os sinais gastrointestinais aumentaram de tal modo que houve episódios mensais de diarreia, regurgitação e letargia. Esse aumento da atividade da doença levou ao incremento da polifarmácia, com uso mais frequente de

tilosina juntamente com budesonida (3 mg em dias alternados), metilprednisolona (4 mg em dias alternados), clorambucila (3 mg em dias alternados) e cobalamina (1 mg por via oral uma vez por semana).

Ao exame clínico, uma dor abdominal acentuada era evidente à palpação. A bioquímica sérica revelou hipoalbuminemia leve (28 g/L; intervalo de referência 30-45 g/L) e diminuição leve a moderada das proteínas totais (51 g/L; intervalo de referência 61-75 g/L). Esses parâmetros estavam dentro da faixa de referência no último check-up, seis meses antes. As concentrações séricas de cobalamina também sofreram um declínio significativo para 221 pmol/L (intervalo de referência 180-708 pmol/L), apesar da terapia de manutenção semanal. As amostras fecais foram negativas quanto à presença de parasitas intestinais. Moltas foi tratado com 1 mg de cobalamina em dias alternados e três transplantes de microbiota fecal por meio de enemas de retenção retal em intervalos de 14 dias. Após o primeiro transplante de microbiota fecal, os episódios de regurgitação pararam e, depois do segundo transplante de microbiota fecal, a qualidade das fezes melhorou e Moltas ficou mais brincalhão e ativo (**Figura 5**). Após o terceiro transplante de microbiota fecal, a diarreia cessou e a palpação abdominal não induziu sinais de dor. Além disso, as concentrações séricas de albumina e proteínas totais aumentaram e voltaram ao intervalo de referência. Durante os 21 meses seguintes, Moltas se mostrou muito mais estável, embora houvesse episódios leves de diarreia a cada três meses. Tais episódios duravam 1-2 dias e eram autolimitantes. Passados 21 meses, a qualidade das fezes piorou progressivamente, e ocorreu uma exacerbação grave. O aumento da dose de corticosteroides teve apenas um efeito limitado, e Moltas foi novamente tratado com tilosina por uma semana, seguida por uma segunda série de 3 transplantes de microbiota fecal, a qual teve o mesmo efeito positivo do primeiro tratamento.

●●● Caso n.3 — “Harold”

Harold é um Buldogue Francês macho intacto (**Figura 6**) que teve uma infecção persistente por *Giardia intestinalis* quando filhote e cão jovem. Embora a infecção tenha sido eliminada, os sinais de diarreia, melena e perda de peso continuavam.

O médico-veterinário para quem Harold foi encaminhado o tratou com metronidazol e corticosteroides, o que levou apenas a uma pequena melhora e, com 1 ano de idade, foram feitas biopsias cirúrgicas de espessura total do intestino



©Linda Toresson

Figura 5. Pastor Alemão intacto de 5 anos de idade, com diarreia parcialmente refratária. Após o segundo transplante de microbiota fecal, a qualidade das fezes melhorou, e o cão se tornou muito mais ativo e brincalhão.



©Shutterstock

Figura 6. A colite granulomatosa é observada principalmente em cães da raça Boxer ou Buldogue Francês.

delgado e do cólon. O diagnóstico histopatológico foi de colite granulomatosa e enterite linfoplasmocitária moderada com dilatação moderada de vasos linfáticos do trato intestinal.

A sulfassalazina foi adicionada ao tratamento sem nenhum efeito; então, Harold foi encaminhado com 1 ano e meio de idade ao Serviço Gastrointestinal do hospital onde a autora atua. Nesse momento, ele estava levemente letárgico e tinha um escore de condição corporal igual a 3 em uma escala de 9 pontos. Foi iniciado um curso de 6 semanas de enrofloxacino para a colite granulomatosa, o qual levou à rápida resolução dos sinais clínicos, incluindo ganho de peso. Em um check-up logo após o término do tratamento, Harold estava assintomático e apresentava um escore de condição corporal igual a 4 em uma escala de 9 pontos. No entanto, 3 semanas depois, ocorreu a recidiva da diarreia (predominantemente do tipo colite) e dos vômitos. Como nenhuma biopsia colônica havia sido enviada para cultura e antibiograma (i. e., teste de sensibilidade) quando as biopsias foram coletadas, não se sabia se Harold já estava albergando a *E. coli* multirresistente antes do tratamento com o enrofloxacino.

Como a resistência às fluoroquinolonas se desenvolve rapidamente durante o tratamento, era muito provável que a *E. coli* multirresistente agora fizesse parte de seu microbioma intestinal (20). Em cães da raça Boxer com colite granulomatosa, foi demonstrado que a presença de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas está associada à falha de resposta completa ao tratamento com o enrofloxacino, bem como à resistência antimicrobiana concomitante a cloranfenicol, rifampicina, e trimetoprima-sulfa (20), e a resistência a múltiplos fármacos e a falha no tratamento geralmente levam à eutanásia em cães afetados. O carbapeném foi relatado como um antibiótico alternativo em cães com colite granulomatosa e Molestas. coli resistente a fluoroquinolonas (21); embora seja uma classe de antibióticos extremamente importante na medicina humana, seu uso veterinário é proibido em muitos países.

Nessa altura, o tutor concordou em tentar o transplante de microbiota fecal. O primeiro procedimento foi acompanhado por 2-3 dias de flatulência, fezes malcheirosas e vômitos leves e, embora a qualidade das

fezes tenha melhorado um pouco, a diarreia voltou após 14 dias. O segundo transplante de microbiota fecal 16 dias após o primeiro foi novamente seguido por 2-3 dias de sinais semelhantes, mas desta vez a melhora subsequente da qualidade das fezes foi mais pronunciada. Nesse momento, Harold também começou a tomar um probiótico multicepa. Após o terceiro transplante de microbiota fecal, não ocorreu nenhum efeito colateral, as fezes estavam normais e Harold se mostrava muito mais ativo e alerta. Ele continuou com o probiótico multicepa em dias alternados, juntamente com uma dieta de proteína hidrolisada e, no último check-up (14 meses após o terceiro transplante de microbiota fecal), ele ainda estava em remissão completa.

●●● Caso n.4 — “Ina”

Ina é uma cadela intacta da raça Pastor Alemão que apresentava sinais de enteropatia crônica desde um ano de idade, embora esses sinais tenham respondido a uma dieta de proteína hidrolisada, combinada com um probiótico multicepa. Aos 2 anos de idade, ela desenvolveu uma infecção do trato urinário que foi tratada com antibióticos (desconhecidos) por uma clínica veterinária local. Depois da antibioticoterapia, Ina apresentou sinais acentuados de flatulência, letargia e hiporexia, semelhantemente àqueles apresentados durante a avaliação inicial para enteropatia crônica. Suspeitou-se de disbiose intestinal após o tratamento com antibióticos, e a análise de uma amostra fecal mostrou um índice de disbiose* de 6,2 (Figura 7), compatível com disbiose grave. Ina ainda apresentava letargia e hiporexia seis semanas após o término dos antibióticos, e uma série de transplantes de microbiota fecal foi programada. Após o primeiro transplante de microbiota fecal, Ina melhorou, mas teve uma recaída antes do segundo transplante de microbiota fecal; no entanto, após mais dois tratamentos com esse tipo de transplante, ela ficou outra vez extremamente alerta com apetite normal, e o índice de disbiose passou de uma classificação grave para leve após o primeiro transplante

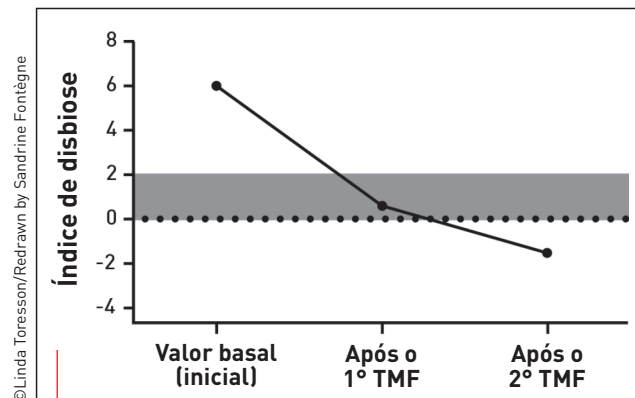


Figura 7. Índice de disbiose de cadela intacta da raça Pastor Alemão de 2 anos de idade, com enteropatia responsiva a alimentos. Após o tratamento com antibióticos para uma infecção do trato urinário, ocorreram hiporexia, letargia e disbiose. A zona cinza é compatível com uma leve disbiose; a normobiose foi restaurada após dois transplantes de microbiota fecal (TMF).

de microbiota fecal, seguido de normobiose após o segundo transplante desse tipo (Figura 7).

* O Índice de Disbiose é fornecido pelo Laboratório Gastrointestinal da Texas A&M University, EUA

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante de microbiota fecal é um tratamento promissor em gastroenterologia de animais de companhia, e os estudos publicados relatam pouquíssimos efeitos colaterais indesejáveis. Atualmente, a dosagem e o protocolo do transplante de microbiota fecal variam um pouco entre os clínicos de pequenos animais, mas o consenso sobre as diretrizes terapêuticas está pendente. O transplante de microbiota fecal pode ser utilizado em vários casos, inclusive em filhotes com infecção por parvovírus, e parece ser benéfico para o tratamento de muitos cães com enteropatias crônicas pouco responsivas. O tratamento com transplante de microbiota fecal também pode permitir a redução do uso de antibióticos em casos selecionados.

REFERÊNCIAS

- Zhang Z, Mocanu V, Cai C, et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome – a systematic review. *Nutrients* 2019;11(10):E2291. DOI:10.3390/nu11102291
- Green JE, Davis JA, Berk M, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2020;12(1):1-25. DOI:10.1080/19490976.2020.1854640
- Pereira GQ, Gomes LA, Santos IS, et al. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *J. Vet. Intern. Med.* 2018;32(2):707-711. DOI:10.1111/jvim.15072
- Niina A, Kibe R, Suzuki R, et al. Fecal microbiota transplantation as a new treatment for canine inflammatory bowel disease. *Biosci. Microbiota Food Health* 2021;40(2):98-104. DOI:10.12938/bmfh.2020-049
- Toresson L, Steiner JM, Lidbury JA, et al. Clinical effects of fecal microbiota transplantation in dogs with chronic enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2021;36(6):3090.
- Furmanski S, Mor T. First case report of fecal microbiota transplantation in a cat in Israel. *Isr. J. Vet. Med.* 2017;72(3):35-41.
- Chaitman J, Ziese AL, Pilla R, et al. Fecal microbial and metabolic profiles in dogs with acute diarrhoea receiving either fecal microbiota transplantation or oral metronidazole. *Front. Vet. Sci.* 2020;7:192. DOI:10.3389/fvets.2020.00192
- Gal A, Barko PC, Biggs PJ, et al. One dog's waste is another dog's wealth: A pilot study of fecal microbiota transplantation in dogs with acute hemorrhagic diarrhoea syndrome. *PLoS One* 2021;16(4):e0250344. DOI:10.1371/journal.pone.0250344
- Niina A, Kibe R, Suzuki R, et al. Improvement in clinical symptoms and fecal microbiome after fecal microbiota transplantation in a dog with inflammatory bowel disease. *Vet. Med. Auckl. N.Z.* 2019;10:197-201. DOI:10.2147/VMMR.S230862
- Chaitman J, Guard BC, Sarwar F, et al. Fecal microbial transplantation decreases the dysbiosis index in dogs presenting with chronic diarrhoea [abstract]. *J. Vet. Intern. Med.* 2017;31:1287.
- Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, et al. A Scoring Index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2003;17(3):291-297. DOI:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02450.x
- AlShawaqfeh MK, Wajid B, Minamoto Y, et al. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2017;93(11). DOI:10.1093/femsec/fix136
- Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, et al. Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019;156(5):1440-1454.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2018.12.001
- Salavati Schmitz S. Observational study of small animal practitioners' awareness, clinical practice and experience with fecal microbiota transplantation in dogs. *Top. Comp. Anim. Med.* 2022;47:100630. DOI:10.1016/j.tcam.2022.100630
- Chapman BC, Moore HB, Overbey DM, et al. Fecal microbiota transplant in patients with *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(4):756-764. DOI:10.1097/TA.0000000000001195
- Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;11:CD012774. DOI:10.1002/14651858.CD012774.pub2
- Fehily SR, Basnayake C, Wright EK, et al. Fecal microbiota transplantation therapy in Crohn's disease: Systematic review. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;36(10):2672-2686. DOI:10.1111/jgh.15598
- Tang G, Yin W, Liu W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: A meta-analysis? *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;88(4):322-329. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.007
- Kriaa A, Bourgin M, Mkaouer H, et al. Microbial reduction of cholesterol to coprostanol: an old concept and new insights. *Catalysts* 2019;9(2):167. DOI:10.3390/catal9020167
- Craven M, Dogan B, Schukken A, et al. Antimicrobial resistance impacts clinical outcome of granulomatous colitis in boxer dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2010;24(4):819-824. DOI:10.1111/j.1939-1676.2010.0527.x
- Manchester AC, Dogan B, Guo Y, et al. *Escherichia coli*-associated granulomatous colitis in dogs treated according to antimicrobial susceptibility profiling. *J. Vet. Intern. Med.* 2021;35(1):150-161. DOI:10.1111/jvim.15995 excretion with increasing faecal dry matter excretion in dogs is an independent per se effect of faecal dry matter excretion. In: *Proceedings, Congress of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition Turin, Italy, 2019.*



VOCÊ SABIA QUE FILHOTES DE CÃES TÊM NECESSIDADES DIGESTIVAS ESPECÍFICAS?

Tal como nós, você sabia que os filhotes em crescimento nascem com sistemas digestórios imaturos, o que os torna propensos a problemas digestivos?

Associe seu conhecimento especializado com a dieta ROYAL CANIN® GASTROINTESTINAL PUPPY, elaborada para atender às necessidades dos filhotes em crescimento.

Com níveis adequados de proteína e cálcio, bem como com texturas específicas para incentivar o consumo alimentar, a dieta facilita a transição do leite para alimentos sólidos. Trata-se de uma de nossas soluções nutricionais formuladas com precisão para suprir as necessidades dos filhotes.

sua experiência
FAZ COM QUE CADA
BOCADA SEJA LEVADA
EM CONTA



Escaneie o QRCode para acessar o conteúdo gastrointestinal exclusivo na Veterinary Focus Online

