



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA



SIMONE SOARES RODRIGUES SÁ LEITÃO DE VASCONCELOS

USO DE PROBIÓTICOS MANIPULADOS E SEUS EFEITOS
NA SAÚDE DE CÃES E GATOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

JOÃO PESSOA - PB

Junho - 2018

SIMONE SOARES RODRIGUES SÁ LEITÃO DE VASCONCELOS

USO DE PROBIÓTICOS MANIPULADOS E SEUS EFEITOS NA
SAÚDE DE CÃES E GATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Queiroz Lopes

JOÃO PESSOA - PB

Junho - 2018

V331u Vasconcelos, Simone Soares Rodrigues Sá Leitão de.

Uso de probióticos manipulados e seus efeitos na saúde de cães e gatos : uma revisão de literatura / Simone Soares Rodrigues Sá Leitão de Vasconcelos. - - João Pessoa, 2018.

56f. : il. –

Orientador : Pablo Queiroz Lopes.

1. Probióticos. 2. Tratamento. 3. Cães. 4. Gatos. 4. Farmácia.

SIMONE SOARES RODRIGUES SÁ LEITÃO DE VASCONCELOS

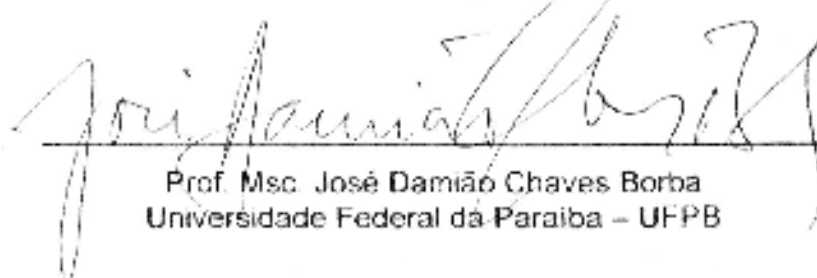
USO DE PROBIÓTICOS MANIPULADOS E SEUS EFEITOS NA
SAÚDE DE CÃES E GATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Graduação em Farmácia, do Centro
de Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

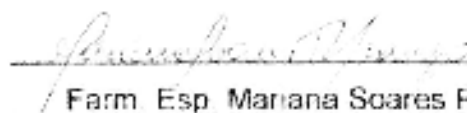
Aprovado em 05 de Junho de 2018.



Prof. Dr. Pablo Queiroz Lopes
Universidade Federal da Paraíba - UFPB



Prof. Msc. José Damiano Chaves Borba
Universidade Federal da Paraíba - UFPB



Farm. Esp. Mariana Soares Rodrigues de Araújo
ROVAL Farmácia de Manipulação

Dedico este trabalho aos meus pais Rosa e Humberto e ao meu irmão André, que tanto me apoiam e me incentivam. Sem vocês jamais conseguiria. Dedico também ao meu esposo Alan, por todo o amor, compreensão e por não medir esforços para me ajudar nessa etapa tão importante da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que iluminou meus caminhos me dando força e coragem ao longo dos anos de graduação.

Aos meus pais agradeço por todo o amor e apoio incondicional de sempre. Ao meu irmão André e minha cunhada Laís, pelo carinho e incentivo durante toda caminhada até este momento.

Ao meu esposo Álan, que dividiu comigo cada conquista e cada lágrima durante os cinco anos do curso, pelas palavras de conforto, amor e companheirismo diários.

Ao meu querido orientador Prof. Pablo, pela confiança e por toda ajuda e orientação fornecida para a conclusão deste trabalho.

Aos membros da banca avaliadora, Prof. José Damião e Farm. Mariana, pela disponibilidade de participar e por todas as contribuições.

Às amigadas que construí durante o curso, Íris, Renata e Samara, vocês foram fundamentais nessa conquista. Obrigada por tornarem meus dias mais leves, pelos momentos felizes e pelo apoio nos momentos difíceis.

À querida Luana, por toda ajuda nas etapas finais deste trabalho.

À Rafael e família, presentes em tantos aspectos da minha vida, neste não poderiam ser diferentes. Obrigada pela valiosa contribuição, compreensão nos momentos de falta e por serem inspiração para mim.

Ao meu afilhado Gabriel, presente de Deus e alegria dos meus dias.

A toda minha família, em especial a Voinha, Tia Aninha e Lucas, pela torcida e apoio constantes.

Aos amigos queridos, pelo incentivo e torcida de sempre.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, meus sinceros agradecimentos.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”

(Cora Coralina)

VASCONCELOS, S. S. R. S. L. Uso de probióticos manipulados e seus efeitos na saúde de cães e gatos: Uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso, Coordenação do Curso de Farmácia, CCS/ UFPB, 2018.

RESUMO

A microbiota gastrintestinal desempenha papel significativo na saúde humana e animal, qualquer alteração na composição normal ou na variedade de espécies bacterianas que compõem a microbiota intestinal é definida como disbiose intestinal ou desequilíbrio intestinal. Fatores como dieta, terapia com antimicrobianos, idade e interação com o meio ambiente contribuem para essa disbiose. Os probióticos vêm se tornando uma alternativa terapêutica atraente no reequilíbrio da microbiota intestinal promovendo a saúde não apenas no trato gastrintestinal, mas também em órgãos distantes do intestino. Probióticos são microrganismos vivos, geralmente bactérias não patogênicas, obtidas comumente da microbiota intestinal humana ou animal, mas também podem ser isoladas de queijos, leites fermentados ou vegetais. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura dos últimos cinco anos sobre o uso de probióticos manipulados em cães e gatos e seus efeitos na saúde desses animais. Foram consultadas referências nacionais e internacionais disponíveis em livros, artigos científicos, teses e revistas nos bancos de dados Medline/PubMed, SCIELO, LILACS e Google Schola. O uso de probióticos em cães e gatos vem se popularizando nas últimas décadas e a maioria dos estudos analisados mostrou resultados positivos com efeitos benéficos para a saúde desses animais. Alguns desses efeitos são a melhora na consistência e odor das fezes, prevenção de diarreia, regulação do sistema imunológico, desenvolvimento e ganho de peso em filhotes, ação adjuvante em tratamentos antivirais, melhora de sintomas em enteropatias agudas e crônicas, bem como em casos de dermatite atópica. Apesar da crescente popularização no uso de probióticos, ainda existem poucos estudos sobre sua utilização em cães e gatos. São necessários estudos clínicos mais aprofundados, de longo prazo, com amostras mais representativas e em maior número, com o propósito de determinar a relevância da terapia para cada situação específica, pois os probióticos podem apresentar efeitos diferentes a depender da dosagem, formas de administração, bactéria e espécie-alvo, utilizadas na terapia. Há uma variedade de probióticos comerciais disponíveis destinados a cães e gatos, no entanto, o probiótico manipulado oferece vantagens por se tratar de um produto personalizado, além da manipulação veterinária ser um campo de atuação em expansão para o profissional farmacêutico.

Palavras chave: Probióticos; Tratamento; Cães; Gatos.

VASCONCELOS, S. S. R. S. L. Use of manipulated probiotics and their effects on the health of dogs and cats: A literature review. Graduation Conclusion Work, Coordination of Pharmacy Graduation, CCS/ UFPB, 2018.

ABSTRACT

The gastrointestinal microbiota plays a significant role in human and animal health, any change in the normal composition or variety of bacterial species that make up the intestinal microbiota, is defined as intestinal dysbiosis or intestinal imbalance. Factors such as diet, antimicrobial therapy, age and interaction with the environment contribute to this dysbiosis. Probiotics have become an attractive therapeutic alternative in rebalancing the intestinal microbiota promoting health not only to the gastrointestinal tract but also to organs far from the intestine. Probiotics are living microorganisms, usually non-pathogenic bacteria, commonly obtained from the human or animal intestinal microbiota, but can also be isolated from cheeses, fermented milks or vegetables. The present work aims to review the literature of the last five years on the use of manipulated probiotics in dogs and cats and their effects on the health of these animals. National and international references available in books, scientific articles, theses and journals in the Medline / PubMed, SCIELO, LILACS and Google Schola databases were consulted. The use of probiotics in dogs and cats has become popular in recent decades and most studies have shown positive results with beneficial effects on the health of these animals. Some of these effects are improvement in the consistency and odor of feces, prevention of diarrhea, regulation of the immune system, development and weight gain in puppies, adjuvant action in antiviral treatments, improvement of symptoms in acute and chronic enteropathies, as well as in cases of atopic dermatitis. Despite growing popularization of probiotics, there are still few studies on their use in dogs and cats. Further, longer-term clinical studies are needed with more representative and larger samples, to determine the relevance of the therapy for each specific situation because probiotics may have different effects depending on dosage, forms of administration, bacteria and target species used in therapy. There are a variety of commercial probiotics available for dogs and cats, however, the manipulated probiotic offers advantages because it is a customized product, and veterinary manipulation is an expanding field of action for the pharmaceutical professional.

Keywords: Probiotics; Treatment; Dogs; Cats.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Espécies aprovadas pela ANVISA como probióticos	21
Tabela 2 - Probióticos autorizados pelo MAPA para uso nos cães e gatos	21
Tabela 3 - Exemplos de nomenclaturas de cepas probióticas	22
Tabela 4 - Probióticos comerciais para cães e gatos em formas farmacêuticas..	41
Tabela 5 - Probióticos comerciais para cães e gatos em alimentos.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
BPMPV	Regulamento de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários
DA	Dermatite atópica
DCB	Denominação comum brasileira
DII	Doença inflamatória idiopática do intestino delgado
EC	Enteropatia crônica canina
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
FCV	Calicivírus felino
FIV	Vírus da imunodeficiência felina
g	Gramas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgA	Imunoglobulina A
ILSI	International Life Sciences Institute
ISAPP	Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos
ITUs	Infecções do trato urinário
LABs	Bactérias ácido-lácticas
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
mL	Mililitros
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RFLP	Polimorfismo no comprimento do fragmento de restrição
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
TGI	Trato gastrointestinal
%	Percentual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 JUSTIFICATIVA	14
4 METODOLOGIA	15
5 REVISÃO	16
5.1 PROBIÓTICOS	16
5.1.1 Histórico e definição	16
5.1.2 Aspectos legais dos probióticos no Brasil	18
5.1.3 Critérios para seleção de microrganismos probióticos	20
5.1.4 Microrganismos probióticos	20
5.1.5 Mecanismos de ação	22
5.1.6 Dosagem recomendada de probióticos	23
5.1.7 Obtenção de microrganismos probióticos	24
5.1.8 Contraindicações/ efeitos adversos	24
5.2 MICROBIOTA DE CÃES E GATOS	25
5.3 PROBIÓTICOS EM CÃES E GATOS	28
5.3.1 Efeitos em cães e gatos saudáveis	30
5.3.2 Efeitos em cães e gatos com doença do trato gastrintestinal (TGI)	34
5.3.3 Efeitos em cães e gatos com doença em órgãos extraintestinais	38
5.4 PROBIÓTICOS PARA CÃES E GATOS ENCONTRADOS NO BRASIL	41
5.5 MANIPULAÇÃO DE PROBIÓTICOS PARA CÃES E GATOS	43
5.5.1 Vantagens e limitações	43
5.5.2 Farmacotécnica de manipulação dos probióticos	45
5.5.3 Campo de atuação para o Farmacêutico	46
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

Microbiota é o conjunto de microrganismos existentes em um local específico. Acredita-se que a microbiota do intestino de cães e gatos apresente aproximadamente um trilhão de células, uma quantidade 10 vezes maior do que as células do próprio organismo hospedeiro. Reconhecida por desempenhar papel significativo na saúde de humanos e animais, a microbiota do trato gastrointestinal (TGI) influencia desde a manutenção da homeostase ao aparecimento de diversas doenças no organismo. (MACEDO et al., 2017; SUCHODOLSKI, 2016).

Alteração na composição normal, ou na variedade de espécies bacterianas que compõem a microbiota intestinal é definida como disbiose, que pode ter causas variadas e provocar múltiplas desordens e doenças agudas ou crônicas não apenas do trato gastrointestinal, mas também em sistemas de órgãos extraintestinais. (SUCHODOLSKI, 2016). Uma forma de melhorar o equilíbrio da microbiota intestinal ou restaurá-la para uma população mais normal após uma doença é através da administração de microrganismos denominados probióticos. (CHANDLER, 2014; MACEDO et al., 2017; SAFRA et al., 2018).

Atualmente a Organização Mundial da Saúde (OMS) define probióticos como sendo microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro. (BEDANI; MARTINEZ; SAAD, 2015). Os microrganismos utilizados como probióticos são em sua maioria bactérias pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e, em menor escala, *Enterococcus* e *Streptococcus*. Podem ser encontrados também probióticos em que os microrganismos utilizados são leveduras como *Sacharomyces boulardii*. (MONTEIRO, 2012).

O uso de probióticos vem se popularizando nas últimas décadas e está relacionado à melhoria de muitos indicadores de saúde e bem-estar nos humanos e nos animais, e esses benefícios são mediados por um ou mais mecanismos de ação. Alguns mecanismos conhecidos são a exclusão competitiva, o antagonismo direto, estímulo do sistema imune, alteração do metabolismo, adsorção de bactérias, competição pelos sítios de adesão, atividade antimicrobiana e neutralização de enterotoxinas. (SAFRA et al., 2018).

Estudos encontrados sugerem alguns efeitos terapêuticos atribuídos ao uso de probióticos em cães e gatos, como regulação das funções da mucosa intestinal, melhora da consistência e odor das fezes, melhora na resposta imune, melhora da digestibilidade de macronutrientes, desenvolvimento e ganho de peso em filhotes, ação adjuvante em tratamentos, diminuição de populações patogênicas, melhora de parâmetros bioquímicos e prevenção da incidência de diarreia provocada ou não pelo uso de antibióticos. (DELUCCHI, 2014; KUMAR et al., 2017; GONZÁLEZ-ORTIZ et al., 2013; ROSE et al. 2017; GABINAITIS; JANUSKEVICIUS; STANKEVICIUS, 2013; STROMPFOVÁ et al., 2014; TORRES-HENDERSON et al., 2017; ROSSI et al., 2017; GÓMEZ-GALLEGO et al., 2016).

Os probióticos podem ser encontrados de várias formas e associações, em alimentos industrializados, fermentados, em rações, ou em formas farmacêuticas como cápsulas e sachês. A maioria dos probióticos para cães e gatos disponíveis no mercado não são obtidos da microbiota intestinal canina ou felina, mas da microbiota intestinal porcina, aviária ou humana. Porém, estudos apontam que a microbiota de cães e gatos é a fonte mais apropriada para a obtenção dos probióticos a serem utilizados nesses animais. (MACCOY; GILLILAND, 2007; SILVA et al., 2013).

Os cães e gatos possuem composições microbianas intestinais distintas e essa composição também varia entre as inúmeras raças de cães e gatos existentes. (CHRISTENSEN; FRØKIÆR; PESTKA, 2002; SILVA et al., 2013). Apesar de existir uma variedade de produtos probióticos comerciais destinados a cães e gatos, os probióticos manipulados oferecem vantagens pela possibilidade de oferecer formulações personalizadas que permitem associações de microrganismos variados em dosagens e formas farmacêuticas indisponíveis em formulações industriais, atendendo às especificidades de cada raça e espécie. (ANFARMAG, 2012; DIAS; MOURA, 2012).

A utilização terapêutica dos probióticos em cães e gatos é bastante promissora, no entanto, estudos mais aprofundados são necessários a fim de se estabelecer a relevância dessas terapias em cada situação específica. Uma melhor compreensão da ação desses microrganismos é pré-requisito tanto para o desenvolvimento racional de probióticos seguros e eficazes, como para o respaldo do uso terapêutico desses produtos. (GRZESKOWIAK et al., 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a importância do uso dos probióticos manipulados em cães e gatos, bem como seus efeitos na saúde e bem estar desses animais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Contextualizar historicamente o surgimento dos probióticos e apresentar sua atual definição;
- Apresentar a legislação referente aos probióticos no Brasil e identificar as espécies aprovadas como probióticos;
- Evidenciar o crescimento da criação de animais de estimação no Brasil nos últimos anos;
- Analisar a importância da microbiota intestinal na saúde de cães e gatos, assim como seus efeitos e como contribuem para a prevenção e manutenção da saúde de cães e gatos;
- Identificar as fontes de obtenção, mecanismos de ação, critérios mínimos para seleção, dosagens recomendadas, contraindicações e efeitos adversos relacionados aos probióticos;
- Catalogar os probióticos comerciais destinados a cães e gatos encontrados no Brasil;
- Abordar o crescimento do mercado magistral no Brasil, identificando as vantagens e limitações no consumo de probióticos manipulados para cães e gatos e, conseqüentemente, demonstrar a importância do papel do Farmacêutico na manipulação veterinária.

3 JUSTIFICATIVA

Os animais de estimação vêm ganhando cada dia mais espaço na sociedade passando a viver dentro das residências, no convívio familiar. A maior parcela desses animais é de cães e gatos por serem mais interativos e carinhosos com seus tutores. (CAPELLI; MANICA; HASHIMOTO, 2016). A expectativa de vida desses animais domésticos aumentou nos últimos anos, devido a avanços na medicina veterinária no conhecimento, formas de diagnóstico e opções terapêuticas. Consequentemente em idade avançada, os animais exigem ainda mais cuidados. (MARQUES, 2015).

O conhecimento sobre os benefícios dos probióticos em humanos remonta a mais de 50 anos de história. Em animais, os probióticos foram inicialmente utilizados na promoção do crescimento e no tratamento de distúrbios e doenças em animais de fazenda. Recentemente culturas destinadas a animais de estimação, especialmente cães e gatos, ganharam popularidade, uma vez que a ciência proporcionou probióticos com eficácia comprovada. Assim, os probióticos passaram a ser uma opção terapêutica na manutenção e promoção da saúde e do bem estar de animais de estimação. (GRZESKOWIAK et al., 2015).

O crescimento no setor de cuidados com a saúde de cães e gatos é um indicativo de que os tutores tratam seus cães e gatos como um membro da família. Nesse contexto, torna-se relevante um estudo sobre o uso de uma classe que vem se popularizando nas últimas décadas, com efeitos benéficos para esses animais. E os probióticos manipulados, com suas vantagens e limitações, são uma alternativa aos produtos disponíveis no mercado, além da manipulação veterinária ser um nicho de mercado específico e em expansão para o profissional farmacêutico.

4 METODOLOGIA

O presente estudo constitui-se de uma revisão de literatura especializada dos últimos cinco anos sobre a utilização de probióticos manipulados e seus efeitos na saúde e bem estar de cães e gatos.

Foram consultados livros, artigos científicos, teses e revistas nos bancos de dados *Medline/PubMed*, *SCIELO*, *LILACS* e *Google Scholar* considerando o período de janeiro de 2013 a janeiro de 2018. Foram buscadas publicações em português, espanhol e inglês. As buscas foram realizadas no período compreendido entre os meses de novembro de 2017 a janeiro de 2018.

Para as buscas foram utilizadas as palavras chave: Probióticos, tratamento, cães, gatos, *probiotics*, *treatment*, *dogs*, *cats*.

5 REVISÃO

5.1 PROBIÓTICOS

5.1.1 Histórico e definição

Produtos fermentados contendo microrganismos vivos são utilizados desde a antiguidade pela humanidade para a restauração ou manutenção da saúde. O uso desses produtos remonta a 2000 a.C, quando o homem descobriu como preservar o leite por períodos mais longos de tempo. Os primeiros produtores de alimentos transformaram o leite em produtos lácteos fermentados usando bactérias e leveduras, embora inconscientes de sua existência. (OZEN; DINLEYICI, 2015).

Em uma versão do Antigo Testamento na Bíblia, Abraão atribui a causa de sua longevidade, ao consumo de leite fermentado. Hipócrates, o pai da medicina, utilizava o leite fermentado como remédio no tratamento de distúrbios estomacais e intestinais. O consumo desse produto também foi relacionado à cura de infecções intestinais e considerado um fator de auxílio à digestão. (CARNEIRO et al., 2012; SACCARO, 2008; SÁNCHEZ et al., 2016).

A observação original dos benefícios desempenhados por algumas bactérias selecionadas é atribuída a Eli Metchnikof em 1907. Eli Metchnikof era russo, trabalhava no Instituto Pasteur à época e sugeriu que a dependência dos micróbios intestinais sobre os alimentos torna possível adotar medidas para modificar a flora em nossos corpos e substituir os micróbios nocivos por micróbios úteis. (FAO; WHO, 2001; METCHNIKOFF, 1907). Em 1908, Metchnikof ganhou o prêmio Nobel após analisar o fato de que bactérias que residem no intestino estavam presentes no leite fermentado e inibiam o crescimento de bactérias patogênicas através da produção de substâncias, e assim prolongavam a longevidade dos camponeses búlgaros que consumiam o leite. Essas bactérias são classificadas hoje como bactérias ácido-lácticas (LABs) por possuírem capacidade fermentativa produzindo ácido láctico a partir de carboidratos. (FAO; WHO, 2001; SACCARO, 2008).

Contemporâneo a Metchnikof, Henry Tissier, pediatra francês, observou que crianças apresentando diarreia possuíam em suas fezes poucas bactérias possuindo a morfologia em forma de Y. Essas bactérias "bífidas" eram, no entanto, numerosas em crianças saudáveis. Ele sugeriu então, que essas bactérias poderiam ser administradas em pacientes com diarreia para ajudar na restauração de uma flora intestinal saudável. (FAO; WHO, 2001).

O termo probiótico tem origem grega, significa "pró-vida" e foi proposto por Lilly e Stillwell, em um artigo publicado em Science em 1965, aonde definiram probióticos como fatores promotores de crescimento que são produzidos por microrganismos. Em oposição aos antibióticos, Lilly e Stillwell usaram esse termo para se referir a substâncias produzidas por um microrganismo estimulando o crescimento de outros. (SÁNCHEZ et al., 2016).

Anos depois, Parker (1974), definiu probióticos como sendo organismos e substâncias que contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal. Achando esta definição insatisfatória por ser muito imprecisa permitindo a inclusão dos antibióticos, Fuller (1989, p. 366) propôs como definição de probióticos "suplementos vivos de alimentos microbianos que afetam benéficamente o animal hospedeiro melhorando o equilíbrio microbiano intestinal". Destacou o fato de que para ser considerado probiótico o microrganismo em questão deveria estar presente em estado viável, ressaltando a necessidade de viabilidade para probióticos, além disso, introduziu a idéia de haver um efeito benéfico para o hospedeiro.

Todas essas definições têm em comum o enfoque no efeito desses ativos sobre a microbiota intestinal. Porém, um número crescente de estudos científicos relatou outros benefícios dos probióticos não relacionados ao TGI, como a capacidade de modulação imunológica. Isso levou à proposição de novas definições que focassem na contribuição dos probióticos na saúde do hospedeiro em geral. Neste contexto, em 1998, um grupo de especialistas do International Life Sciences Institute (ILSI) europeu propôs a definição de probiótico como um suplemento alimentar microbiano viável que pode influenciar benéficamente a saúde do hospedeiro. (SÁNCHEZ et al., 2016).

Finalmente em 2001, um painel de especialistas convocado pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e pela

Organização Mundial da Saúde (OMS), propôs a definição aceita atualmente de probióticos como sendo "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde do hospedeiro". (FAO; WHO, 2001, p. 2). De acordo com a definição atual, ser um probiótico é uma característica específica da espécie. Assim, as propriedades de cada espécie probiótica devem estar bem definidas e não podem ser extrapoladas para outras. É necessário demonstrar cientificamente a eficácia da cepa ao conferir um benefício para a saúde do hospedeiro, porém esse efeito não precisa ser vinculado a nenhum mecanismo de ação específico. (SÁNCHEZ et al., 2016). Além disso, um probiótico corresponde a bactérias viáveis, não sendo aplicável a células bacterianas mortas ou componentes celulares. (HILL et al., 2014).

Com a escolha do termo "administrado" em lugar da palavra "consumido", na definição atual, o conceito de probióticos não fica restringido a alimentos e podem ser comercializados como suplementos alimentares ou preparações farmacêuticas, dependendo do contexto em que o uso desses ativos está inserido. Também não restringe a aplicação oral, permitindo outras vias de administração como, por exemplo, a aplicação tópica. (SÁNCHEZ et al., 2016).

Em outubro de 2013, a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP) organizou uma reunião de especialistas clínicos e científicos em probióticos para reexaminar o conceito de probióticos onde se determinou que a definição atual permanece relevante e útil. A distinção entre microrganismos comensais e probióticos também tem origem nessa reunião. Embora os comensais no intestino sejam muitas vezes a fonte de cepas probióticas, até que essas cepas estejam isoladas, caracterizadas e seus efeitos na saúde demonstradas em estudos, eles não podem ser chamados de "probióticos". (HILL et al., 2014).

5.1.2 Aspectos legais dos probióticos no Brasil

No Brasil, a categoria de substâncias bioativas e de probióticos foi regulamentada através da resolução nº 2 de 7 de janeiro de 2002, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Essa resolução estabelece o conceito de probióticos como "microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio

microbiano intestinal produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo”, e regulamenta a obrigatoriedade da comprovação da segurança para o uso, além da comprovação de um efeito fisiológico ou metabólico específico, que deverá ser realizada por meio de uma alegação de propriedade funcional ou de saúde. (BRASIL, 2002).

Essa categoria contempla os probióticos contidos em alimentos funcionais, suplementos dietéticos ou comercializados em formas farmacêuticas, tais como tabletes, comprimidos, drágeas, pós, cápsulas, soluções e suspensões contendo bactérias em forma liofilizada, adicionadas ou não de vitaminas e minerais. (ANVISA, 2013).

Em 10 de novembro de 2003, a ANVISA regulamenta a resolução nº 323 que define medicamentos probióticos como todo

medicamento que contém microrganismos vivos ou inativos para prevenir ou tratar doenças humanas por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas ou por outro mecanismo de ação.

Além de aprovar o regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos. (BRASIL, 2003). Até 2016 apenas 11 produtos foram registrados na categoria de medicamento probiótico, alguns deles são: Bioflorin®, Biovicerin®, Flomicin®, Floratil®, Florazin®, Florent®, Lactipan®, Leiba® e Repoflor®. (FERREIRA, 2017).

A maioria dos probióticos disponíveis como alimentos funcionais, suplementos dietéticos ou comercializados em formas farmacêuticas, encontra-se na categoria de substâncias bioativas e de probióticos.

Com relação ao uso de probióticos em animais, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) através da Instrução normativa nº 44, regulamentada em 15 de dezembro de 2015, define os probióticos como cepas de microrganismos vivos (viáveis) que agem como auxiliares na recomposição da microbiota do trato digestório dos animais, contribuindo para o seu equilíbrio. De acordo com essa instrução normativa, os aditivos são classificados como tecnológicos, sensoriais, nutricionais e zootécnicos, e os probióticos estão incluídos na categoria de aditivos zootécnicos como equilibradores da flora. (BRASIL, 2015).

5.1.3 Critérios para seleção de microrganismos probióticos

Para que um microrganismo seja considerado probiótico ele deve atender a critérios microbiológicos e de processo como ter identificação taxonômica precisa, ou seja, conter especificação do gênero, da espécie e da cepa de acordo com o Código Internacional de Nomenclatura de Bactérias, pois seus efeitos são cepa-específicos e, assim, a identificação correta é essencial para a determinação do efeito probiótico. Outro critério tem relação com a origem da cepa, onde se prefere cepas obtidas da microbiota original da espécie hospedeira, pois o microrganismo deve ser capaz de colonizar o intestino daquele que o consumir. (KOSIN; RAKSHIT, 2006). Deve também apresentar-se como célula viável e em quantidades adequadas, ser resistente a processamentos tecnológicos de fabricação, resistir às condições adversas do trato gastrointestinal, como ao ácido clorídrico, à bile e às enzimas pancreáticas, ter capacidade de colonização e de adesão às células da mucosa intestinal, bem como manter viabilidade e atividade no intestino. (MONTEIRO, 2012; NOGUEIRA; GONÇALVES, 2011).

Também deve apresentar atividade antimicrobiana e/ou antagonismo à bactérias patogênicas, ter capacidade de modulação do sistema imunológico, ser seguro quanto ao uso e não apresentar patogenicidade. Por fim, não pode ter efeitos tóxicos, mutagênicos ou cancerígenos. (BERBEL et al., 2016; CHANDLER, 2014).

5.1.4 Microrganismos probióticos

Os microrganismos mais comumente utilizados como probióticos são geralmente componentes não patogênicos da microbiota normal, pertencentes aos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e em menor escala aos gêneros *Enterococcus* e *Streptococcus*. Bactérias pertencentes ao gênero *Bacillus* e leveduras como *Sacharomyces boulardii* e *Sacharomyces cerevisiae*, também são utilizadas como probióticos. (BERBEL et al., 2016).

Os *Lactobacillus* spp pertencem ao grupo das LABs, que são bactérias comensais não patogênicas, não toxigênicas, gram positivas,

fermentativas, associadas à produção de ácido láctico a partir de carboidratos. Esse gênero é predominante no intestino delgado de humanos e animais, e é constituído por mais de 100 espécies que por sua vez são as mais utilizadas como probióticos. (SIMÕES; TOLEDO; PINTO, 2014).

O gênero *Bifidobacterium* inclui 30 espécies e é composto por bactérias normalmente aeróbicas estritas ou anaeróbicas, gram-positivas, que predominam no intestino grosso de humanos e animais. Já as bactérias do gênero *Streptococcus* são anaeróbicas facultativas. O *Streptococcus salivarius* (subespécie *thermophilus*) foi retirado da lista de probióticos da ANVISA, assim como o *Lactobacillus delbrueckii* (subespécie *bulgaricus*), por não possuírem efeito probiótico cientificamente comprovado. (ANVISA, 2008; MAZO, 2009).

As espécies aprovadas pela ANVISA como microrganismos probióticos estão listadas na tabela 1.

Tabela 1 - Espécies aprovadas pela ANVISA como probióticos

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Lactobacillus casei shirota</i>	<i>Bifidobacterium animalis</i> (incluindo a subespécie <i>B. lactis</i>)	
<i>Lactobacillus casei</i> var. <i>rhamnosus</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	
<i>Lactobacillus casei</i> var. <i>defensis</i>		
<i>Lactobacillus paracasei</i>		
<i>Lactococcus lactis</i>		

Fonte: BRASIL, 2008; PASCHOAL et al., 2008

Em 2011, o MAPA divulgou uma lista de aditivos autorizados para animais de companhia. Dentre os aditivos zootécnicos estão os próbióticos autorizados para uso nos cães e gatos, listados na tabela 2.

Tabela 2 - Probióticos autorizados pelo MAPA para uso nos cães e gatos

Gêneros	Espécies
<i>Bacillus</i> spp	<i>Aspergillus oryzae</i>
<i>Bifidobacterium</i> spp	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Lactobacillus</i> spp	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Pediococcus</i> spp	<i>Saccharomyces boulardii</i>

Streptococcus spp

Fonte: BRASIL, 2011

A maioria dos microrganismos disponíveis como probióticos são de origem humana, porém o *Sacharomyces boulardii* faz parte de um dos poucos microrganismos utilizados como probióticos que não possuem origem humana. Foi inicialmente isolado dos frutos da lichia e do mangostão em 1923. As bactérias do gênero *Bacillus* podem ser usadas como probióticos e têm como vantagem a capacidade de esporular, conferindo mais resistência na passagem pelo estômago. (FELICIANO, 2008).

A comunidade científica acordou uma nomenclatura para os microrganismos probióticos. Uma cepa probiótica é catalogada pelo gênero, espécie, e uma identificação alfanumérica e estão exemplificadas na tabela 3.

Tabela 3 - Exemplos de nomenclaturas de cepas probióticas

Gênero	Espécie	Cepa
<i>Lactobacillus</i>	<i>Rhamnosus</i>	GG
<i>Lactobacillus</i>	<i>Casei</i>	114 001

Fonte: WGO, 2011

5.1.5 Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação atribuídos aos efeitos benéficos dos probióticos são variados. Dentre eles está a competição por sítios de adesão ou exclusão competitiva, que ocorre quando bactérias probióticas ocupam sítios de adesão, como receptores, na mucosa intestinal formando uma espécie de barreira física impedindo a ligação das bactérias patogênicas a esses locais. A competição por nutrientes é outro mecanismo de ação, gerando um fator limitante de colonização para as bactérias patogênicas. (SAAD, 2006).

Alguns agem através do antagonismo direto, quando microrganismos probióticos inibem o crescimento de bactérias patogênicas devido à produção de substâncias bactericidas, como bacteriocinas, ácido orgânico e peróxido de hidrogênio. Outros também podem estimular o sistema imune do hospedeiro pelo aumento da produção de anticorpos, ativação de macrófagos, proliferação de células T e de interferon. Vale ressaltar ainda, que estes efeitos

positivos dos probióticos sobre o sistema imunológico ocorrem sem o desencadeamento de uma resposta inflamatória prejudicial. (MONTEIRO, 2012; SAFRA et al., 2018;).

Estudos também sugerem como mecanismo de ação a alteração do metabolismo através do aumento ou diminuição da atividade enzimática. Alguns exemplos são o aumento da tolerância à lactose em indivíduos lactase-deficientes e a diminuição da atividade de enzimas como a β -glucoronidase, nitrorredutase e azorredutase, responsáveis pela produção de substâncias tóxicas. (SAFRA et al., 2018).

Possuem também atividade antimicrobiana ao produzirem ácido láctico e acético. Os probióticos que são em sua maioria bactérias ácido lácticas, reduzem o pH do ambiente do trato gastrointestinal, prevenindo o crescimento de vários patógenos inclusive de coliformes. Bactérias benéficas como *Bifidobacterium* spp e *Lactobacillus* spp são resistentes ao meio ácido, enquanto que bactérias prejudiciais à saúde dos animais como *Clostridium* spp, *Escherichia coli*, *Listeria* spp, *Shiguella* spp e *Salmonella* spp, são sensíveis a esse meio. (FELICIANO, 2008).

Outro mecanismo relatado é a capacidade de adsorção de bactérias. O *Saccharomyces cerevisiae* tem capacidade de se aderir a bactérias que possuem fímbrias do tipo I, diminuindo a população de bactérias indesejáveis no trato gastrintestinal. Os probióticos também têm demonstrado papel na síntese de vitamina K, vitamina B1, B2, B6, ácido pantotênico e ácido nicotínico, bem como na melhoria na absorção de micronutrientes pelo trato gastrintestinal. Além disso, certos microrganismos produzem metabólitos que são capazes de neutralizar os efeitos de enterotoxinas produzidas por coliformes e ainda reduzem a absorção de substâncias tóxicas, como por exemplo, da amônia. (JUGAN et al., 2017; SAFRA et al., 2018).

5.1.6 Dosagem recomendada de probióticos

A ANVISA determina que a quantidade mínima viável para os probióticos deve estar entre 10^8 e 10^9 Unidades Formadoras de Colônias (UFC). Esta é a recomendação diária do produto pronto probiótico para o consumo e

deve ser ingerida diariamente para garantir um efeito contínuo. Para a comprovação da eficácia, o produto probiótico deve apresentar um laudo de análise comprovando a presença da quantidade mínima viável do microrganismo até o final do prazo de validade. (BRASIL, 2002).

No entanto, a concentração de probióticos pode variar bastante conforme a cepa e o produto, alguns demonstrando ser eficazes em quantidades mais baixas, enquanto outros requerem quantidades muito maiores. Valores diferentes podem ser aceitos desde que a empresa comprove sua eficácia. Dessa forma, não é possível estabelecer uma dose geral para todos os probióticos e a recomendação é basear a dosagem de acordo com estudos que demonstrem benefícios a saúde de humanos e animais. (BRASIL, 2002; OMG, 2011).

5.1.7 Obtenção de microrganismos probióticos

As cepas probióticas podem ser isoladas de diferentes fontes de alimentos como queijos, leites fermentados e vegetais, e também de locais do corpo humano ou animal, o mais comum desses locais para obtenção de microrganismos probióticos é o trato gastrointestinal (TGI), mais precisamente a microbiota fecal. Um dos métodos utilizados para a identificação das cepas probióticas é por meio da reação em cadeia de polimerase (PCR). (CUNHA et al., 2013; ZANIRATI et al., 2015).

Uma espécie de *Lactobacillus* sp foi isolada pela primeira vez em 1900, pelo pediatra alemão Ernst Moro a partir das fezes de recém-nascidos alimentados apenas de leite materno, Moro atribuiu-lhe o nome de *Bacillus acidophilus*, uma designação genérica dos lactobacilos intestinais. (WEIRICH; HOFFMANN, 2005).

No Brasil e na América Latina em geral há uma carência de tecnologia de processos para obtenção desses probióticos. O fato de não haver fornecedores locais suficientes que atendam nosso mercado, faz com que o Brasil importe as matérias-primas (microrganismos) de fornecedores localizados principalmente nos mercados Asiático, Americano e Europeu. (GIL DE SÁ, 2016).

5.1.8 Contraindicações/ efeitos adversos

A principal contraindicação no uso de probióticos bacterianos é que de uma maneira geral estes microrganismos são suscetíveis a antibióticos. Esta susceptibilidade normalmente impede o uso concomitante com a antibioticoterapia. (SAFRA et al, 2018). Outra contraindicação é a administração de grandes quantidades em pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva e/ou com o estado imunológico extremamente debilitado, pois pode favorecer a ocorrência da translocação bacteriana, quando há passagem de bactérias do TGI para outros órgãos, e bacteremia piorando o quadro do paciente. (WGO, 2011).

Alguns efeitos colaterais relacionados à ingestão dos probióticos foram relatados, como por exemplo, um discreto aumento na produção de gases e desconforto abdominal. Estes sintomas estão ligados à morte dos patógenos no ambiente intestinal, que liberam produtos celulares tóxicos em reações conhecidas como *die-off reactions* que diminuem com o passar do tempo e a frequência do uso de probióticos. (MONTEIRO, 2012).

5.2 MICROBIOTA DE CÃES E GATOS

Ao conjunto de microrganismos presentes em um local específico, dá-se o nome de microbiota. Nos mamíferos, a microbiota do TGI é complexa e composta por centenas de microrganismos diversos como bactérias, archaea, fungos, protozoários e vírus. (MACEDO et al., 2017; SUCHODOLSKI, 2011). Alguns desses microrganismos possuem potencial patogênico, enquanto outros são considerados benéficos e todos convivem em simbiose com o hospedeiro. Estima-se que a microbiota do intestino de cães e gatos apresente aproximadamente um trilhão de células, uma quantidade 10 vezes maior do que as células do próprio organismo hospedeiro. (SUCHODOLSKI, 2016).

O conjunto que compreende as células hospedeiras, a comunidade microbiana residente e as condições ambientais no intestino, é chamado de microbioma intestinal. (CHANDLER, 2014). Esse microbioma possui uma relação íntima com o hospedeiro e tem papel crucial na manutenção da integridade estrutural e funcional do intestino, na regulação do sistema imunológico, na proteção contra patógenos invasores, além de fornecer benefícios nutricionais ao

hospedeiro. Foi referido como o "segundo genoma" por causa de seus efeitos no organismo. (CHANDLER, 2014; CRAIG, 2016; MACEDO et al., 2017).

Atualmente reconhecida por desempenhar papel significativo na saúde de humanos e animais, a microbiota gastrointestinal influencia desde a manutenção da homeostase ao aparecimento de diversas doenças no organismo. Alteração na composição normal ou na variedade de espécies bacterianas que compõem a microbiota intestinal é definida como disbiose ou desequilíbrio intestinal, que pode ter causas variadas e provocar múltiplas desordens e doenças agudas e crônicas não apenas do TGI, mas em sistemas de órgãos extraintestinais. (SUCHODOLSKI, 2016).

Estudos sugerem que várias doenças em seres humanos, como doença intestinal inflamatória, obesidade, diabetes e alergias, estão associadas à disbiose da microbiota intestinal. (DENG; SWANSON, 2014). A maioria das pesquisas abrange o corpo humano, porém alterações significativas na composição normal do microbioma intestinal já foram observadas em cães e gatos com enteropatias agudas e crônicas, diarreia e obesidade. (CRAIG, 2016; MACEDO et al., 2017).

Os microrganismos e seus metabólitos podem influenciar na saúde de cães e gatos como um todo, assim como na saúde dos tutores e de outras pessoas com as quais têm contato devido à relação cada vez mais próxima com esses animais no convívio familiar. (DENG; SWANSON, 2014; SUCHODOLSKI, 2011). Para entender melhor a complexidade do TGI dos cães e gatos, é necessária uma caracterização mais aprofundada de seus componentes. No passado, a maior parte do conhecimento referente à microbiota gastrointestinal foi obtida por meio do uso de técnicas convencionais de cultura, mesmo que só fosse possível cultivar em laboratório menos de 1% dos microrganismos obtidos. Contudo, a disponibilidade do sequenciamento genético atual aliado ao desenvolvimento de bioinformática possibilitou a melhor identificação e caracterização de microbiota e microbioma, o que aprimorou o entendimento sobre o assunto. (DENG; SWANSON, 2014).

Alguns métodos utilizados atualmente para identificar e quantificar microrganismos são a PCR, o polimorfismo no comprimento do fragmento de restrição (RFLP), eletroforese em gel com gradiente de temperatura e técnicas de

sequenciamento de DNA como método de Sanger, Illumina ou pirosequenciamento 454. O principal objetivo do estudo da estrutura filogenética atual é o gene 16S rRNA, uma pequena subunidade do RNA ribossomal, que está presente em todas as bactérias e possui sequências fixas e variáveis, possibilitando a distinção entre níveis filogênicos. (REDFERN, SUCHODOLSKI; JERGENS, 2017; PEDRINELLI, 2017).

De acordo com Jugan et al. (2017), o microbioma normal em cães e gatos adultos é composto principalmente por bactérias dos filos Actinobacteria, Bacteroides, Bifidobacteria, Firmicutes, Fusobacteria e Proteobacteria, no entanto, suas proporções variam entre as espécies hospedeiras. Os lactobacilos geralmente habitam todo o intestino de cães variando de 10^4 a 10^8 UFC/ml e, entre eles, o *Lactobacillus acidophilus* é dominante. *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus salivarius* também fazem parte e são relatados como parte da saúde do intestino canino. Outros lactobacilos caninos são representados por *Lactobacillus murinus* e *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus animalis*, *Lactobacillus sanfranciscensis*, *Lactobacillus paraplantarum*. Os lactobacilos encontrados em gatos são típicos do intestino, como *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. johnsonii*, *L. reuteri* e *L. sakei*, que podem ser vistos em outros animais e nos humanos. (GRZEŚKOWIAK et al., 2015).

Bactérias do gênero *Bifidobacterium* também estão presentes no intestino de cães e gatos, tanto as espécies animais, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Bifidobacterium animalis*, como as espécies humanas *Bifidobacterium catenulatum* e *Bifidobacterium bifidum*. (GRZEŚKOWIAK et al., 2015).

O desenvolvimento da microbiota se inicia no nascimento do animal, quando o TGI do feto é colonizado ainda no canal do parto e após entrar em contato com o ambiente. (FELICIANO, 2008). O tipo de dieta consumida, a idade, a exposição a microrganismos, terapia indiscriminada com antibióticos, a genética e a interação do animal com o ambiente são fatores que influenciam mudanças na composição da microbiota intestinal. (PANASEVICH et al., 2015). No estado selvagem, filhotes de cães e gatos adquirem sua flora intestinal principalmente através do contato com a mãe. Porém, a forma como esses animais são criados e comercializados nos dias de hoje, muitas vezes restringe seu acesso à mãe logo

após o nascimento, o que os impede de adquirir os microrganismos necessários à sua proteção. (FULLER, 1989).

A manutenção da microbiota em boas condições é de grande importância para a saúde dos cães e gatos. Com a administração de probióticos, a composição pode ser modificada melhorando o equilíbrio da microbiota intestinal ou restaurando para uma população normal após uma doença. (CHANDLER, 2014; MACEDO et al., 2017; SAFRA et al., 2018).

5.3 PROBIÓTICOS EM CÃES E GATOS

A criação de animais de estimação em países ocidentais vem crescendo nos últimos anos, nas diferentes condições sociais, econômicas e culturais. De acordo com a última pesquisa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) realizada em 2013, no Brasil há mais de 132 milhões de animais estimação ocupando o quarto lugar no mundo em população total desses animais. A maior parcela constitui-se de cães e gatos por serem mais interativos e carinhosos com seus tutores. Estima-se que os lares brasileiros possuam mais de 52 milhões de cães e 22 milhões de felinos, considerados membros integrantes da família. A pesquisa informa ainda que o número de cachorros e gatos nos lares brasileiros ultrapassa o de crianças.

O interesse de seus tutores com a saúde e bem estar dos cães e gatos, levou a avanços da medicina veterinária no conhecimento de doenças, formas de diagnóstico e opções terapêuticas, além de serviços e produtos destinados ao mercado veterinário. Conseqüentemente houve um aumento na expectativa de vida desses animais que, em idade avançada, exigem ainda mais cuidados. (CAPELLI, MANICA, HASHIMOTO, 2016; DIAS; MOURA, 2012; MARQUES, 2015).

A utilização dos probióticos em humanos vem se tornando uma ferramenta promissora no tratamento e prevenção de diferentes doenças nos últimos anos, incluindo infecções de causas variadas, e seu uso em cães e gatos aumentou progressivamente junto com o uso humano. (DELUCCHI; FRAGA; ZUNINO, 2017).

No século passado, antibióticos eram utilizados em níveis subterapêuticos na alimentação dos animais de fazenda atuando como promotores de crescimento. Em 2006 essa forma de utilização foi proibida na Europa e os probióticos passaram a ser uma alternativa viável na promoção do crescimento desses animais, pois a modulação da composição da microbiota intestinal melhorava a utilização de nutrientes, além de aumentarem a defesa natural dos animais tornando-os mais resistentes contra infecções bacterianas. Com o tempo, também começaram a ser utilizados para tratar distúrbios e doenças nos animais de fazenda. (GRZESKOWIAK et al., 2015; GONZÁLEZ-ORTIZ et al., 2013;).

Recentemente culturas destinadas a animais de estimação, especialmente cães e gatos, ganharam popularidade uma vez que a ciência proporcionou formulações de probióticos com eficácia comprovada. Os probióticos passaram a ser então, uma opção terapêutica na manutenção e promoção da saúde e do bem-estar dos cães e gatos. (GRZESKOWIAK et al., 2015). O Dr. Michael L. McCann, médico da Clínica Cleveland em Ohio nos EUA, acredita que os probióticos serão para a medicina no século XXI o que os antibióticos foram para o século XX. (SAFRA, 2018).

Os problemas gastrointestinais estão entre as principais razões para a procura do veterinário pelos tutores de cães e gatos, e os probióticos têm sido utilizados com sucesso em cães e gatos saudáveis na prevenção do aparecimento de doenças gastrointestinais, por atuarem na regulação do sistema imunológico, levando a uma melhora do estado de saúde e o consequente aumento da longevidade desses animais. Também têm atuado positivamente nos animais com distúrbios causados por mudanças na dieta, estresse ou uso indiscriminado de antibióticos. (GONZÁLEZ-ORTIZ et al., 2013; GRECCO, 2014).

Os filhotes tornam-se suscetíveis à diarreia, particularmente no momento do desmame ou se o colostro ingerido foi insuficiente. Nos dois casos, a administração de probióticos, como o *E. faecium*, repovoa o intestino com bactérias permitindo o reparo e o reequilíbrio da microbiota intestinal. A adição de um novo animal ou bebê na família e a ansiedade da separação podem causar estresse em cães. Nestes casos, os probióticos ajudam a aliviar sintomas de estresse, como a indigestão. Sintomas decorrentes de intolerância alimentar,

alergias e doenças de pele também podem ser atenuados com o uso regular de probióticos. (GRECCO, 2014).

Outros usos terapêuticos dos probióticos foram estudados, como nas doenças respiratórias, infecções do trato urogenital, obesidade, diabetes, infecções pelo *H. pylori* e infecções virais, com alguns resultados promissores.

A maioria dos probióticos para cães e gatos disponíveis no mercado não são obtidos da microbiota intestinal canina ou felina, mas da microbiota intestinal porcina, aviária, ou humana. Porém, estudos apontam que os microrganismos podem exercer efeitos específicos para as espécies e, portanto, probióticos caninos ou felinos de sucesso seriam idealmente derivados do trato gastrointestinal de cães e gatos. (MACCOY; GILLILAND, 2007; SILVA et al., 2013).

A comprovação do efeito funcional da cepa probiótica deve estar baseada em evidências científicas robustas, construídas por meio de estudos clínicos, randomizados, duplo-cego e placebos controlados, cujos resultados demonstrem a relação proposta na alegação entre o consumo do probiótico e o efeito funcional. (BRASIL, 2016).

5.3.1 Efeitos em cães e gatos saudáveis

Dos estudos analisados todos obtiveram resultados positivos, demonstrando a ocorrência de efeitos benéficos à saúde de animais saudáveis associados à administração de probióticos. No entanto, dos 11 estudos analisados, apenas um avaliou os efeitos do uso de probióticos em gatos saudáveis, o restante utilizou cães em suas pesquisas.

Cinco estudos avaliaram a capacidade de potenciais probióticos de origem canina, de sobreviverem ao trânsito no TGI de cães saudáveis, bem como os fatores que afetam essa sobrevivência e seus efeitos nesses animais. São pesquisas relevantes, já que o efeito dos probióticos na flora intestinal é bastante dependente da sua adesão ao epitélio intestinal, da resistência ao pH ácido e da tolerância à bile. (JACOBSEN et al, 1999). Dentre eles, nenhum estudo que tenha avaliado potenciais probióticos de origem felina foi encontrado.

Em estudo piloto realizado por Vientós-Plotts e colaboradores (2017), pesquisou-se o efeito dos probióticos orais na composição da microbiota

das vias aéreas respiratórias superiores e inferiores, retal e sanguínea de gatos saudáveis. Seis gatos participaram da pesquisa e a eles foi administrada uma cápsula do probiótico VSL#3® (probiótico composto por 4 cepas de *Lactobacillus* spp, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* e *L. delbrueckii* subspécie *bulgaricus*, 3 cepas de *Bifidobacterium* spp, *B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*, e 1 cepa de *Streptococcus* spp, o *S. salivarius* subspécie *thermophilus*), duas vezes ao dia correspondendo a 225×10^9 UFC/dia, durante quatro semanas. Os probióticos orais modificaram significativamente a composição da comunidade microbiana nas vias aéreas inferiores, sem alterações na microbiota fecal ou no sangue. Os resultados encontrados demonstram que probióticos administrados por via oral podem ser adequados para a modulação da disbiose que ocorre em doenças inflamatórias das vias aéreas, como a asma felina. Porém, há a necessidade de mais experimentos para comprovar as aplicações terapêuticas em doenças respiratórias.

Delucchi e colaboradores (2014), em seu estudo, avaliaram o potencial de imunomodulação da linhagem LbP2 de *Lactobacillus murinus*, um lactobacilo integrante da microbiota canina, através do efeito na produção total de imunoglobulina A (IgA) em cães saudáveis. Sete cães foram tratados oralmente com 5×10^9 UFC de *L. murinus* LbP2 em dias alternados durante 2 semanas enquanto 6 cães foram tratados com placebo. Observou-se um aumento na concentração total de IgA fecal nos 7 cães após o tratamento com o probiótico e nenhuma diferença detectada no grupo placebo, sugerindo potenciais efeitos imunomoduladores dessa cepa probiótica.

De acordo com Kumar e colaboradores (2017), o probiótico de origem canina, *Lactobacillus johnsonii* CPN23, comparado ao probiótico de origem láctea, *Lactobacillus acidophilus* NCDC 15, obteve resultados superiores com relação à digestibilidade de nutrientes, metabólitos fermentativos fecais e índices selecionados de saúde intestinal, como, características fecais e resposta imune, em cães saudáveis. No geral, o probiótico de origem canina foi superior quando comparado com o probiótico de origem lácteo.

Em um novo estudo, Kumar et al. (2017), avaliaram o potencial probiótico do *Lactobacillus johnsonii* CPN23 de origem canina e seu impacto na resposta imune de 15 cães adultos da raça Labrador. A resposta imune mediada

por células, avaliada como reação de hipersensibilidade tardia a fito-hemaglutinina-P, foi melhor em cães tratados com *L. johnsonii* CPN23, em comparação aos cães tratados com placebo. Os resultados demonstram o potencial da cepa na modulação da resposta imune. No entanto, estudos mais aprofundados envolvendo sua influência na microbiota fecal, na competência metabólica e imunológica dos cães, são necessários para validar o potencial probiótico específico da espécie.

Em revisão recente realizada por Stropfová, Kubašová e Lauková (2017) foram avaliados e comparados os efeitos alcançados após a aplicação da cepa probiótica derivada de caninos *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 em cães saudáveis, bem como em cães que sofrem de distúrbios gastrointestinais. Os experimentos envolveram duração variável de aplicação de 4 dias a 14 dias e de dosagem (10^7 - 10^9 UFC). Resultados de nove estudos mostram a capacidade das cepas probióticas de se estabelecerem no trato gastrointestinal canino, alterar a composição da microbiota e dos metabólitos intestinais (ácidos orgânicos) e modular a fisiologia (parâmetros bioquímicos séricos) e parâmetros de imunidade em cães. Quase todos os efeitos observados foram independentemente da dose ou duração da administração probiótica.

Stropfová et al. (2015) avaliaram a aplicação de *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 em combinação com clorofilina em cães saudáveis. A clorofilina é um derivado sintético da clorofila com atividades antimutagênica, antioxidante e antiinflamatória. A dosagem de administração da cepa foi de 10^8 UFC/dia/cão. O efeito antimicrobiano da clorofilina em combinação com *L. fermentum* CCM 7421 resultou na diminuição de coliformes e clostrídios no intestino dos animais, sem efeito sobre as bactérias probióticas. Portanto, a combinação de bactérias probióticas e clorofilina é positiva e mais adequada do que a aplicação isolada de clorofilina em cães, devido à ocorrência de fezes mais líquidas em alguns animais após a aplicação de clorofilina sozinha. Os probióticos melhoraram então, a consistência fecal dos cães. Até o momento, há conhecimento limitado sobre as possibilidades combinatórias da clorofila com bactérias probióticas.

Segundo pesquisa realizada por González-Ortiz e colaboradores (2013), a suplementação simultânea de *B. amyloliquefaciens* CECT 5940 e *E.*

faecium CECT 4515, nas dosagens de 5×10^8 UFC/g de ração, em cães adultos saudáveis, pode reequilibrar a microbiota fecal de cães pela diminuição de populações patogênicas, como clostrídios patogênicos, sem afetar a digestibilidade dos nutrientes.

Strompfová et al. (2014), em seu estudo, demonstraram que a cepa *B. animalis* B/12 derivada de canino, na dosagem 10^9 UFC, aumentou os níveis de ácido orgânico nas fezes e reduziu a concentração de triglicerídeos e albumina no soro sanguíneo de cães saudáveis. A atividade fagocítica dos leucócitos também aumentou. Entretanto, são necessárias mais pesquisas com o intuito de descobrir quaisquer efeitos fisiológicos dos perfis bioquímicos observados e seu impacto na saúde dos cães.

Em trabalho realizado por Rose e colaboradores (2017) foi avaliada a eficácia de um suplemento contendo probióticos na diminuição da incidência de diarreia em cães saudáveis recém-chegados em um abrigo de animais. A cepa utilizada no estudo foi o *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 4b1707, na dosagem de 2×10^9 UFC/dia. A suplementação diminuiu significativamente a incidência de diarreia neste estudo. Dessa forma, os abrigos de animais podem utilizar probióticos para melhorar o bem-estar animal prevenindo casos de diarreia, minimizando os custos envolvidos na limpeza dos animais, bem como diminuindo a necessidade de intervenção veterinária.

Gagné et al. (2013) realizaram estudo parecido onde sugeriram que a administração de um suplemento contendo cepas probióticas por 6 semanas resultou em um aumento na suposta flora bacteriana benéfica do cólon hospedeiro de cães puxadores de trenó sadios, associada com a diminuição na prevalência de diarreia nesses animais.

Gabinaitis, Januskevicius e Stankevicius (2013) observaram que a administração de preparações probióticas em filhotes de cães sadios de três raças diferentes afetou positivamente o ganho de peso diário dos filhotes. Também teve influência na assimilação de macronutrientes, como fibra, matéria orgânica e gordura bruta. O tratamento também influenciou a composição química do sangue. Comparado com o grupo controle, os níveis de glicose e colesterol no sangue de todas as raças de filhotes diminuíram, enquanto os níveis totais de proteína e cálcio se tornaram mais altos.

Kainulainen e colaboradores (2015) demonstraram em estudo que o *Lactobacillus acidophilus* LAB20 isolado do intestino de um cão saudável é um potencial candidato probiótico por aderir bem ao epitélio do hospedeiro comparado a adesão ao epitélio intestinal suíno e humano, além de apresentarem efeitos fortificantes e antiinflamatórios na barreira intestinal dos cães.

Tang e Saris (2014) avaliaram a viabilidade na passagem intestinal em cães saudáveis da cepa canina, *Lactobacillus acidophilus* LAB20, que possui propriedades imunomoduladoras, obtendo como conclusão que a linhagem canina foi capaz de sobreviver em grande número através do TGI canino durante a administração, o que permite futuros estudos sobre os efeitos da intervenção probiótica com *L.acidophilus* LAB20 em cães.

Strompfová et al. (2013), em sua pesquisa, isolaram as cepas *Lactobacillus murinus*, *Bifidobacterium animalis* e *Pediococcus acidilactici* de cães saudáveis e as avaliaram quanto à atividade enzimática, suscetibilidade antimicrobiana e atividade inibitória contra 15 bactérias indicadoras. Todas as cepas inibiram os indicadores Gram-negativos, enquanto que os lactobacilos mostraram maiores zonas de inibição do que as bifidobactérias. A resistência à bile foi observada em todas as cepas testadas.

Nakamura et al. (2015) avaliaram a viabilidade do *Bifidobacterium animalis* subspécie *lactis* LKM512 em cães e demonstraram que o LKM512 pode sobreviver ao ácido gástrico do estômago e proliferar no intestino grosso de cães. Portanto, o LKM512 pode ser um probiótico canino útil em futuras investigações.

Grzeskowiak e colaboradores (2013) demonstraram que as condições do processo de manufatura, como os meios de crescimento e os métodos de pré-tratamento, podem afetar significativamente a adesão à mucosa intestinal das cepas testadas. Essas condições devem ser consideradas ao projetar novos probióticos, no planejamento de estudos in vivo, e também no controle de qualidade de produtos probióticos para cães e gatos.

5.3.2 Efeitos em cães e gatos com doença do trato gastrintestinal (TGI)

Dos 12 estudos analisados, 91,6% demonstraram resultados positivos relacionados à melhora dos sintomas em animais diagnosticados com doença do

trato gastrointestinal, enquanto que em 8,4% dos estudos os resultados foram negativos, não havendo melhora no quadro clínico dos animais associada ao uso de probióticos. Dentre os estudos encontrados, apenas um deles avaliou os efeitos de probióticos em felinos.

Gómez-Gallego e colaboradores (2016) avaliaram o impacto da administração de um produto contendo três *Lactobacillus* ssp de origem canina (*Lactobacillus fermentum* VET 9A, *L. rhamnosus* VET 16A e *L. plantarum* VET14A) por 7 dias, na dosagem 2×10^9 UFC/mL, em cães diagnosticados com diarreia aguda. O estudo duplo cego controlado por placebo utilizou 60 cães recrutados em uma clínica veterinária. Como resultado, houve um aumento do bem-estar geral dos animais de estimação, bem como a normalização da consistência das fezes associada a uma diminuição do número de potenciais agentes patogênicos como, *Clostridium perfringens* e *Enterococcus faecium*, nas fezes dos cães tratados com probióticos.

De acordo com estudo realizado por Delucchi, Fraga e Zunino (2017), a administração da cepa probiótica de origem canina, *Lactobacillus murinus* LbP2, melhorou significativamente o escore clínico de cães com diarreia associada a cinomose (doença causada por um morbillivirus da família Paramyxoviridae), quando comparado aos que receberam placebo. Houve melhora na produção de fezes, na consistência fecal, no estado mental e no apetite em cães tratados com probióticos.

Rossi et al. (2014) compararam as respostas do tratamento da terapia combinada (prednisona + metronidazol) com o tratamento utilizando cepas probióticas VSL#3®, nas dosagens 112 a 225×10^9 UFC/10kg/dia durante 60 dias consecutivos, em cães diagnosticados com doença inflamatória idiopática do intestino delgado (DII), uma enteropatia crônica muito comum em caninos. Observou-se efeito protetor com melhora do quadro clínico e normalização da disbiose na terapia em longo prazo com as cepas probióticas. O efeito protetor foi associado ao aumento do número de células T, que não foi observado nos animais que receberam terapia combinada. Porém, para avaliar a eficácia do VSL#3® na DII canina, são necessário estudos em escalas maiores.

Em outro estudo, Rossi e colaboradores (2017) avaliaram as propriedades antiinflamatórias e inibitórias tumorais de bactérias probióticas

relacionadas aos níveis de poliaminas da mucosa do cólon em cães diagnosticados com DII e pólipos colônicos. Poliaminas são enzimas necessárias para o crescimento e proliferação celular. Foram administradas 112 a 225 × 10⁹ bactérias liofilizadas representadas pelas cepas *L. plantarum* DSM 24730, *S. thermophilus* DSM 24731, *B. breve* DSM 24732, *L. paracasei* DSM 24733, *L. delbrueckii* subspécie *bulgaricus* DSM 24734, *L. acidophilus* DSM 24735, *B. longum* DSM 24736 e *B. infantis* DSM 24737, diariamente por 60 dias. Os resultados sugerem potenciais efeitos antiproliferativos e antiinflamatórios da mistura probiótica em pólipos e inflamação associados à redução da infiltração da mucosa e supra-regulação dos níveis de poliaminas.

Em sua pesquisa, Reyes (2015) observou o uso de *L. acidophilus* por 3 dias em cães de 1 a 6 meses de idade que apresentavam diarreia. 52 cães foram separados em dois grupos, um com o uso de probióticos e outro sem probióticos. Todos os cães que utilizaram probióticos se recuperaram com relação ao quadro diarréico, enquanto que apenas 46,15% dos cães tratados sem probióticos obtiveram recuperação do quadro clínico. Os resultados indicam que o uso de *L. acidophilus* contribui para a recuperação de problemas diarréicos em cães, porém estudos mais aprofundados com relação à dose são necessários para uma melhor utilização dessas cepas.

D'Angelo et al. (2017) avaliaram em estudo o efeito do *Saccharomyces boulardii* em cães diagnosticados com enteropatia crônica canina (EC). Formulações manipuladas foram preparadas e os cães receberam a dose de 1x10⁹ UFC/kg por via oral a cada 12 horas por 60 dias, além da terapia padrão. Observou-se que a frequência e a consistência das fezes e o escore de condição corporal, melhoraram significativamente em cães recebendo *S. boulardii* versus cães que receberam placebo. O *S. boulardii* então, parece amenizar melhor os sinais clínicos na EC do que a terapia padrão sozinha.

Na pesquisa realizada por White e colaboradores (2017) foram avaliados os efeitos do tratamento com probióticos em cães com DII. Utilizou-se na pesquisa uma mistura das cepas *L. plantarum* DSM 24730, *S. thermophilus* DSM 24731, *B. breve* DSM 24732, *L. paracasei* DSM 24733, *L. delbrueckii* subspécie *bulgaricus* DSM 24734, *L. acidophilus* DSM 24735, *B. longum* DSM 24736 e *B. infantis* DSM 24737, na dosagem 112 a 225x10⁹ UFC/10 kg. Apesar

de não ter ocorrido diferenças no número de bactérias da mucosa após o tratamento com a terapia padrão quando comparado com a terapia com probióticos, houve um aumento no número de células que expressam proteínas da junção apertada nos tecidos intestinais de cães que utilizaram probióticos, sugerindo que os probióticos podem exercer efeitos benéficos sobre a mucosa intestinal.

Em estudo anterior, Rossi et al. (2013) haviam demonstrado que a utilização da combinação de probióticos VSL # 3®, restaurou a expressão de componentes da junção apertada (claudina-2, ocludina e proteínas de junção aderentes) do intestino de cães com DII.

Cães com DII geralmente apresentam menor diversidade microbiana intestinal do que cães saudáveis. Schmitz, Sucholdolski e Guard (2014) determinaram em estudo que cães diagnosticados com DII quando suplementados com *E. faecium* mostraram um aumento significativo da riqueza do microbioma bacteriano fecal, mais semelhante ao de cães saudáveis. (CHANDLER, 2015)

Fenimore, Martin e Lappin (2017), em estudo, demonstraram que a adição do probiótico *E. faecium* SF68 (5×10^8 UFC, 1 vez ao dia) ao tratamento com metronidazol e uma dieta padronizada durante 7 dias pareceu melhorar as respostas clínicas em cães de abrigos com diarreia. São necessários mais estudos para concluir se o SF68 pode melhorar os efeitos das drogas utilizadas para tratamento de agentes patogênicos como *Giardia* spp ou *C. perfringens*.

Em um novo estudo, Rossi e colaboradores (2017) investigaram os efeitos de um probiótico de múltiplas cepas (SLAB51™) em gatos com diagnóstico de constipação crônica, não responsiva ao tratamento médico, e megacólon idiopático. Dez gatos de estimação receberam por via oral 2×10^{11} UFC diariamente por 90 dias. Houve melhora clínica significativa após o tratamento. Os parâmetros histológicos sugerem um potencial efeito antiinflamatório do probiótico associado a uma redução da infiltração da mucosa e restauração do número de células intersticiais de Cajal.

Em sua pesquisa, Schmitz e colaboradores (2015) avaliaram o efeito da administração do *Enterococcus faecium* por um período de 6 semanas na atividade clínica e expressão gênica intestinal em cães com EC responsiva a

alimentos. Supôs-se que a administração do probiótico melhoraria o resultado clínico e diminuiria o perfil inflamatório intestinal nesses animais, porém não houve diferença entre o grupo de cães que receberam probióticos e o grupo placebo quanto à eficácia clínica, escores histológicos ou expressão de qualquer dos genes investigados. Estudos utilizando um maior número de cães com diferentes formas de EC são necessários para avaliar o benefício dos probióticos nesses casos.

5.3.3 Efeitos em cães e gatos com doença em órgãos extraintestinais

Dos 9 estudos analisados, 77,8% demonstraram resultados positivos relacionados à melhora do bem-estar em animais diagnosticados com doenças em órgãos extraintestinais, como doenças de pele ou virais, enquanto que em 22,2% dos estudos os resultados foram negativos, não havendo melhora no quadro clínico e no bem estar dos animais associada ao uso de probióticos. Dentre os estudos encontrados, 4 avaliaram os efeitos de probióticos em felinos.

Levando em consideração que a colonização vaginal com LABs está associada à redução da frequência de infecções do trato urinário (ITUs) recorrentes em mulheres, Hutchins et al. (2013) avaliaram em estudo se a administração de um probiótico oral contendo espécies de *Lactobacillus* spp, *Biofobacterium* spp e *Bacillus* spp, poderia ajudar no aumento da prevalência de LABs vaginais diminuindo a frequência de ITUs recorrentes em cães. No entanto, a administração do probiótico oral por um período de 2 ou 4 semanas não aumentou a prevalência de LABs vaginais em cães.

Kim e colaboradores (2015) demonstraram que a administração da cepa probiótica *Lactobacillus sakei* probio-65 (2×10^9 UFC) por 2 meses em cães com diagnóstico de dermatite atópica (DA) canina, doença de pele comum encontrada em cães, reduziu significativamente o índice de gravidade, melhorando os sintomas da doença. Esses achados reforçam as sugestões de que essa cepa probiótica pode atuar como parte do tratamento de DA em cães.

Outro estudo envolvendo DA e o uso de probióticos foi realizado por Ohshima-Terada et al. (2015), onde foi avaliado o efeito complementar da administração oral de *Lactobacillus paracasei* K71 em 41 cães com DA leve a

moderada. Os glicocorticóides são geralmente recomendados para a melhora dos sintomas e terapias adjuvantes como os probióticos podem ajudar a reduzir a dose necessária e os riscos associados ao uso crônico desses medicamentos. Nesse estudo foi observado que a administração do probiótico pode ser útil como terapia complementar com glicocorticóides, pois houve melhora do quadro clínico dos animais.

Já Marsella e colaboradores (2013) investigaram se o tratamento com probióticos, devido às suas propriedades imunomoduladoras, poderiam modular a expressão de filagrina, uma proteína chave para a barreira da pele, que tem sua expressão diminuída em cães com DA. Porém, dentro do grupo estudado, a exposição aos probióticos não alterou a expressão da filagrina nos cães diagnosticados com DA.

Em pesquisa realizada por Zambori e colaboradores (2016) foi observado o efeito antimicrobiano in vitro do probiótico *Lactobacillus casei* subespécie *casei* DG (*L. casei* DG) e da mistura de probióticos contendo *L. acidophilus* LA-5 e *Bifidobacterium bifidum* BB-12 em espécies dos gêneros *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Pasteurella* spp e *Neisseria* spp presentes na gengiva de cães com doença dentária. O *L. casei* DG teve um efeito bactericida em todas as espécies analisadas e a mistura dos probióticos apresentou efeito bacteriostático. Os resultados sugerem que o uso desses probióticos pode inibir o crescimento das potenciais espécies de patógenos da cavidade bucal e a formação de biofilme. Estudos mais aprofundados permitirão a introdução de probióticos em preparações veterinárias para uso na prevenção e controle da formação de placas dentárias e outras doenças dentárias nos animais de estimação.

A cepa *Enterococcus faecium* SF68 é um probiótico comercialmente disponível em muitos países que tem demonstrado diminuir as taxas de diarreia em gatos alojados em abrigos de animais. É comum alguns gatos desenvolverem vômitos ou diarreia durante a administração de antibióticos, como a amoxicilina-clavulanato. Torres-Henderson et al. (2017) determinaram em estudo que a suplementação com SF68 pode melhorar as anormalidades gastrointestinais, como a diarreia e alteração do microbioma gastrointestinal, associadas à administração de amoxicilina-clavulanato em gatos.

Aboubakr e colaboradores (2014) apresentaram resultados positivos com relação ao efeito antiviral do *L. lactis* subespécie *lactis* LM0230 contra o Calicivírus felino (FCV) que acomete os gatos, um equivalente do Novo vírus humano, indicando que os alimentos fermentados à base de LABs e probióticos podem ser uma promessa na prevenção de vírus transmitidos por alimentos e que essas bactérias prometem ser agentes biopreservadores no controle da contaminação de alimentos com vírus. Embora iniciais, os resultados encontrados são de particular importância e merecem uma investigação mais aprofundada para entender profundamente os mecanismos do efeito antiviral dos probióticos.

Stoeker et al. (2013) avaliaram o efeito de *Lactobacillus acidophilus* NCK1895 (1×10^8 UFC) administrados oralmente por 3 dias a gatos diagnosticados com infecção crônica pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV). O tratamento resultou em alterações na liberação de citocinas e nas porcentagens de leucócitos nas mucosas, demonstrando o potencial uso terapêutico de bactérias probióticas para restaurar a homeostase intestinal regulando positivamente o transporte transcelular através da barreira epitelial gastrointestinal em gatos soropositivos.

Possíveis efeitos antiobesidade de probióticos quando utilizados em humanos incluem o aumento na termogênese do tecido adiposo marrom, a absorção diminuída de lipídios, a atividade alterada no centro de apetite do cérebro e o aumento no fator adiposo induzido pelo jejum (MILLION et al., 2013). Kathrani e colaboradores (2016), em seu estudo, investigaram a suplementação dietética com o probiótico *Enterococcus faecium* SF68 e a possível redução na ingestão de alimentos, promovendo perda de peso e melhora do perfil metabólico em gatos com sobrepeso e obesos sem doenças associadas. No entanto, não houve diferenças entre os grupos probiótico e controle após oito semanas de intervenção. O uso em curto prazo de probiótico *E. faecium* SF68 não teve efeitos sobre os parâmetros avaliados nos gatos. Porém, mais estudos devem ser realizados avaliando o efeito em um período de intervenção mais longo, com maior tamanho de amostra e diferentes tipos e cepas de probióticos, para um resultado mais realista.

Terapias alternativas para o tratamento de infecções pelo *Helicobacter pylori* em humanos estão sendo desenvolvidas. Sýkora et al (2005) sugeriram em estudo que algumas cepas probióticas, como *L. casei* DN-114 001,

obtiveram uma alta taxa de sucesso de erradicação de *H. pylori* em crianças (junto com um tratamento padrão) em uma dose diária alta de 1×10^{10} UFC. Assim, os probióticos podem vir a ser uma ferramenta promissora para combater infecções por *H. pylori* também em cães e gatos. (GRZEŚKOWIAK et al., 2015).

5.4 PROBIÓTICOS PARA CÃES E GATOS ENCONTRADOS NO BRASIL

Estão listados abaixo os probióticos comerciais destinados a cães e gatos, adicionados em alimentos ou em formas farmacêuticas, encontrados no Brasil. De acordo com as indicações presentes nos rótulos, os produtos listados na tabela 4 promovem em sua maioria a recomposição da flora intestinal, previnem a proliferação de bactérias patogênicas, auxiliam na síntese de vitaminas e proteínas e favorecem a absorção de nutrientes no intestino.

Tabela 4 – Probióticos comerciais para cães e gatos em formas farmacêuticas

Produto Fabricante	Cepa (s)	Dosagem	Fontes
Formas Farmacêuticas			
FloraFix® (Vencofarma) Cães e Gatos Seringa dosadora com 15g	<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i>	1×10^7 UFC/g 1×10^7 UFC/g 1×10^7 UFC/g 1×10^7 UFC/g	https://www.petlove.com.br/reposicao-de-microbiota-intestinal-flora-fix-vencofarma/p
Lactobac Dog® (Organnact) Cães Seringa dosadora com 16g	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus toyoi</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus lactis</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3×10^8 UFC/g $3,2 \times 10^8$ UFC/g $1,6 \times 10^7$ UFC/g $3,2 \times 10^7$ UFC/g 4×10^7 UFC/g $3,2 \times 10^7$ UFC/g $2,4 \times 10^7$ UFC/g 8×10^9 UFC/g	http://www.organnact.com.br/index.php?produtos/detalhe/18/lactobac-dog
Probiótico para Cães e Gatos® (Vetnil) Cães e gatos Seringa dosadora com 14g	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i>	$3,33 \times 10^5$ UFC/g $3,33 \times 10^7$ UFC/g $3,33 \times 10^7$ UFC/g $1,66 \times 10^7$ UFC/g $1,66 \times 10^7$ UFC/g $3,33 \times 10^8$ UFC/kg $1,66 \times 10^8$ UFC/kg	https://www.petlove.com.br/probiotico-caes-e-gatos-14-gramas-vetnil-1010527/p?sku=31010527

Suplemento Alimentar Probiótico (Biovet) Cães e gatos Seringa dosadora com 14g	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3,33x10 ⁸ UFC/kg 1,66x10 ⁸ UFC/kg 3,33x10 ⁸ UFC/kg	https://www.petlove.com.br/suplemento-alimentar-probiotico-biovet/p
Cat Probiótico (Organnact) Gatos Pó Pote com 100g	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	4x10 ⁸ UFC/g	https://www.petlove.com.br/organnact-cat-probiotico-100-gr-1016611/p
Florafort Probiótico (Vitafort) Cães e gatos Seringa dosadora com 14g	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3,33x10 ⁷ UFC/g 1,66x10 ⁷ UFC/g 3,33x10 ⁷ UFC/g 1,66x10 ⁷ UFC/g 3,33x10 ⁵ UFC/g	http://mercado.ruralcentro.com.br/produtos/28410/florafort-probiotico-seringa-14g-vitafort
Biocanis Probiótico (Ouro Fino) Cães e gatos Seringa com 14g	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i>	3,33x10 ⁶ UFC/g 3,33x10 ⁶ UFC/g 3,33x10 ⁶ UFC/g	Finofile:///C:/Users/Us o%20Pessoal/Downlo ads/BIOCANIS_BULA.pdf
Probsil (Vansil) Cães e gatos Seringa dosadora com 14g	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2,0x10 ⁸ UFC/g 3,0x10 ⁸ UFC/g 2,0x10 ⁸ UFC/g 3,0x10 ⁸ UFC/g 3,0x10 ⁸ UFC/g	http://mercado.ruralcentro.com.br/produtos/43425/prob-sil-seringa-14-g-vansil
Biosan Flora (Biosan) Cães e gatos Seringa dosadora com 14g	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus lactis</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3,0x10 ¹⁰ UFC/g 2,0x10 ¹⁰ UFC/g 2,0x10 ¹⁰ UFC/g 2,0x10 ¹⁰ UFC/g 2,0x10 ¹⁰ UFC/g 1,0x10 ¹⁰ UFC/g 8,0x10 ¹⁰ UFC/g	http://biosan.ind.br/produtos/biosan-flora-b12/
Probiótico Pet® (Avert) Cães e gatos Seringa dosadora com 14g	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,7x10 ⁸ UFC/14g 1,7x10 ⁸ UFC/14g	https://www.farmaciadebicho.com.br/p/479/probiotico-pet-14g---avert

Tabela 5 - Probióticos comerciais para cães e gatos em alimentos

Produto Fabricante	Cepas	Dosagem	Fontes
Alimentos			
Ração Equilíbrio® Total Cães e gatos 2 kg	<i>Enterococcus faecium</i>	4x10 ⁷ UFC/kg	https://www.petlove.com.br/raca-o-total-equilibrio-adult/p?sku=3109726-1
	<i>Lactobacillus casei</i>	4x10 ⁷ UFC/kg	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	5x10 ⁷ UFC/kg	
	<i>Lactobacillus lactis</i>	3x10 ⁷ UFC/kg	
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	2x10 ⁷ UFC/kg	
Pet palitos Organnact Cães 1 kg	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1x10 ⁸ UFC/g	http://www.organnact.com.br/index.php?/produtos/detalhe/1/pet-palitos

5.5 MANIPULAÇÃO DE PROBIÓTICOS PARA CÃES E GATOS

5.5.1 Vantagens e limitações

No final da década de 80 o Brasil vivia um cenário de restrição às importações e controle de preços promovidos pelo governo, que levou a uma diminuição na produção de inúmeros medicamentos pelas indústrias farmacêuticas. Foi nessa época que os estabelecimentos magistrais ressurgiram no país após essa atividade quase haver desaparecido por completo após o crescimento do setor industrial a partir da década de 50 e o fortalecimento das indústrias farmacêuticas transnacionais. (RIBEIRO, 2003).

Até o final dos anos 90, as Farmácias magistrais se restringiam à manipulação de formulações prescritas por especialidades médicas como dermatologia e endocrinologia. Desde então, com a entrada dos medicamentos genéricos no mercado, o segmento passou a atender quase todas as especialidades que passaram a prescrever cada vez mais medicamentos utilizando a denominação comum brasileira (DCB), o que permitiu o aviamento dos medicamentos por qualquer estabelecimento magistral. (SILVA; NASCIMENTO; MENDONÇA, 2006). Neste período surge, então, a primeira

regulamentação para este setor, a RDC-33/00 coincidindo com um aumento do número de estabelecimentos magistrais em todo o país. (RIBEIRO, 2003).

O mercado veterinário farmacêutico se encontra em ascensão devido ao crescimento da criação de animais domésticos, principalmente de cães e gatos, levando ao aumento da demanda por serviços, produtos e opções terapêuticas veterinárias novas e de qualidade. Neste cenário, a manipulação de medicamentos veterinários é um setor que, no Brasil, vem se desenvolvendo e possui uma inserção no mercado mais recente do que as indústrias farmacêuticas veterinárias, que já estão no mercado há mais tempo. (DIAS; MOURA, 2012).

As principais vantagens oferecidas com a manipulação do medicamento veterinário estão na possibilidade de personalização do medicamento, levando em consideração as doses e quantidade específicas ao tratamento, na adequação da formulação de acordo com as espécies e características peculiares de cada animal, na facilidade da administração dos medicamentos ao paciente pela modificação da forma farmacêutica para outras formas, como biscoito medicamentoso, pastilha, pasta oral ou xarope, tornando o produto mais atraente ao adequar suas características organolépticas como cor, odor e sabor de acordo com cada espécie. Outras vantagens significativas estão na associação de princípios ativos, na economia para o tutor, na segurança garantida pelas normas estabelecidas pelas autoridades e na preparação de produtos indisponíveis no mercado ou que deixaram de ser fabricados. Neste último, a farmácia de manipulação poderá atender a prescrição evitando a interrupção do tratamento do animal. (ANFARMAG, 2012; DIAS; MOURA, 2012).

A personalização do medicamento é de grande importância, pois uma das dificuldades no tratamento de animais é a limitação das alternativas medicamentosas levando os médicos veterinários a prescreverem medicamentos humanos que estão em doses e quantidades mais altas que as necessárias, levando ao fracionamento do medicamento, dificultando ou até impossibilitando a administração pelo tutor. (BARBOSA, 2010; DIAS; MOURA, 2012).

Em situações em que o animal de estimação necessita utilizar diversos medicamentos ao mesmo tempo, para o tratamento de uma ou mais doenças, a prescrição de uma única fórmula manipulada permite a associação de várias substâncias evitando o esquecimento de algum medicamento, além de

facilitar a medicação dos animais ao diminuir a quantidade de medicamento a ser administrado, o que geralmente exige certa habilidade do administrador. No caso dos probióticos, a manipulação permite a associação de microrganismos variados, em dosagens e formas farmacêuticas indisponíveis em formulações industriais. (DIAS; MOURA, 2012).

Diante dos inúmeros benefícios da formulação magistral de produtos veterinários, o setor também esbarra em algumas limitações. Uma delas está relacionada a medicamentos novos no mercado. Os produtos que estão protegidos pela lei de patentes não estão disponíveis para manipulação, diminuindo o campo de atuação das farmácias. Outra limitação do ramo é a inovação, pois as indústrias são capazes de investir em inovação tecnológica que não estão ao alcance das farmácias magistrais. (DIAS; MOURA, 2012).

5.5.2 Farmacotécnica de manipulação dos probióticos

A potência de probióticos é normalmente expressa em UFC e pode variar dentro de certos limites padronizados de lote para lote. Assim, para atender as medidas e dosagens conforme a prescrição médica, basta correlacionar sua potência em UFC com sua massa, por regra de três simples. O cálculo de massa favorece e facilita, portanto, a definição da quantidade de matéria prima a ser pesada para a preparação magistral, mantendo sua exatidão. (ANFARMAG, 2012).

Se por exemplo, em uma prescrição médica a dose prescrita for de 60 cápsulas com 10^9 UFC/cápsula de *Lactobacilos acidophilus*, deve-se levar em consideração a potência da matéria-prima indicada no Certificado de Análise. Digamos que a matéria-prima tenha 10 bilhões de UFC/g = $10 \cdot 10^9$ UFC/g, o cálculo da concentração total a ser pesada será:

$$\begin{array}{r}
 60 \text{ (capulass)} \times 10^9 = 60 \cdot 10^9 = 6 \cdot 10^{10} \\
 1 \text{ g (matéria-prima)} \text{ -----} 10 \cdot 10^9 \\
 \times \text{-----} 6 \cdot 10^{10} \\
 \quad \quad \quad \times \cdot 10 \cdot 10^9 = 1 \times 6 \cdot 10^{10} \\
 \quad \quad \quad \times \cdot 10^{10} = 6 \cdot 10^{10}
 \end{array}$$

$$x = 6.10^{10} / 10^{10}$$

$$x = 6 \text{ g}$$

Os probióticos possuem caráter higroscópico, sendo recomendada a utilização de excipientes adequados para manutenção da estabilidade das preparações magistrais. A experiência mostra que podem ser utilizados celulose microcristalina, lactose, amido de milho pré-gelatinizado e aerosil, porém cada formulação deve ser estudada e avaliada pelo farmacêutico que de acordo com o caso decidirá pelo excipiente mais adequado. (ANFARMAG, 2012).

5.5.3 Campo de atuação para o Farmacêutico

A Instrução Normativa nº 11, de 8 de junho de 2005, aprova o Regulamento Técnico para Registro e Fiscalização especificamente de Estabelecimentos que manipulam produtos de uso veterinário e o Regulamento de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários (BPMPV). Os profissionais de saúde que possuem as principais atribuições em farmácias de manipulação veterinárias são os Médicos Veterinários e os Farmacêuticos. (MAPA, 2005).

Ao contrário do médico veterinário, a presença do farmacêutico é obrigatória nesses estabelecimentos. Baseado na RDC de 08 de outubro de 2007 que dispõe sobre os requisitos mínimos na manipulação de medicamentos, algumas funções do farmacêutico em uma farmácia veterinária são organizar e operacionalizar as áreas e atividades técnicas da farmácia, cumprir e fazer cumprir a legislação pertinente, avaliar a prescrição quanto à concentração e compatibilidade físico-química dos componentes, dose e via de administração, forma farmacêutica e o grau de risco, manipular ou supervisionar a manipulação da formulação de acordo com a prescrição e supervisionar os procedimentos para que seja garantida a qualidade do produto para dispensação ao paciente e prestar assistência e atenção farmacêutica necessárias objetivando o uso racional dos medicamentos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pela análise dos estudos, foi possível observar que a utilização de probióticos em caninos e felinos pode provocar efeitos benéficos na saúde desses animais, como a melhora na consistência e odor das fezes, regulação do sistema imune, prevenção e melhora em casos de diarreia e efeitos antiinflamatórios e regulatórios no intestino em doenças do TGI ou extraintestinais. No entanto, existem poucos estudos que avaliam a ação de probióticos em gatos, a maioria das pesquisas foi realizada em cães. Das 37 pesquisas encontradas apenas seis avaliaram os efeitos do uso de probióticos nos felinos.

A utilização de probióticos para a promoção do bem-estar, prevenção e tratamento de doenças relacionadas aos cães e gatos se mostrou relevante, porém a quantidade de estudos sobre esse tema ainda é muito limitada quando se compara a outros envolvendo o uso de probióticos em humanos. Estudos clínicos de longo prazo, com amostras mais representativas e em maior número, com o propósito de determinar a dose eficaz e o regime de dosagem de probióticos para cada situação - já que estes podem apresentar efeitos diferentes de acordo com as cepas, concentrações e formas de administração - são necessários para estabelecer a relevância dessas terapias em situações específicas. A falta de efeitos adversos nos animais associada ao uso dos probióticos é um dos seus principais atributos e indica uma relativa segurança, permitindo investigações futuras.

Existe no mercado uma variedade de produtos probióticos comerciais destinados a cães e gatos adicionados em alimentos ou em formas farmacêuticas. Todavia, o uso de probióticos manipulados oferece vantagens e facilidades tanto para o tutor quanto para os animais, por se tratar de um tratamento personalizado, além de ser um campo de atuação em expansão para o profissional farmacêutico.

REFERÊNCIAS

ABOUBAKR, H. A. et al. Antiviral effects of *Lactococcus lactis* on Feline Calicivirus, A Human Norovirus Surrogate. **Food and Environmental Virology**, v. 6, n.4, p. 282-289, 2014.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMÁCIAS MAGISTRAIS - ANFARMAG. Manual do consumidor. 2012.

BARBOSA, C. I. O. G. N. Novas formas farmacêuticas para uso veterinário. **Monografia Licenciatura em Ciências Farmacêuticas** - Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010, p. 62.

BERBEL, C. et al. Probióticos No Tratamento De Dermatite Atópica e Acne. **Visão Acadêmica**, v. 45, p. 94–115, 2016.

BIOCANIS®. Ficha técnica: Gel oral probiótico para cães e gatos. Disponível em: <file:///c:/users/uso%20pessoal/downloads/biocanis_bula%20(1).pdf> Acesso em: 20 abr. 2018.

BIOSAN. Biosan flora b12. Disponível em: <<http://biosan.ind.br/produtos/biosan-flora-b12/>> Acesso em: 20 abr. 2018

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Alimentos com alegacoes de propriedades funcionais e ou de saúde, 2016. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/alegacoes>>. Acesso em: 16 marc. 2018.

_____. Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes. **Gerência de Produtos Especiais Gerência Geral de Alimentos**. Brasília. Fevereiro, 2013.

_____. Resolução n. 2, de 7 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, de 9 de janeiro de 2002.

_____. Resolução n. 323, de 10 de novembro de 2003. Aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alteração e Revalidação de Registro dos Medicamentos Probióticos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, de 12 de novembro de 2003.

_____. Resolução n. 67, de 8 de outubro de 2007. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, 2007.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa n. 44, de 15 de dezembro de 2015. Aprova o Regulamento Técnico Sobre Aditivos

para Produtos Destinados à Alimentação Animal. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, 2015.

_____. Instrução Normativa n. 11, de 8 de junho de 2005. Aprova o Regulamento Técnico para Registro e Fiscalização especificamente de Estabelecimentos que Manipulam Produtos de uso Veterinário e o Regulamento de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários (BPMPV). **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, 2005.

BRASIL. Portaria N 2.715, de 17 de novembro de 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2715_17_11_2011.html>. Acesso em: 16/03/18.

CAPPELLI, S.; MANICA, E.; HASHIMOTO, J. H. Importância dos aditivos na alimentação de cães e gatos. **Pubvet**, v. 10, n. 3, p. 212–223, mar, 2016.

CARNEIRO, C.S. et al. Leites fermentados: histórico, composição, características físico-químicas, tecnologia de processamento e defeitos. **PUBVET**, Londrina, v. 6, n. 27, ed. 214, art. 1424, 2012.

CHANDLER, M. Probiotics - not all created equally. **Jornal of small animal practice**, v. 55, setembro, 2014.

_____. Probiotics and their validity in small animal patient therapy. **VN Times**, v. 15, n. 9, p. 8–10, 2015.

CHRISTENSEN, H. R.; FROKIAER, H.; PESTKA, J. J. Lactobacilli Differentially Modulate Expression of Cytokines and Maturation Surface Markers in Murine Dendritic Cells. **The Journal of Immunology**, v. 168, n. 1, p. 171–178, 2002.

CRAIG, J. M. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 2, p. 95-105, 2016.

CUNHA, A. F. et al. In vitro probiotic potential of Lactobacillus spp. isolated from fermented milks. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 6, p. 1876–1882, 2013.

D'ANGELO, S. et al. Effect of *Saccharomyces boulardii* in dogs with chronic enteropathies: double-blinded, placebo-controlled study. **Veterinary Record**, v. 182, n. 9, p. 258–258, 2017.

DELUCCHI, L. et al. Effect of native lactobacillus murinus LbP2 administration on total fecal IgA in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 78, n. 2, p. 153–155, 2014.

DELUCCHI, L.; FRAGA, M.; ZUNINO, P. Effect of the probiotic Lactobacillus murinus lbP2 on clinical parameters of dogs with distemper-associated diarrhea. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 81, n. 2, p. 118–121, 2017.

DENG, P.; SWANSON, K. S. Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. **British Journal of Nutrition**, v. 113, p. S6-S17, 2014.

DIAS, M. C.; MOURA, R. C. R. Manipulação De Produtos Veterinários: Aplicabilidade, Legislação E Atuação Dos Profissionais Da Saúde. **Monografia - Especialização em Vigilância Sanitária IFAR/PUC, Goiás**, 2005, p.18.

FAO/WHO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. **Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation**. 2001.

_____. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. **Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation**. 2002.

FARMÁCIA DE BICHO. Probiótico Pet cães e gatos 14g Avert. Disponível em: <<https://www.farmaciadebicho.com.br/p/479/probiotico-pet-14g---avert>> Acesso em: 20 abr. 2018.

FELICIANO, M. A. R. Suplementação de probióticos para filhotes da raça beagles recebendo alimentos comerciais. **Dissertação de Mestrado** - Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2008, p. 92.

FENIMORE, A.; MARTIN, L.; LAPPIN, M. R. Evaluation of Metronidazole With and Without Enterococcus Faecium SF68 in Shelter Dogs With Diarrhea. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 32, n. 3, p. 100–103, 2017.

FERREIRA, R. D. A. Cenário da regulamentação de probióticos no Brasil. **Gerência de Registro de Alimentos – GREG/GGALI – ANVISA**, 2017.

FULLER R. Probiotics in man and animals. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 66, n. 5, p. 365–378, 1989.

GABINAITIS P., JANUSKEVICIUS A., STANKEVICIUS R. Effect of probiotic preparations on the growth and assimilation of nutritive substances in different breeds of puppies. **Vet Med Zoot**, v. 61, p.14–21, 2013.

GAGNÉ, J. W. et al. Effects of a synbiotic on fecal quality, short-chain fatty acid concentrations, and the microbiome of healthy sled dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 9, 2013.

GIL DE SÁ, I. C. Desenvolvimento de métodos e processos para obtenção de leveduras *Saccharomyces boulardii*. **Projeto de pesquisa** - Accert Pesquisa e Desenvolvimento em Química e Biotecnologia Ltda (ACCERT), São Carlos-SP, 2016.

GÓMEZ-GALLEGO, C. et al. A canine-specific probiotic product in treating acute or intermittent diarrhea in dogs: A double-blind placebo-controlled efficacy study. **Veterinary Microbiology**, v. 197, p. 122–128, 2016.

GONZÁLEZ-ORTIZ, G. et al. Effects of dietary supplementation of *Bacillus amyloliquefaciens* CECT 5940 and *Enterococcus faecium* CECT 4515 in adult healthy dogs. **Archives of Animal Nutrition**, v. 67, n. 5, p. 406–415, 2013.

GRECO, D. S. Pediatric nutrition. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 44, n. 2, p. 265–273, 2014.

GRZEŚKOWIAK, Ł. et al. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. **Anaerobe**, v. 34, p. 14–23, 2015.

GRZEŚKOWIAK, Ł. et al. The effect of growth media and physical treatments on the adhesion properties of canine probiotics. **Journal of Applied Microbiology**, v. 115, p. 539–545, 2013.

HILL, C. et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–514, 2014.

HUTCHINS, R. G. et al. The effect of an oral probiotic containing lactobacillus, bifidobacterium, and bacillus species on the vaginal microbiota of spayed female dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1368–1371, 2013.

IBGE. População de animais de estimação no Brasil. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**, 2013.

JACOBSEN C.N. et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. **Appl Environ Microbiol**, v.65, p. 4949–4956, 1999.

JUGAN, M. C. et al. Use of probiotics in small animal veterinary medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 250, n. 5, p. 24–28, 2017.

KAINULAINEN, V. et al. The canine isolate *Lactobacillus acidophilus* LAB20 adheres to intestinal epithelium and attenuates LPS-induced IL-8 secretion of enterocytes in vitro. **BMC Microbiology**, v. 15, n. 1, p. 1–8, 2015.

KATHRANI, A. et al. Effect of short-term probiotic *Enterococcus faecium* SF68 dietary supplementation in overweight and obese cats without comorbidities. **Veterinary Record Open**, v. 3, n. 1, p. e000164, 2016.

KIM, H. et al. A double-blind, placebo controlled-trial of a probiotic strain *Lactobacillus sakei* probio-65 for the prevention of canine atopic dermatitis. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 25, n. 11, p. 1966–1969, 2015.

KOSIN, B.; RAKSHIT, S. K. Microbial and processing criteria for production of probiotics: A review. **Food Technology and Biotechnology**, v. 44, n. 3, p. 371–379, 2006.

KUMAR, S. et al. Comparative assessment of canine-origin *Lactobacillus johnsonii* CPN23 and dairy-origin *Lactobacillus acidophilus* NCDC 15 for nutrient digestibility, faecal fermentative metabolites and selected gut health indices in dogs. **Journal of Nutritional Science**, p. 1–5, 2017.

KUMAR, S. et al. Probiotic Potential of a *Lactobacillus* Bacterium of Canine Faecal-Origin and Its Impact on Select Gut Health Indices and Immune Response of Dogs. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 9, n. 3, p. 262–277, 2017.

MACEDO H.T. et al. Microbioma de cães. In: **Novos desafios da pesquisa em nutrição e produção animal**, p. 190-203, 2017.

MARQUES, S. D. P. O Paciente Felino Geriátrico e suas Necessidades Nutricionais. **Monografia de Pós-Graduação em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais** - Fundação Educacional Jayme de Altavila, Curitiba-PR, 2015, p. 28.

MARSELLA, R. et al. Investigation of the effect of probiotic exposure on filaggrin expression in an experimental model of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 2, p. 260–266, 2013.

MARTINEZ, R. C. R.; BEDANI, R.; SAAD, S. M. I. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: An update for current perspectives and future challenges. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 12, p. 1993–2015, 2015.

MAZO, J. Z. Isolamento, caracterização e viabilidade tecnológica de bifidobactérias de origem humana com atividade potencialmente probiótica. **Tese de Doutorado** - Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2009, p. 129.

MCCOY, S.; GILLILAND, S. E. Isolation and characterization of *Lactobacillus* species having potential for use as probiotic cultures for dogs. **Journal of Food Science**, v. 72, n. 3, 2007.

MERCADO RURAL CENTRO. Florafort probiótico. Disponível em: <<http://mercado.ruralcentro.com.br/produtos/28410/florafort-probiotico-seringa-14-g-vitafort>>. Acesso em: 20 abr. 2018.

_____. Prob-sil seringa 14 g vansil. Disponível em: <<http://mercado.ruralcentro.com.br/produtos/43425/prob-sil-seringa-14-g-vansil>> Acesso em: 20 abr. 2018

METCHNIKOFF, E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. In: *The prolongation of life: Optimistic studies*. **W. Heinemann**. p. 161-183. 1907.

MILLION, M. et al. Gut bacterial microbiota and obesity. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 4, p. 305–313, 2013.

MONTEIRO, J.F.C.G. Uso de probióticos na prevenção e tratamento de doenças intestinais. **Monografia de conclusão do Curso de Nutrição**. Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2012, p. 36.

NAKAMURA, A. et al. Evaluation of viability *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512 in dogs. **Beneficial Microbes**, v. 6, n. 6, p. 791–797, 2015.

NOGUEIRA, J. C. R.; GONÇALVES, M. C. R. Probióticos - Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 487–492, 2011.

OHSHIMA-TERADA, Y. et al. Complementary effect of oral administration of *Lactobacillus paracasei* K71 on canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 26, n. 5, p. 350-e75, 2015.

ORGANNACT SAÚDE ANIMAL. Lactobag dog. Disponível em: <<http://www.organnact.com.br/index.php?/produtos/detalhe/18/lactobac-dog>> Acesso em: 20 abr. 2018.

_____. Pet palitos. Disponível em: <<http://www.organnact.com.br/index.php?/produtos/detalhe/1/pet-palitos>> Acesso em: 20 abr. 2018.

OZEN, M.; DINLEYICI, E. C. The history of probiotics: The untold story. **Beneficial Microbes**, v. 6, n. 2, p. 159–165, 2015.

PANASEVICH, M. R.; KERR, K. R.; DILGER, R. N.; FAHEY JR, G. C.; GUÉRINDEREMAUX, L.; LYNCH, G. L.; WILS, D.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M.; DOWD, S. E.; SWANSON, K. S. Modulation of the faecal microbiome of healthy adult dogs by inclusion of potato fibre in the diet. **British Journal of Nutrition**, v. 113, p. 125-133, 2015.

PARKER, R. B. Probiotics, the other half of the antibiotics story. **Animal Nutrition Health**. v. 29, p. 4–8, 1974.

PASCHOAL, V. et al. **Nutrição clínica funcional: dos princípios a prática clínica**. 1º ed. São Paulo, SP; Editora VP, 2008.

PEDRINELLI, V. Caracterização da microbiota intestinal de cães e gatos e sua relação com a nutrição. **Monografia - 6º Programa de Incentivo à Pesquisa em Nutrição de Cães e Gatos Total Alimentos**, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo. 2017, p. 20.

PET LOVE. Organnact cat probiótico. Disponível em: <<https://www.petlove.com.br/organnact-cat-probiotico-100-gr-1016611/p>>. Acesso em: 20 abr. 2018.

_____. Ração total equilíbrio adult. Disponível em: <<https://www.petlove.com.br/racao-total-equilibrioadult/p?sku=3109726-1>> Acesso em: 20 abr. 2018.

_____. Reposição de Microbiota Intestinal Flora Fix Vencofarma. Disponível em: <<https://www.petlove.com.br/reposicao-de-microbiota-intestinal-flora-fix-vencofarma/p>>. Acesso em: 20 abr. 2018

_____. Suplemento alimentar probiótico biovet. Disponível em: <<https://www.petlove.com.br/suplemento-alimentar-probiotico-biovet/p>> Acesso em: 20 abr. 2018.

_____. Suplemento Vetnil Probiótico para Cães e Gatos. Disponível em: <<https://www.petlove.com.br/probiotico-caes-e-gatos-14-gramas-vetnil-1010527/p?sku=31010527>> Acesso em: 20 abr. 2018.

REDFERN, A.; SUCHODOLSKI, J.; JERGENS, A. Role of the gastrointestinal microbiota in small animal health and disease. **Veterinary Record**, v. 181, n. 14, 2017.

REYES D. J. S. Evaluación de *Lactobacillus acidophilus* en caninos de 1 a 6 meses de edad con problemas de diarrea. **Monografía Bacharel em Medicina Veterinária**, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Guayaquil, 2015.p. 66.

RIBEIRO, A. L. A. Resolução RDC 33 / ANVISA/MS: uma análise crítica do roteiro de inspeção para farmácias com manipulação. **Dissertação de Mestrado** (Sistema de Gestão), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2003.

ROSE, L. et al. Efficacy of a Probiotic-Prebiotic Supplement on Incidence of Diarrhea in a Dog Shelter: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 377–382, 2017.

ROSSI, G. et al. Comparison of microbiological, histological, and immunomodulatory parameters in response to treatment with either combination therapy with prednisone and metronidazole or probiotic VSL#3 strains in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, 2014.

ROSSI, G. et al. Effects of a probiotic (SLAB51™) on clinical and histologic variables and microbiota of cats with chronic constipation/megacolon: A pilot study. **Beneficial Microbes**, v. 9, n. 1, p. 101–110, 2018.

ROSSI, G. et al. Effects of probiotic bacteria on mucosal polyamines levels in dogs with IBD and colonic polyps: A preliminary study. **Beneficial Microbes**, v. 9, n. 2, p. 247–255, 2017.

ROSSI, G. et al. Probiotics Restoring the Pattern of Apical Junction Complex Protein (AJC) Expression in the Entero-colic Mucosa of Dogs with Inflammatory Bowel Disease (IBD). **European Society of Veterinary Pathology**. 2013.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 1–16, 2006.

SACCARO, D. M. Efeito da associação de culturas iniciadoras e probióticas na acidificação, textura e viabilidade em leite fermentado. **Dissertação de Mestrado** - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 2008, p. 119.

SAFRA, M.E.D. et al. A utilização de probióticos e prebióticos em rações caninas e felinas. **Nutritime Revista eletrônica**. v. 15, n. 1, p. 8073–8080, Janeiro, 2018.

SÁNCHEZ, B. et al. Probiotics, gut microbiota and their influence on host health and disease. **Molecular Nutrition & Food Research**. p. 1–42, 2016.

SCHMITZ, S; SUCHOLDOLSKI, J. S.; GUARD, B. C. Treatment with the probiotic *Enterococcus faecium* in dogs with inflammatory bowel disease: effect on microbiome composition, Proceedings of the 24th. **European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals Congress**, Mainz, Germany, 2014.

SCHMITZ, S. et al. A Prospective, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study on the Effect of *Enterococcus faecium* on Clinical Activity and Intestinal Gene Expression in Canine Food-Responsive Chronic Enteropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 533–543, 2015.

SILVA, B. C. et al. In vitro assessment of functional properties of lactic acid bacteria isolated from faecal microbiota of healthy dogs for potential use as probiotics. **Beneficial Microbes**, v. 4, n. 3, p. 267–276, 2013.

SILVA, R. F. DA; NASCIMENTO, A. P. DO; MENDONÇA, D. C. Estratégias Competitivas no Mercado Farmacêutico Brasileiro : Uma Abordagem sobre o Setor Magistral. **Xiii Simpep**, p. 1–8, 2006.

SIMÕES, I; TOLEDO, H.; PINTO, J. O Uso dos Probióticos nas Doenças Alérgicas : Revisão de Literatura. **Revista Ciências em Saúde**. v.4, n. 2, 2014.

STOEKER, L. L. et al. Infection with feline immunodeficiency virus alters intestinal epithelial transport and mucosal immune responses to probiotics. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 153, n. 1–2, p. 146–152, 2013.

STROMPFOVA et al. Effect of *Bifidobacterium animalis* B/12 administration in healthy dogs. **Anaerobe** v. 28, p. 37-43, 2014.

STROMPFOVÁ, V. et al. Experimental application of *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 in combination with chlorophyllin in dogs. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 99, n. 20, p. 8681–8690, 2015.

STROMPFOVÁ, V.; KUBAŠOVÁ, I.; LAUKOVÁ, A. Health benefits observed after probiotic *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 application in dogs. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 101, n. 16, p. 6309–6319, 2017.

STROMPFOVÁ, V.; LAUKOVÁ, A. Isolation and characterization of faecal bifidobacteria and lactobacilli isolated from dogs and primates. **Anaerobe**, v. 29, p. 108–112, 2014.

SUCHODOLSKI, J. S. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v. 215, p. 30-37, 2016.

_____. Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, p. 261272, 2011.

SÝKORA J. et al. Effects of a Specially Designed Fermented Milk Product Containing Probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 and the Eradication of H. pylori in Children, A Prospective Randomized Double-Blind Study. **Journal of Clinical Gastroenterology**. v. 39, n. 8, p. 692–698, 2005.

TANG, Y.; SARIS, P. E. J. Viable Intestinal Passage of a Canine Jejunal Commensal Strain Lactobacillus acidophilus LAB20 in Dogs. **Current Microbiology**, v. 69, n. 4, p. 467–473, 2014.

TORRES-HENDERSON, C. et al. Effect of Enterococcus Faecium Strain SF68 on Gastrointestinal Signs and Fecal Microbiome in Cats Administered Amoxicillin-Clavulanate. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 32, n. 3, p. 104–108, 2017.

VIENTÓS-PLOTTS, A. I. et al. Oral probiotics alter healthy feline respiratory microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. JUL, p. 1–11, 2017.

WEIRICH, A.; HOFFMANN, G. F. Ernst Moro (1874-1951) - A great pediatric career started at the rise of university-based pediatric research but was curtailed in the shadows of Nazi laws. **European Journal of Pediatrics**, v. 164, n. 10, p. 599–606, 2005.

WGO. Probióticos e prebióticos. **World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines**, p. 1–29, 2011.

WHITE, R. et al. Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. **Gut Microbes**, v. 8, n. 5, p. 451–466, 2017.

ZAMBORI, C. et al. Antimicrobial effect of probiotics on bacterial species from dental plaque. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 3, p. 214–221, 2016.

ZANIRATI, D. F. et al. Selection of lactic acid bacteria from Brazilian kefir grains for potential use as starter or probiotic cultures. **Anaerobe**, v. 32, n. December, p. 70–76, 2015.