

BIOMARCADORES DE FUNCIONALIDADE GASTROINTESTINAL EM CÃES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CAMILLA M. M. SOUZA, TAÍS S. BASTOS; GISLAINE C. B. KAELE; RENATA B. M. S. SOUZA; NAYARA M. M. SOARES; FELIPHE B.; ANANDA P. FÉLIX; SIMONE G. OLIVEIRA

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Campus Ciências Agrárias
Contato: camillazootec@gmail.com / Apresentador: CAMILLA M. M. SOUZA

Resumo: O objetivo deste estudo foi conduzir uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar potenciais biomarcadores de funcionalidade gastrointestinal (GI) em cães. Uma busca sistemática foi conduzida para ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram a microbiota fecal e índices de diversidade microbiana e de disbiose em cães com doenças GI em comparação com saudáveis. Uma meta-análise usando modelo de efeitos aleatórios e variância inversa foi realizada. Um total de 20 estudos com 680 cães saudáveis e 693 cães com doenças GI foram incluídos na meta-análise. Em comparação com cães saudáveis, os animais com doenças GI apresentam diversidade reduzida (índices de Shannon e Chao1) e abundâncias reduzidas de *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Blautia*, *Fusobacterium* e *Clostridium hiranonis*, bem como maiores índice de disbiose e abundância de *Escherichia coli* ($P<0,05$). Conclui-se que os índices de diversidade e de disbiose e a modulação de algumas bactérias intestinais podem ser considerados biomarcadores consistentes da funcionalidade GI em cães quando se compara animais com doenças GI com saudáveis.

PalavrasChaves: diversidade; disbiose; inflamação; microbiota

BIOMARKERS OF GASTROINTESTINAL FUNCTIONALITY IN DOGS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Abstract: The objective of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis to assess potential biomarkers of gastrointestinal (GI) functionality in dogs. A systematic search was conducted for randomized controlled and case-controlled trials that evaluated fecal microbiota and diversity and dysbiosis indexes in dogs with GI diseases compared to healthy animals. A meta-analysis using a random-effects model and inverse variance was performed. A total of 20 studies with 680 healthy dogs and 693 dogs with GI diseases were included in the meta-analysis. Compared to healthy dogs, those with GI diseases presented reduced diversity (Shannon and Chao1 indexes) and reduced abundances of *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Blautia*, *Fusobacterium*, and *Clostridium hiranonis*, as well as increased dysbiosis index and abundance of *Escherichia coli* ($P<0.05$). In conclusion, the α -diversity and dysbiosis indexes and the modulation of key intestinal bacteria may be considered consistent biomarkers of GI functionality in dogs when comparing diseased animals to healthy ones.

Keywords: diversity; dysbiosis; inflammation; microbiota.

Introdução: A funcionalidade gastrointestinal (GI) afeta a saúde geral dos cães, por isso é importante avaliá-la (CELI et al., 2019; ZIESE e SUCHODOLSKI, 2021). Porém, devido à complexidade das interações que ocorrem no trato GI, é difícil estabelecer biomarcadores precisos de sua funcionalidade. Dentre os potenciais biomarcadores, a microbiota intestinal tem um papel importante sobre diversos processos metabólicos do organismo dos cães, incluindo absorção de nutrientes, modulação do sistema imune, qualidade fecal e controle de patógenos (ZIESE and SUCHODOLSKI et al., 2021). Considerando o exposto, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente as publicações disponíveis para determinar por meio de uma meta-análise as alterações consistentes nos biomarcadores da funcionalidade GI nas fezes de cães com doenças gastrointestinais em comparação com as de animais saudáveis.

Material e Métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA-P na Web of Science, Pubmed e CAB Abstracts por dois pesquisadores. Dos 461 artigos encontrados, 20 estudos com 680 cães saudáveis e 693 com doenças GI foram incluídos na meta-análise. As principais doenças GI descritas pelos autores e incluídas na meta-análise foram: enteropatias crônicas sem um diagnóstico específico ($n=359$), diarreia hemorrágica aguda ($n=83$), diarreia crônica ($n=58$), diarreia não-hemorrágica ($n=73$), doença inflamatória intestinal ($n=17$), diarreia do intestino grosso responsiva a fibras ($n=30$), cães com sinais clínicos de doença GI, mas sem diarreia ($n=24$), pólipos colorretais inflamatórios ($n=6$), enteropatia responsiva ao alimento ($n=15$), insuficiência pancreática exócrina ($n=14$), tumores colorretais ($n=10$) e enterite parvoviral canina ($n=4$). Todos os artigos selecionados para inclusão na meta-análise avaliaram o efeito de cães com doenças GI e saudáveis nos índices de diversidade bacteriana (Shannon e Chao1), índice de disbiose e/ou abundância de *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Blautia*, *Fusobacterium*, *Clostridium hiranonis*, *Streptococcus* e *Escherichia coli* nas fezes. Os resultados foram calculados como a diferença média padronizada (DMP) entre o dia zero (antes de qualquer tratamento clínico) e o grupo controle (cães saudáveis). Para a meta-análise foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios com variância inversa, gerando uma estimativa combinada da DMP entre os grupos. A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Qui-quadrado e estatística I².

Resultado e Discussão: Em comparação com cães saudáveis, os animais com doenças GI apresentam diversidade reduzida (Índices de Shannon e Chao1) e menor abundância de *Faecalibacterium*, *Turicibacter*, *Blautia*, *Fusobacterium* e *C. hiranonis* ($P<0,05$). Ainda, apresentaram maiores índice de disbiose e abundância de *E. coli* ($P<0,05$; Tabela 1). Dos biomarcadores avaliados, o índice de disbiose (ALSHAWAQFEH et al., 2017), índice de Shannon, *Faecalibacterium* e *C. hiranonis* foram os que apresentaram maior DMP e, portanto, podem ser considerados os biomarcadores mais consistentes, visto que DMP acima de 0,8 de é considerado efeito de alta magnitude. O índice de disbiose considera todos os gêneros avaliados, sendo

apontado como o mais consistente entre os investigados neste estudo. Adicionalmente, quanto mais alto o índice de disbiose menos diverso é a microbiota (VASQUEZ-BAEZA et al., 2016). Neste contexto, manter uma microbiota intestinal mais diversa favorece a produção de metabólitos imunomoduladores considerados benéficos para mucosa intestinal e saúde geral dos animais, os quais são produzidos por gêneros não-patogênicos como *Faecalibacterium* e *C. hiranonis*, estando mais abundantes em animais saudáveis. Em adição, esses gêneros estão correlacionados positivamente com a concentração de butirato (BJERRUM et al., 2006) o qual é responsável por fornecer energia aos colonócitos, intensificando qualidades protetoras potenciais contra doenças intestinais.

Tabela 1 - Análise estatística dos dados incluídos na meta-análise.

Resultados	n estudos	n cães	Resultados totais da meta-análise		Heterogeneidade		
			DMP (IC 95%)	P	X ²	P	I ² (%)
Índice de Shannon	10	367	-0,90 (-1,26; -0,53)	<0,001	27,74	0,004	60
Índice de Chao1	9	344	-0,70 (-1,03; -0,36)	<0,001	20,78	0,02	52
Índice de Disbiose	8	531	2,10 (1,26; 2,95)	<0,001	93,05	<0,001	92
<i>Faecalibacterium</i>	18	1348	-0,82 (-1,10; -0,54)	<0,001	150,74	<0,001	83
<i>Turicibacter</i>	14	653	-0,48 (-0,72; -0,25)	<0,001	59,03	<0,001	64
<i>Blautia</i>	17	931	-0,70 (-0,92; -0,48)	<0,001	67,95	<0,001	65
<i>Fusobacterium</i>	16	905	-0,42 (-0,68; -0,16)	0,002	79,71	<0,001	74
<i>C. hiranonis</i>	7	305	-0,83 (-1,16; -0,49)	<0,001	17,43	0,03	54
<i>Streptococcus</i>	16	1126	0,18 (-0,18; 0,53)	0,32	155,61	<0,001	87
<i>Escherichia coli</i>	13	1189	0,83 (0,66; 1,00)	<0,001	20,88	0,10	33

DMP: diferença média padronizada; IC: intervalo de confiança; n, Número de participantes na meta-análise; X² Qui-quadrado.

Conclusão: Conclui-se que os índices de diversidade, índice de disbiose e modulação de bactérias fecais podem ser considerados biomarcadores da funcionalidade GI em cães ao comparar animais doentes com animais saudáveis. Além do mais, pode ser uma ferramenta utilizada a fim de identificar os efeitos das intervenções nutricionais na funcionalidade GI de cães saudáveis.

Agradecimentos: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento da bolsa de doutorado do primeiro autor.

Referências Bibliográficas: ALSHAWAQFEH, M.K., WAJID, B., MINAMOTO, Y., MARKEL, M., LIDBURY, J.A., STEINER., J.M., SERPEDIN, E., SUCHODOLSKI, J.S. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 93, n. 11, p. 136, 2017. BJERRUM, L.; ENGBERG, R. M.; LESER, T. D.; JENSEN, B. B.; FINSTER, K.; PEDERSEN, K. Microbial community composition of the ileum and cecum of broiler chickens as revealed by molecular and culture-based techniques. **Poultry Science**, v.85, p. 1151-1164, 2006. CELI, P., COWIESON, A.J., FRU-NJI, F., STEINERT, R.E., KLUENTER, A.M., VERLHAC, V. Gastrointestinal functionality in animal nutrition and health: new opportunities for sustainable animal production. **Animal Feed Science Technology**, v. 234, p. 88-100, 2017. VAZQUEZ-BAEZA, Y., HYDE, E.R., SUCHODOLSKI, J.S., KNIGHT, R. Dog and human inflammatory bowel disease rely on overlapping yet distinct dysbiosis networks. **Nature Microbiology**, v. 1, p.16177, 2016. ZIESE, A.L., SUCHODOLSKI, J.S. Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. 2021. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 51, p. 155-169, 2021. Obs: Devido a limitação dos caracteres os estudos usados na meta-análise não puderam ser apresentados, podendo ser solicitados ao autor principal via e-mail.