

# DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CANINA: UMA REVISÃO COM ENFOQUE NO DIAGNÓSTICO

*Data de submissão: 04/04/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Larissa Batista da Silva**

Universidade Estadual de Maringá  
Umuarama, Paraná, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/4866275600952592>

### **Fernanda de Paula Roldi Vieira**

Universidade Estadual de Maringá  
Umuarama, Paraná, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/5647918530167431>

**RESUMO:** O presente trabalho se deu em forma de estudo descritivo de revisões bibliográficas acerca da Doença Inflamatória Intestinal Canina (DIIC), através de análises de artigos publicados nos principais bancos de dados acadêmicos. A DIIC é uma enteropatia crônica de alta prevalência em cães, em que as principais manifestações clínicas incluem diarreia de intestino delgado, êmese, anorexia e emagrecimento progressivo. A triagem diagnóstica deve ser inicialmente mediante manejo alimentar e antibioticoterapia e, na ausência de resposta, avaliação ultrassonográfica associada à biópsia e o exame histopatológico, o qual deverá evidenciar a presença de infiltrado inflamatório na lâmina própria da mucosa intestinal para caracterizar a doença. Contudo, em decorrência do

tempo e invasividade da abordagem diagnóstica padrão, novos estudos surgiram para avaliar o uso de biomarcadores de resposta inflamatória. Durante as buscas, foram encontrados 41 artigos, dentre os quais 33 foram incluídos neste estudo. Em sua maioria, os artigos encontrados tratam sobre a validação de potenciais biomarcadores para a DIIC, como a Proteína C Reativa (PCR), Perfil Plasmático de Aminoácidos (PPA), Calprotectina Canina (Ccp), MicroRNAs, Metaloproteinases de Matriz 2 e 9 (MMP-2, MMP-9), Proteína Apical Transportadora de Ácido Biliar Sódio-Dependente (ASBT), Proteína HMGB1, Óxido Nítrico (ON), imunoglobulinas contra antígenos bacterianos, Autoanticorpos Perinucleares (pANCA), Proteína STAT3 e outros. Em conclusão, são necessários mais estudos sobre a especificidade dos principais biomarcadores estudados para diferenciar entre DIIC e outras enfermidades inflamatórias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Biomarcadores. Cães. Diarreia crônica. Enterite crônica. Enteropatia crônica.

## CANINE INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A REVIEW WITH A FOCUS ON DIAGNOSIS

**ABSTRACT:** The present work aims to carry out a descriptive study of bibliographic reviews about Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD), through analysis of articles published in the main academic databases. DIIC is a chronic enteropathy with high prevalence in dogs, in which the main clinical manifestations include small intestinal diarrhea, emesis, anorexia and progressive weight loss. Diagnostic screening should initially involve dietary management and antibiotic therapy and, in the absence of response, ultrasound evaluation associated with biopsy and histopathological examination, which should demonstrate the presence of an inflammatory infiltrate in the lamina propria of the intestinal mucosa to characterize the disease. However, due to the time and invasiveness of the standard diagnostic approach, new studies have emerged to evaluate the use of inflammatory response biomarkers. During the searches, 41 articles were found, of which 33 were included in this study. Most of the articles found deal with the validation of potential biomarkers for DIIC, such as C-Reactive Protein (CRP), Plasma Amino Acid Profile (PPA), Canine Calprotectin (Ccp), MicroRNAs, Matrix Metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2, MMP-9), Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transport Protein (ASBT), HMGB1 Protein, Nitric Oxide (NO), immunoglobulins against bacterial antigens, Perinuclear Autoantibodies (pANCA), STAT3 Protein and others. In conclusion, more studies are needed on the specificity of the main biomarkers studied to differentiate between IBD and other inflammatory diseases.

**KEYWORDS:** Biomarkers. Dogs. Chronic diarrhea. Chronic enteritis. Chronic enteropathy.

### INTRODUÇÃO

Na rotina da clínica médica de animais de companhia, a diarreia crônica é uma casuística frequente (PAPPALARDO, 2020). É considerada crônica a diarreia que permanece por mais de três semanas e inúmeros são os diagnósticos diferenciais para este transtorno gastrointestinal, tais como: intolerância e hipersensibilidade alimentar, neoplasias, parasitismo, entre outros (SILVA, 2015).

A Doença Inflamatória Intestinal Canina (DIIC) é uma enteropatia idiopática crônica em que as principais manifestações clínicas, como diarreia e êmese, podem ser intermitentes e associadas à anorexia e ao emagrecimento (TAMURA *et al.*, 2019), além de dor à palpação abdominal, hematoquezia, fezes com muco, flatos, cólicas, timpanismo, borborigmos e tenesmo (MARQUES *et al.*, 2021). A partir dos sinais clínicos apresentados, o clínico deve categorizar a diarreia como tendo origem em intestino delgado ou intestino grosso, pois as diarreias de intestino delgado podem ter origem intraluminal (distúrbios de digestão), na mucosa intestinal (distúrbios de absorção) e linfática, sendo que dentre os distúrbios de mucosa encontra-se a DIIC (SILVA, 2015). Ainda segundo o autor citado, as diarreias de intestino delgado costumam ter grande volume e aspecto de aquoso a pastoso, enquanto que as de intestino grosso tem aspecto variável com aumento na frequência de defecação, disquesia, tenesmo e frequentemente presença de muco.

O Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM – *American College of Veterinary Internal Medicine*) (WASHABAU *et al.*, 2010), afirma que, apesar dos dados escassos sobre sua prevalência, a DIIC é a causa mais diagnosticada de episódios crônicos de êmese e diarreia em cães.

O diagnóstico da doença consiste basicamente em excluir outras causas de enteropatias crônicas e inicialmente realizar triagem diagnóstica via manejo alimentar e antibioticoterapia e, apenas em caso de arresponsividade e visualização de características ultrassonográficas sugestivas de infiltrado inflamatório na mucosa intestinal, deve-se prosseguir com biópsia e exame histopatológico (WASHABAU *et al.*, 2010). No entanto, em decorrência do tempo e invasividade desses procedimentos diagnósticos, é crescente o número de estudos acerca de biomarcadores de processo inflamatório (ESTRUCH *et al.*, 2020).

O presente estudo tem como objetivo revisar a literatura referente à DIIC, com enfoque em seu diagnóstico e nas perspectivas futuras de diagnóstico. Para a realização deste trabalho foram utilizadas as palavras-chave “doença inflamatória intestinal em cães”, “doenças intestinais crônicas em cães”, “enteropatias crônicas em cães”, “diarreias crônicas em cães” e “biomarcadores” nos bancos de dados Pubvet, SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde, Wiley Online Library e Google Acadêmico.

## REVISÃO DE LITERATURA

### MUCOSA INTESTINAL

A mucosa intestinal é formada por um epitélio cilíndrico simples de células colunares altas e se projeta em direção ao lúmen formando as vilosidades que, por sua vez, também possuem pequenas projeções denominadas microvilosidades (SUCHODOLSKI, 2021). Ao conjunto de microvilosidades associadas ao glicocálice, dá-se o nome de borda em escova (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

Um grupo de estudos da ACVIM (WASHABAU *et al.*, 2010), com objetivo de padronizar a morfologia tecidual de animais saudáveis, determinou que, na mucosa duodenal, as vilosidades intestinais de um cão adulto possuem aproximadamente 722  $\mu\text{m}$  de comprimento com 1,279 mm de profundidade de cripta e a proporção de vilos por cripta é de cerca de 0,7; para cada 100 vilos, existem aproximadamente 3,6 células caliciformes e, para cada 100 criptas, 9,3 células caliciformes; para cada 100 enterócitos, estão presentes cerca de 20,6 Linfócitos CD3<sup>+</sup> Intraepiteliais (IEL) e há maior número de leucócitos na lâmina própria das criptas do que nas de base ou ponta de vilosidades. Ainda de acordo com o autor, na mucosa colônica, a proporção de IEL para cada 100 colonócitos é de aproximadamente 7,7 no epitélio da cripta basal e 25,6 células caliciformes. Entre as criptas basais, na lâmina própria, encontra-se em média 5,5 plasmócitos e 3,8 eosinófilos a cada 10.000  $\text{mm}^2$ .

Os enterócitos são especializados em absorção, e entremeados a eles encontra-se uma variedade de outras células de importância no microambiente intestinal, unidas por desmossomos e junções aderentes e estreitas, como as células do tipo caliciformes que sintetizam o muco intestinal, através de seus grânulos citoplasmáticos de mucina (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). Existem também as células de Paneth nas criptas do intestino delgado, que são responsáveis por secretar bactericidas, especialmente as defensinas e as células M que realizam endocitose de antígenos e fazem a apresentação destes aos macrófagos e linfócitos (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

## MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal dos cães é composta principalmente por bactérias anaeróbicas estritas ou facultativas, pertencentes aos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Fusobacteria* e devido às diferenças de pH, oxigenação, motilidade, etc. existem diferenças entre as populações que colonizam os intestinos delgado e grosso (SUCHODOLSKI, 2021). O filo *Firmicutes* é predominante, assim como a ordem *Clostridiales* e a classe *Clostridia* com o gênero *Clostridium*, além disso, *Lactobacillus* spp. também é presente no intestino dos cães, predominantemente em regiões de duodeno e jejuno (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

É de amplo conhecimento o papel da microbiota no equilíbrio do microambiente intestinal através da conversão de fármacos e alimentos em metabólitos, vitaminas e nutrientes que possam beneficiar o hospedeiro, bem como participação na defesa contra patógenos oportunistas e imunomodulação (SUCHODOLSKI, 2021). Contudo, a carga bacteriana patogênica aumenta durante episódios de disbiose e conseqüentemente a produção de enterotoxinas, promovendo destruição de vilosidades e secreção de líquido nas mucosas, o que resulta em diarreia e aumento da permeabilidade da mucosa, tornando-a susceptível à translocação bacteriana para a circulação sistêmica (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

Fisiologicamente, da mucosa ao lúmen intestinal, o oxigênio atravessa por difusão e a microbiota aderida à mucosa tolera certas concentrações de oxigênio e a presença da enzima catalase, ao contrário das bactérias luminais, porém, durante o processo inflamatório ocorre maior atividade oxidativa e conseqüentemente maior disponibilidade de oxigênio na mucosa intestinal, favorecendo a proliferação de bactérias aerotolerantes (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

Já foi demonstrada a participação da microbiota residente no componente de defesa tecidual da mucosa intestinal, visto que as bactérias e seus metabólitos interagem com o sistema imune do hospedeiro com capacidade de induzir resposta inflamatória na mucosa, entretanto, não existe consenso sobre até que ponto a disbiose primariamente leva à resposta imune exacerbada ou se é meramente conseqüência da ausência de tolerância imune do indivíduo aos antígenos luminais (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

## ETIOLOGIA

Não há evidências de uma causa única que desencadeia a DIIC, pelo contrário, acredita-se que tenha origem imunomediada multifatorial, seja por ausência de tolerância imune à própria microbiota, predisposição genética, alterações na permeabilidade de mucosa, disbiose, bem como por exposição a antígenos alimentares (ESTRUCH *et al.*, 2020; HAWES *et al.*, 2018; MARQUES *et al.*, 2021; MOTT; MORRISON, 2019).

Há relatos na literatura sobre algumas raças predispostas ao desenvolvimento de DIIC, como Labrador, Golden Retriever, Yorkshire, Boxer, Weimaraner, Basenji, White Terriers, Bulldog Francês, Shar-pei, West Highland, Border Collie, Poodle e, principalmente, Pastor Alemão (GOUVÊA *et al.*, 2020; MARQUES *et al.*, 2021; PEIRAVAN *et al.*, 2018; RANA, 2020).

O trato gastrointestinal é constantemente exposto a antígenos de diversas origens, principalmente alimentares e microbianos, e em indivíduos saudáveis as células imunes que compõem o epitélio intestinal possuem tolerância (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020; SUCHODOLSKI, 2021). Evidências sugerem que os ácaros da poeira doméstica, encontrados no trato gastrointestinal de cães portadores de DIIC, são capazes de induzir resposta imune via macrófagos devido à presença de proteases de serina em sua composição, as quais estimulam a secreção de interleucina-1 $\beta$ , capaz de danificar as zônulas de oclusão dos enterócitos, ocasionando aumento da permeabilidade intestinal (TAKAHASHI *et al.*, 2020). Acredita-se que na DIIC ocorra exacerbação na resposta imune, devido à ausência ou à diminuição da tolerância a estes antígenos, associado à disfunção da barreira epitelial intestinal, semelhante ao que ocorre em seres humanos na Doença de Crohn e na Colite Ulcerativa (HANIFEH *et al.*, 2018; SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). Esta hipótese é corroborada pela presença em abundância de linfócitos B, que secretam anticorpos, linfócitos T e metabólitos indicativos de processo inflamatório ativo, como óxido nítrico e proteína C reativa em tecidos inflamados (WASHABAU *et al.*, 2010).

O processo inflamatório produz diversos metabólitos pró-inflamatórios, como as citocinas, além de radicais livres, enzimas digestivas, entre outros, os quais afetam diretamente a mucosa intestinal (MOTT; MORRISON, 2019), que sofre desestruturação das junções epiteliais e diminuição da absorção de sódio e água com aumento da permeabilidade, expondo a lâmina própria e favorecendo o contato com antígenos luminiais, postergando a inflamação (MARQUES *et al.*, 2021; SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). Uma vez danificada a barreira epitelial, pode ocorrer translocação bacteriana para a circulação, podendo causar choque séptico (ESTRUCH *et al.*, 2020).

A interação entre antígenos e sistema imune adaptativo intestinal é mediada pelo Tecido Linfoide Associado à Mucosa (MALT), gerando defesa ou tolerância imune (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). Em condições fisiológicas, os antígenos luminiais são fagocitados por células dendríticas e M e apresentados aos linfócitos, enquanto as células de Paneth

secretam defensinas e as caliciformes secretam muco, protegendo o epitélio intestinal e mantendo o equilíbrio entre os linfócitos T regulatórios e B regulatórios em relação aos linfócitos T auxiliares 1 e 2, condição mediada por citocinas (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). Entretanto, o desequilíbrio entre estas células aumenta a secreção de citocinas, as quais perpetuam a resposta inflamatória, pois enquanto os linfócitos T regulatórios são essenciais para a tolerância imune, os linfócitos T auxiliares 1 e 2 já foram relacionados à patogênese, respectivamente, da Doença de Crohn e da Colite Ulcerativa em humanos (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). Em paralelo, já foi observado déficit numérico de linfócitos T regulatórios na mucosa de cães com DIIC (PEIRAVAN *et al.*, 2018).

## DIAGNÓSTICO

O consenso da ACVIM determina que o diagnóstico da DIIC deve se basear (1) nas manifestações clínicas crônicas, ou seja, êmese e diarreia com características de intestino delgado há mais de 3 semanas, (2) achados histopatológicos condizentes com processo inflamatório em região de mucosa intestinal, (3) exclusão de outras causas de diarreia crônica e (4) irresponsividade a antibióticos, antiparasitários e dieta e por fim (5) responsividade ao uso de fármacos anti-inflamatórios e imunossuppressores (WASHABAU *et al.*, 2010). Dessa forma, Washabau *et al.* (op. cit.) estabelecem que a triagem diagnóstica deve primariamente ser realizada através de manejo alimentar e uso de antibióticos para avaliar a responsividade do paciente a outras causas de diarreia crônica e se observado emagrecimento progressivo, anorexia e evidências ultrassonográficas condizentes com infiltrado inflamatório, a biópsia por via endoscópica é preferencial. O website do WSAVA (*World Small Animal Veterinary Association*) fornece formulários padronizados para avaliação e documentação dos exames histopatológicos realizados para diagnosticar DIIC (WSAVA, 2023).

### *Manifestações Clínicas, Avaliação Hematológica e Coproparasitária*

Ao exame clínico e à abordagem ao histórico do paciente, além da diarreia e da êmese, outros sinais clínicos podem ser apresentados, como dor abdominal, anorexia ou hiporexia e emagrecimento progressivo (MARQUES *et al.*, 2021; SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). É provável que os episódios de êmese estejam associados ao acometimento de estômago e duodeno (GOUVÊA *et al.*, 2020), enquanto que a diarreia é principalmente atribuída às alterações de motilidade intestinal e função dos enterócitos (WASHABAU *et al.*, 2010).

Deve-se realizar exames hematológicos e bioquímicos com o intuito de avaliar os efeitos sistêmicos da doença, principalmente em órgãos sensíveis, como fígado e pâncreas (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). O hemograma pode evidenciar anemia devido à perda sanguínea intestinal, enquanto no leucograma pode haver neutrofilia com ou sem desvio à esquerda devido ao processo inflamatório (MARQUES *et al.*, 2021). Os exames coproparasitológicos, bem como a confirmação da vermifugação do animal são essenciais na exclusão de infestações por agentes parasitários (MARQUES *et al.*, 2021).

## *Avaliação Ultrassonográfica e Endoscópica*

Na ultrassonografia abdominal, é possível a visualização de alças intestinais espessadas, além da presença de focos inflamatórios (MARQUES *et al.*, 2021). A ultrassonografia contrastada com microbolhas (CEUS) é uma modalidade que avalia a perfusão tecidual das alças intestinais, sendo que a vantagem em relação à endoscopia é a menor invasividade, considerando que os pacientes com DIIC necessitam de monitoramento regular da progressão da doença (NISA *et al.*, 2019). Em humanos já é documentada correspondência dos exames endoscópico e histopatológico com parâmetros perfusionais observados na CEUS, como os diferentes padrões no realce pós-contraste atribuídos à revascularização dos microvasos intestinais, devido ao estado inflamatório crônico (NISA *et al.*, 2019). Um estudo sobre alguns dos parâmetros baseados na CEUS, referentes ao aporte sanguíneo presente na mucosa, se elevaram de forma significativa em cães com DIIC, sugerindo um estado inflamatório ativo, tornando-se um exame útil no monitoramento da doença (NISA *et al.*, 2019). A visualização de linfadenopatia pode ser um indicativo da severidade da doença (SILVA, 2015).

Outrossim, a endoscopia é amplamente utilizada na clínica de pequenos animais, no entanto, apesar de ser considerado um exame minimamente invasivo, dentre suas desvantagens destacam-se a necessidade de anestésiar o paciente e o fato das amostras obtidas pela biópsia não serem representativas, pois apenas as camadas superficiais da mucosa são passíveis de coleta e não é possível avaliação de determinados segmentos intestinais, como o íleo, e extra-intestinais, como os linfonodos mesentéricos (ESTRUCH, *et al.*, 2020; MARQUES *et al.*, 2021; SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). Através da endoscopia, pode-se observar linfangiectasia, além de focos ulcerativos e erosivos na mucosa (GOUVÊA *et al.*, 2020; SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

A laparotomia com biópsia incisional transmural ou a celiotomia permite avaliar todas as camadas intestinais de diversos segmentos intestinais, porém, deve-se considerar os riscos do procedimento, como a peritonite séptica (GOUVÊA *et al.*, 2020; MARQUES *et al.*, 2021; SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

O exame histopatológico é o padrão-ouro para o diagnóstico, uma vez que, a partir do mesmo, pode-se identificar a presença do infiltrado inflamatório na lâmina própria da mucosa intestinal, achado que caracteriza a doença (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020). Os achados histopatológicos devem ser avaliados de acordo com o consenso do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM – *American College of Veterinary Internal Medicine*) (WASHABAU *et al.*, 2010). A enfermidade pode ser classificada como linfoplasmocítica, granulomatosa ou eosinofílica (SILVA, 2015), a depender do tipo de célula presente nos processos inflamatórios intestinais (LINTA *et al.*, 2021), porém, é relatado que o tipo linfoplasmocítico costuma ser mais o frequentemente encontrado em animais de companhia (MARQUES *et al.*, 2021). No intestino delgado prevalecem as

formas linfoplasmocítica e eosinofílica, enquanto que no grosso são comuns as colites dos tipos ulcerativa histiocítica, granulomatosa, linfoplasmocítica e eosinofílica (GOUVÊA *et al.*, 2020). Além da presença do infiltrado inflamatório, pode-se visualizar atrofia, erosão e fibrose de vilosidades intestinais, as quais resultam da liberação de citocinas pró-inflamatórias pela própria mucosa (SOUSA-FILHO *et al.*, 2020).

Os pacientes que sofrem de DIIC devem ser estadiados no momento do diagnóstico e constantemente, segundo o Índice de Atividade da Doença Inflamatória Intestinal Canina (CIBDAI – *Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index*) (Quadro 1) (AZNAR, 2021).

SINAIS CLÍNICOS	PONTUAÇÃO
Comportamento/atividade (diminuição)	0 = normal 1 = levemente alterado 2 = moderadamente alterado 3 = severamente alterado
Apetite (diminuição)	0 = normal 1 = levemente alterado 2 = moderadamente alterado 3 = severamente alterado
Vômito (nenhum, 1/semana, 2-3/semana, 3 ou +/semana)	0 = normal 1 = levemente alterado 2 = moderadamente alterado 3 = severamente alterado
Frequência de defecação (normal, 2-3/dia, 4-5/dia, 5 ou +/dia)	0 = normal 1 = levemente alterado 2 = moderadamente alterado 3 = severamente alterado
Perda de peso (nenhuma, 5%, 5-10%, 10%)	0 = normal 1 = levemente alterado 2 = moderadamente alterado 3 = severamente alterado
<b>Soma das pontuações</b>	0 a 3 = doença clinicamente insignificante 4 a 5 = doença leve 6 a 8 = doença moderada ≥ 9 = doença severa

Quadro 1. Índice de Atividade da Doença Inflamatória Intestinal Canina.

FONTE: Adaptado de Aznar (2021).

### *Biomarcadores*

Atualmente, existem estudos com biomarcadores da destruição de células intestinais e atividade inflamatória que podem auxiliar no monitoramento da progressão da DIIC (LEE *et al.*, 2021), os quais encontram-se descritos adiante.

A proteína C reativa (CRP) é uma proteína de fase aguda circulante sintetizada pelo fígado em resposta à presença de citocinas pró-inflamatórias e excretada pelas vias biliares, quando cessado o processo inflamatório, porém, apenas a presença desta não fornece dados sobre qual doença acomete o paciente, mas apenas sobre o grau de inflamação, sendo útil no monitoramento e prognóstico de doenças inflamatórias (COVIN; STEINER, 2022; OTONI *et al.*, 2018). Covin e Steiner (op. cit.) citam que há variabilidade biológica individual das concentrações de CRP em cães, portanto, é considerado clinicamente significativo o aumento de no mínimo 2,7 vezes em relação aos valores de referência, com especificidade de 100% e sensibilidade de 72% nos diversos ensaios disponíveis (COVIN; STEINER, 2022).

Humanos e animais com a doença podem sofrer de dismetabolismo de ácidos biliares (ABs), caracterizado pela elevação dos níveis de ABs primários nas fezes (GIARETTA *et al.*, 2018). Fisiologicamente, grande parte dos ABs primários passam por reabsorção intestinal principalmente no íleo pela via da proteína apical transportadora sódio dependente de ácido biliar (ASBT) e em seguida alcançam o sistema porta hepático, retornando ao fígado, no entanto, os ABs primários não absorvidos pela mucosa são biotransformados pela microbiota residente se tornando ABs secundários, que são reabsorvidos pelo intestino, entretanto, a disbiose pode interferir nesse processo e a absorção prejudicada pode contribuir para diarreia nos pacientes com DIIC, de acordo com Giaretta *et al.* (op. cit.). Os autores também citam que humanos com DII têm menor expressão de ASBT, devido à presença de citocinas pró-inflamatórias, assim como os cães, portanto, a mensuração desta proteína pode ser um importante biomarcador para a doença.

A proteína HMGB1 é liberada por células inflamatórias e por células danificadas no processo inflamatório e tem capacidade de ativar resposta inflamatória devido ao estímulo à secreção de citocinas (LEE *et al.*, 2021). Nesse viés, o estudo de Lee *et al.* (op. cit.) demonstrou o uso da proteína HMGB1 como biomarcador sérico da DIIC, quando em concentrações de 0,18 ng/mL com sensibilidade de 96% e especificidade de 76%.

Na DII humana já é clara a correlação entre a proteína calprotectina fecal (CP), os graus de atividade inflamatória e os achados histopatológicos, auxiliando na diferenciação do estado de quiescência ou atividade da DC, bem como ajuste de tratamento dos pacientes (OTONI *et al.*, 2018). Esta proteína é encontrada em infiltrados linfocíticos e granulócitos e é abundante em focos inflamatórios devido ao intenso rompimento de células (ESTRUCH *et al.*, 2020). Ademais, o estudo de Otoni *et al.* (2018) demonstrou que as concentrações de CP são maiores em cães com DIIC antes de serem tratados, portanto, é um potencial biomarcador não invasivo de processo inflamatório intestinal.

A proteína STAT3 é ativada através de fosforilação (pSTAT3) e participa da homeostase, reparação tecidual e vias inflamatórias da mucosa intestinal, mediante a liberação de citocinas anti-inflamatórias e já foi relacionada à fisiopatogenia da DII em humanos por imuno-histoquímica e imunofluorescência, sendo utilizada como biomarcador de atividade inflamatória (MANZ *et al.*, 2021). Manz *et al.* (op. cit.) relataram importante ativação desta proteína em região duodenal de cães com DIIC, no entanto, há carência de estudos sobre qual a influência desta proteína na doença.

Um estudo de perfis metabólicos séricos de cães com DIIC encontrou variações significativas de aminoácidos, ácidos graxos, lipídeos e metabólitos da glicólise entre pacientes enfermos e saudáveis (WALKER *et al.*, 2022). O estudo demonstrou níveis séricos baixos de glicina e elevados de felialanina, níveis séricos elevados de lactato, níveis séricos baixos de ácidos graxos totais e de acetilglicoproteínas.

### *Parâmetros urinários*

Levando em consideração a correlação entre lesão renal aguda e DII em 4 a 23% dos humanos, provavelmente devido a efeitos sistêmicos da doença inflamatória, um estudo retrospectivo de Gori *et al.* (2022) avaliou alguns parâmetros urinários em cães com enteropatias crônicas, especificamente proteinúria, hematúria e cilindrúria com predomínio em 40% dos cães do estudo e destes 38% apresentaram lesão renal. Em humanos, na concomitância das doenças, os pacientes manifestaram nefrite intersticial tubular, glomerulonefrite, amiloidose, cálculos e obstrução das vias urinárias e uma das hipóteses para a correlação intestino-renal leva em consideração que pacientes com uma doença imune de base e em disbiose com acúmulo de patógenos no lúmen intestinal ativem uma resposta imune exacerbada e que se instale um processo inflamatório que pode levar a lesão renal, considerando a deposição de imunocomplexos, endotoxemia e a desidratação dos pacientes (GORI *et al.*, 2022).

### *Perfil Plasmático de Aminoácidos*

Sabe-se que na DIIC ocorrem desordens no metabolismo de aminoácidos, como também é observado em cães com Enteropatia Perdedora de Proteínas (PLE) (TAMURA *et al.*, 2019). Tamura *et al.* (op. cit.) caracterizaram o perfil plasmático de aminoácidos (PPA) de cães com DIIC, já realizado na medicina humana, com o intuito diagnóstico e de estadiamento da doença, e no artigo as concentrações séricas de serina, prolina, metionina e triptofano mostraram-se em declínio em comparação ao PPA de cães saudáveis, em especial a concentração sérica de serina mostrou correlação negativa aos escores CIBDAI dos cães (Tabela 1), portanto, se tornando um potencial biomarcador de DIIC. A hipótese é que isto ocorra devido à disbiose intestinal que pode favorecer a produção de serina-proteases bacterianas que consomem a serina intestinal e refletem na menor disponibilidade e concentração de serina plasmática (TAMURA *et al.*, 2019).

### *MicroRNAs*

Os microRNAs são moléculas que se ligam aos RNAs mensageiros suprimindo a expressão de genes-alvo e já foram detectados em amostras de cães com DIIC e com diversos tipos de câncer (LYNGBY, *et al.*, 2022). Em um estudo com o objetivo de avaliar microRNAs fecais e séricos para diferenciação entre câncer gastrointestinal (GIC) e DIIC, os microRNAs -451, -223, -27a, -20b, -148a-3p e -652 foram identificados em maior quantidade em pacientes com GIC (LYNGBY *et al.*, 2022).

### *Metaloproteinases de matriz*

As metaloproteinases de matriz (MMPs) -2 e -9 são endopeptidases capazes de estimular ou degradar citocinas, proteínas juncionais, quimiocinas e fatores de crescimento, tornando-se importantes na manutenção da matriz extracelular e na resposta inflamatória, com MMP-2 sendo sintetizada por fibroblastos, endotélio e miofibroblastos e MMP-9, principalmente sintetizada por neutrófilos (HANIFEH *et al.*, 2018). Já foi demonstrado que pacientes humanos com DII têm alta atividade de MMPs -2 e -9 na mucosa intestinal, assim como os cães, portanto, as MMPs são biomarcadores úteis no diagnóstico da DIIC (HANIFEH *et al.*, 2018).

### *Óxido nítrico*

O óxido nítrico (ON) é um radical livre sintetizado por diversas células e tem propriedades fisiológicas importantes, contudo, é também liberado pelas células de defesa como mediador pró-inflamatório capaz de induzir resposta imune intestinal e de outras vias inflamatórias, bem como redução da motilidade intestinal (RANA, 2020). É destacado pelo autor Rana (op. cit.) como potencial biomarcador do processo inflamatório ativo.

### *Autoanticorpos perinucleares, anticorpos anti-OmpC e anti-flagelina*

Os Autoanticorpos Perinucleares (pANCA) atuam em resposta a Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) liberados pela microbiota dos pacientes em disbiose, frequentemente presentes em humanos e animais com doenças autoimunes (ALLENSPACH; MOCHEL, 2022). Em humanos, já é utilizado como biomarcador de DII e em cães já foi testado com sensibilidade de 51% e especificidade de 83% (ALLENSPACH; MOCHEL, 2022). Considerando que durante a disbiose há predomínio de bactérias gram-negativas, principalmente da família *Enterobacteriaceae*, o reconhecimento de anticorpos séricos contra antígenos bacterianos, como flagelina e OmpC, é potencialmente um biomarcador importante para DIIC, visto que em humanos o ensaio tem sensibilidade de 50% e especificidade de 75-90% (ALLENSPACH; MOCHEL, 2022).

Por fim, um artigo de Sacoor, Barros e Montezinho (2020) reavaliou alguns biomarcadores descritos anteriormente ao ano de 2018, como cobalamina, folato, sRAGE, TEAC, CUPRAC, Thiol, PON1, FRAP, FOX, TBARS, ROS,  $\alpha$ 1-PI, IgA, NMH, LTE4 e IAP.

## MANEJO

Como abordado anteriormente, deve-se primeiro tentar atenuar as manifestações clínicas gastrointestinais através de manejo dietético e antibioticoterapia em alguns casos, e, se houver remissão da doença, realizar manutenção e ajustes da dieta (WASHABAU *et al.*, 2010). Caso os sinais clínicos da doença continuem progredindo, deve-se continuar a triagem diagnóstica até a realização do exame histopatológico ou avaliação de biomarcadores de atividade inflamatória ativa e a partir disso iniciar o tratamento com fármacos imunossupressores (GOUVÊA *et al.*, 2020). Em alguns casos será necessário realizar fluidoterapia intravenosa devido às intensas perdas de água por diarreia e êmese (MARQUES *et al.*, 2021).

De acordo com a resposta do paciente ao tratamento, pode-se classificar a doença como responsiva à dieta (*Food Responsive Enteropathy* - FRE), responsiva a antibióticos (*Antibiotic Responsive Enteropathy* – ARE), responsiva à imunossupressão (*Immunosuppressant Responsive Enteropathy* – IRE) e não responsiva (*No Responsive Enteropathy* – NRE) (LANGLOIS *et al.*, 2023).

Os principais fármacos imunossupressores utilizados são prednisolona, azatioprina e ciclosporina e como opção de antibiótico pode-se utilizar o metronidazol, devido a sua ação imunomoduladora, antiprotozoária e bactericida contra anaeróbios (GOUVÊA *et al.*, 2020; MARQUES *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2019). Cerquetella *et al.* (2020) propõem o uso racional dos antimicrobianos em pacientes com diarreia crônica, devido à crescente resistência dos patógenos e também ao considerar que diarreias causadas por infecção bacteriana primária são autolimitantes, além disso, apenas 8% dos pacientes diarreicos respondem à administração destes fármacos.

O manejo alimentar é realizado com dieta de exclusão, dietas de ingredientes limitados e dietas hipoalergênicas ou hidrolisadas (SILVA, 2015). Dietas de ingredientes limitados são aquelas em que são ofertadas ao paciente uma fonte proteica e uma fonte de carboidratos (RUDINSKY; ROWE; PARKER, 2018). Considerando que a DIIC pode cursar com hipersensibilidade alimentar, deve-se também implementar dietas de exclusão (OPSOMER; WICHERT; LIESEGANG, 2022). Fornecer uma fonte de proteína inédita ou mesmo dieta hipoalergênica também pode beneficiar o paciente com DIIC, com o intuito de minimizar o processo inflamatório intestinal (GOUVÊA *et al.*, 2020). Dietas hidrolisadas, em geral, contêm menor teor de fibras, alta digestibilidade e alta osmolaridade, o que pode ocasionar episódios diarreicos, no entanto, esse efeito é infrequente em cães (RUDINSKY; ROWE; PARKER, 2018). Pacientes com DIIC necessitam de dietas de alta digestibilidade, de proteínas maior ou igual a 87% e de carboidratos digeríveis e gorduras maior ou igual

a 90%, com fornecimento fracionado em pequenas porções ao longo do dia, considerando a baixa capacidade digestiva dos enfermos (OPSOMER; WICHERT; LIESEGANG, 2022). Geralmente, raças de cães menores têm melhor capacidade digestiva do que as maiores (RUDINSKY; ROWE; PARKER, 2018). Deve-se fornecer dietas com moderado teor de proteínas (teor de matéria seca entre 15-30%) e teor reduzido a moderado de gorduras (teor de matéria seca entre 8-15% e energia metabolizável menor ou igual a 15%) (OPSOMER; WICHERT; LIESEGANG, 2022). Baixo teor de ômega 3 e 6 auxiliam na redução do processo inflamatório intestinal (GOUVÊA *et al.*, 2020).

Ademais, um estudo de Tornqvist-Johnsen *et al.* (2019) comprovou que a terapia dietética, tanto com fonte proteica única quanto hidrolisada, reduziu de forma significativa os escores CIBDAI (Tabela 1). O conteúdo de fibras pode funcionar auxiliar na motilidade do trato gastrointestinal e atuar como pré-biótico em casos de disbiose, no entanto, deve-se considerar que elevados teores de fibras diminuem a digestibilidade da dieta (OPSOMER; WICHERT; LIESEGANG, 2022). As fibras solúveis são fermentadas e fornecem ácidos graxos voláteis benéficos à microbiota, enquanto que as fibras insolúveis melhoram a motilidade e o trânsito gastrointestinal (RUDINSKY; ROWE; PARKER, 2018). Também é necessário considerar a suplementação de vitaminas do complexo B, como vitamina B1 (tiamina), B9 (folato) e B12 (cobalamina), e vitaminas lipossolúveis (OPSOMER; WICHERT; LIESEGANG, 2022) e o transplante microbiano fecal (TMF) como opção para controle da disbiose (COLLIER *et al.*, 2022).

Por fim, diversos estudos já demonstraram a eficácia da associação de probióticos no manejo de pacientes com DIIC, sendo observado aumento da resposta anti-inflamatória, diminuição dos escores CIBDAI e aumento no número de proteínas componentes da barreira epitelial (SOUSA *et al.*, 2022).

A cada 6-12 meses, deve-se reavaliar os pacientes e a dieta prescrita (RUDINSKY; ROWE; PARKER, 2018), pois o principal objetivo do tratamento é minimizar a gravidade da sintomatologia da doença, em especial controlar os episódios de vômito e diarreia (PEIRAVAN *et al.*, 2018). O prognóstico da doença depende inteiramente do manejo realizado de forma correta e do acompanhamento da progressão do processo inflamatório, pois pode haver evolução para linfadenopatia, efusão cavitária e enteropatia perdedora de proteínas (PLE – *Protein Losing Enteropathy*) (RANA, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, existem muitos potenciais biomarcadores a serem considerados para a triagem diagnóstica da DIIC, no entanto, ainda há carência de estudos que padronizem a sensibilidade e a especificidade dos ensaios, bem como estabelecimento de valores de corte e meio de diferenciação entre as diversas enfermidades de caráter inflamatório. Além disso, muitos artigos utilizam os termos “enteropatia crônica” e “doença inflamatória intestinal” como sinônimos, enquanto outros fazem distinção, o que pode afetar a compreensão das informações fornecidas pelos mesmos.

## REFERÊNCIAS

- ALLENSPACH, K.; MOCHEL, J. P. Current diagnostics for chronic enteropathies in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 50, p. 18-28, ago. 2021.
- AZNAR, Y. M. *La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Canina*. In. **Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos**. Out. 2021.
- CERQUETELLA, M. *et al.* Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. **Journal of Small Animal Practice**, v. 61, n. 4, p. 211–215, fev. 2020.
- COLLIER, A. J. *et al.* Investigating fecal microbial transplant as a novel therapy in dogs with inflammatory bowel disease: A preliminary study. **Plos One**, v. 17, p. 1-17, out. 2022.
- COVIN, M. A.; STEINER, J. M. Measurement and clinical applications of C-reactive protein in gastrointestinal diseases of dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, vol. 50, p. 29–36, nov. 2021.
- ESTRUCH, J. J. *et al.* Evaluation of novel serological markers and autoantibodies in dogs with inflammatory bowel disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 3, p. 1177-1186, mar. 2020.
- GIARETTA, P. R. *et al.* Comparison of intestinal expression of the apical sodium-dependent bile acid transporter between dogs with and without chronic inflammatory enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1918–1926, set. 2018.
- GORI, E. *et al.* Alterations of selected serum biochemical and urinary parameters in dogs with chronic enteropathy. **Open Veterinary Journal**, v. 12, n.4, p. 578–583, ago. 2022.
- GOUVÊA, F. N. *et al.* Doença Inflamatória Intestinal Em Cães – Relato De Casos. **Ars Veterinaria**, v. 36, n. 4, p. 332-336, out. 2020.
- HANIFEH, M. *et al.* Identification of matrix metalloproteinase-2 and -9 activities within the intestinal mucosa of dogs with chronic enteropathies. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 60, n. 1, 2018.
- HAWES, Martin *et al.* Interleukin-1 $\beta$  expression is increased in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **Veterinary Record**, v. 183 n. 17, p. 1-3, abr. 2018.
- LANGLOIS, D. K. *et al.* Clinical utility of an immunoglobulin A-based serological panel for the diagnosis of chronic enteropathy in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 1-9, jan. 2023.
- LEE, J. H. *et al.* Clinical signs, duodenal histopathological grades, and serum high-mobility group box 1 concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 5, p. 2205-2214, ago. 2021.
- LINTA, N. *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography in dogs with inflammatory bowel disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 5, p. 2167-2176, jun. 2021.
- LYNGBY, J. G. *et al.* Association of fecal and serum microRNA profiles with gastrointestinal cancer and chronic inflammatory enteropathy in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, p. 1989-2001, ago. 2022.
- MANZ, A. *et al.* Upregulation of signal transducer and activator of transcription 3 in dogs with chronic inflammatory enteropathies. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 3, p. 1288–1296, abr. 2021.

MARQUES, M. L. O. *et al.* Doença inflamatória intestinal: revisão. **Pubvet**, v. 15, n. 12, p. 1-10, dez. 2021.

MOTT, J.; MORRISON, J. A. Inflammatory Bowel Disease. **Blackwell'S Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion**, p. 449-453, 22 abr. 2019. John Wiley & Sons, Inc.

NISA, K. *et al.* Evaluation of duodenal perfusion by contrast-enhanced ultrasonography in dogs with chronic inflammatory enteropathy and intestinal lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 559-568, jan. 2019.

OLIVEIRA, J. F. F. *et al.* Doença Inflamatória Intestinal Crônica Em Cão Da Raça Yorkshire: Relato De Caso. *In*. ENCONTRO CIENTÍFICO DA ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, 4., 2019, Goiânia. **Anais [...]** Goiânia: Escola de Veterinária e Zootecnia, 2019, p. 83-86.

OPSOMER, H.; WICHERT, B.; LIESEGANG, A. Homemade diet as nutritional support for a dog suffering from chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease. **Veterinary Record Case Reports**, v. 10, n. 2, fev. 2022.

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

PAPPALARDO, M. C. **Diarreia crônica em cães**: passado, presente e futuro. 2020. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/estudo/20084/diarreia-chronica-em-caes-passado-presente-e-futuro>. Acesso em: 30 ago. 2022.

PEIRAVAN, A. *et al.* Genome-wide association studies of inflammatory bowel disease in German shepherd dogs. **Plos One**, v. 13, n. 7, p. 1-14, jul. 2018.

RANA, T. Unravelling of nitric oxide signalling: A potential biomarker with multifaceted complex mechanism associated with canine inflammatory bowel disease (IBD). **Anaerobe**, v. 66, p. 1-5, out. 2020.

RUDINSKY, A. J.; ROWE, J. C.; PARKER, V. J. Nutricional management of chronic enteropathies in dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 253, n. 5, p. 570-578, set. 2018.

SACCOOR, C.; BARROS, L. M.; MONTEZINHO, L. What are the potential biomarkers that should be considered in diagnosing and managing canine chronic inflammatory enteropathies? **Open Veterinary Journal**, v. 10, n. 4, p. 412-430, nov. 2020.

SILVA, R. D. Doenças do intestino delgado: diarreias crônicas. *In*: JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. Cap. 117. p. 2983-2998.

SOUSA, D. A. *et al.* Uso de compostos probióticos como coadjuvante no controle da doença inflamatória intestinal canina. **Pubvet**, v. 16, n. 3, p. 1-7, mar. 2022.

SOUSA-FILHO, R. P. *et al.* A relação entre microbiota intestinal e células do sistema imune no desenvolvimento da Doença Inflamatória Intestinal em gatos: uma revisão. **Pubvet**, v. 14, n.6, p. 1-12, jun. 2020.

SUCHODOLSKI, J. S. Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 50, n.1, p. 6-17, abr. 2021.

TAKAHASHI, K. *et al.* Presence of the house dust mite allergen in the gastrointestinal tract of dogs with chronic enteropathy: A potential inducer of interleukin-1 $\beta$ . **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 230, p. 1-6, nov. 2020.

TAMURA, Y. *et al.* Plasma amino acid profiles in dogs with inflammatory bowel disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 4, p. 1602–1607, mai. 2019.

TORNQVIST-JOHNSEN, C. *et al.* Investigation of the efficacy of a dietetic food in the management of chronic enteropathies in dogs. **Veterinary Record**. p. 1-5, out. 2019.

WALKER, Hannah K. *et al.* Serum metabolomic profiles in dogs with chronic enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 5, p. 1752–1759, mar. 2022.

WSAVA – WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION (Canadá). **Standardized GI Endoscopy Reporting Forms**. 2023. Disponível em: <https://wsava.org/global-guidelines/gastrointestinal-guidelines/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

WASHABAU, R. J. *et al.* Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 10–26, 2010.