



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

ALINE DEL CONSULO

**TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM GATOS
COM DOENÇA HEPATOBILIAR**

Londrina
2025

ALINE DEL CONSULO

**TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM GATOS
COM DOENÇA HEPATOBILIAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Professor Drº Lucas Alécio Gomes

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Del Consulo, Aline.

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM GATOS COM DOENÇA HEPATOBILIAR / Aline Del Consulo. - Londrina, 2025.
46 f.

Orientador: Lucas Alécio Gomes .

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2025.

Inclui bibliografia.

1. Transplante de Microbiota Fecal em Gatos - Tese. 2. Doenças Hepatobiliares em Gatos - Tese. 3. Tratamento adjuvante para hepatopatias em Gatos - Tese. I. Alécio Gomes , Lucas . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 619

Londrina
2025

ALINE DEL CONSULO

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM GATOS COM DOENÇA HEPATOBILIAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de mestre.

Banca Examinadora

Prof Dr Lucas Alécio Gomes

Prof Dra Patrícia Mendes Pereira

Dr Giorgio Queiroz Pereira

*Dedico em memoriam a Pepsi e
Pudim, pets que se eternizaram em
meu coração, deixando uma saudade
imensurável*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que sempre esteve ao meu lado, iluminando meu caminho e permitindo-me enxergar as oportunidades.

Sou profundamente grata ao meu orientador, Prof. Dr. Lucas Alécio Gomes, por sua orientação incansável, pela dedicação de seu tempo e por compartilhar todo o seu vasto conhecimento em cada etapa deste projeto. Sua ajuda foi fundamental para o meu crescimento profissional e, sem dúvida, para minha formação como pesquisadora. Ele é um exemplo de dedicação, raciocínio clínico refinado e defensor da saúde e do bem-estar dos animais. Agradeço a Prof. Dra Patricia Mendes Pereira por aceitar o convite para compor a banca de mestrado, pessoa a qual admiro muito como médica veterinária e como preceptora, sempre ajudando os discentes, lutando pelo bem-estar dos animais e praticando a medicina veterinária de excelência. Agradeço a Prof. Dra. Miriam Siliane Batista de Souza por aceitar o convite tão prontamente, e por novamente cruzar seu caminho com o meu, de preceptora na graduação até hoje tem sido uma amiga verdadeira, pessoa a qual admiro e tenho profundo respeito profissional e intelectual, e apreço por nossas conversas e carinho mútuo. Agradeço ao Dr. Giorgio, cuja contribuição, por meio de suas pesquisas, foi crucial para traçar o caminho que percorri, junto ao nosso orientador. Ao Dr Thiago, por aceitar o convite nós honrar com sua presença.

Expresso minha gratidão ao setor de Parasitologia Animal e Patologia Clínica, e aos professores Prof. Dr. João Luis Garcia e Profa. Dra. Karina Keller, que não só me auxiliaram com as técnicas laboratoriais, mas também disponibilizaram seus setores para o processamento das amostras. Agradeço também a todos os professores e profissionais do HV-UEL, que sempre me acolheram com muito carinho.

Agradeço aos colegas que me ajudaram durante as coletas e a realização dos Transplantes de Microbiota Fecal, especialmente aos residentes e enfermeiras do setor de Clínica Médica do HV-UEL, que contribuíram para as avaliações diárias, mesmo na minha ausência, além de estarem sempre atentas para notificar qualquer intercorrência. Minha gratidão vai também para os meus amigos, que me deram suporte emocional ao longo de toda esta jornada, em especial à Mariana Tanno, que me apoiou intensamente na elaboração das ideias e me trouxe os melhores sorrisos nos momentos de dificuldade. Sou imensamente grata às pessoas que contribuíram para que este sonho se tornasse realidade, em especial ao meu noivo, Danilo, que me apoiou em casa, cuidou de mim e me deu carinho, mesmo nas ausências causadas pelo trabalho e pelo mestrado.

Sincera gratidão à CAPES, proporcionando os recursos necessários para o meu desenvolvimento acadêmico e profissional, sem o apoio dessa instituição, este projeto não teria sido possível.

Agradeço, ainda, aos animais, cujos gestos de amor incondicional nos sustentam nos momentos mais difíceis. Em especial, a meus pets e pacientes, que marcaram profundamente toda a minha trajetória até aqui.

"The view is much better from up here." - Meredith Grey, *Grey's Anatomy*

CONSULO, A.D. **TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM GATOS COM DOENÇA HEPATOBILIAR** 2025. XXf. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

RESUMO

As doenças hepatobiliares são frequentes em gatos. O transplante de microbiota fecal (TMF) tem se mostrado promissor como terapia adjuvante tanto para humanos como para os animais. Assim sendo, o objetivo dessa pesquisa foi investigar os efeitos do TMF na recuperação clínica de gatos adultos com doença hepatobiliar. Para isso foram considerados os seguintes parâmetros: tempo de internamento; resolução do vômito e/ou diarreia; retorno ou melhora do apetite. Foram incluídos no estudo 14 gatos com doença hepatobiliar, todos sem raça definida (SRD), com média de idade de 10 anos, sendo machos e fêmeas presentes na mesma proporção. Os gatos foram distribuídos de forma randomizada em dois grupos: controle (CON, n=7), que recebeu terapia convencional, e outro grupo que recebeu tratamento convencional mais TMF (GTMF, n=7). No GTMF o tempo de internamento em dias foi menor com mediana de 8 dias, em relação ao CON com mediana de 13 dias. Além disso, no GTMF a mediana de retorno de apetite foi de 3 dias, enquanto no CON foi de 13 dias. O TMF também foi associado à melhora de sinais gastrointestinais, como vômito e diarreia, e não apresentou efeitos colaterais detectáveis, demonstrando ser uma técnica segura. Em relação as enzimas hepáticas (ALT, FA) foi possível observar por meio do Friedman uma tendência à maior redução dos valores no grupo TMF (ALT $p = 0.0372$; FA $p = 0.015$). Perante a essas informações, conclui-se que o TMF foi associado a melhor clínica mais rápida de gatos com doença hepatobiliar.

Palavras chave: disbiose; hepatite; colangiohepatite; felinos; transfaunação

CONSULO. A.D. **FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN CATS WITH HEPATOBILIARY DISEASE** 2025 XXp. Dissertation (Master of Science Candidate in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

ABSTRACT

Hepatobiliary diseases are common in cats. Fecal microbiota transplantation (FMT) has shown promise as an adjuvant therapy for both humans and animals. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of FMT on the clinical recovery of adult cats with hepatobiliary disease. The following parameters were considered: length of hospital stay; resolution of vomiting and/or diarrhea; return or improvement of appetite. Fourteen cats with hepatobiliary disease, all mixed breed (SRD), with a mean age of 10 years, with males and females present in equal proportions, were included in the study. The cats were randomly distributed into two groups: control (CON, n=7), which received conventional therapy, and another group that received conventional treatment plus FMT (GTMF, n=7). In GTMF, the length of hospital stay in days was shorter, with a median of 8 days, compared to CON, with a median of 13 days. Furthermore, in GTMF the median time for return of appetite was 3 days, while in CON it was 13 days. FMT was also associated with improvement in gastrointestinal signs, such as vomiting and diarrhea, and did not present detectable side effects, demonstrating that it is a safe technique. Regarding liver enzymes (ALT, FA), it was possible to observe through Friedman a tendency towards greater reduction in values in the FMT group (ALT $p = 0.0372$; FA $p = 0.015$). Given this information, it is concluded that FMT was associated with faster clinical improvement in cats with hepatobiliary disease.

Keywords: dysbiosis; hepatitis; cholangitis; felines; transfaunation

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e distribuições dos gatos nos grupos TMF e CON	28
Tabela 2. Resultados clínicos e parâmetros de hospitalização nos grupos TMF e CON	29
Tabela 3. Análise comparativa das enzimas hepáticas (ALT, FA, GGT) e dos níveis de bilirrubina (total, direta, indireta) nos dias 1, 5 e 10 entre os grupos TMF e CON	29

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Certificação de Aceite do Comitê de Ética no uso de Animais UEL para o projeto 057.2023	41
ANEXO 2 – Acompanhamento Clínico Do Paciente Internado	42
ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisa	43
ANEXO 4 – Normas gerais de submissão para revista Veterinary Science	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO.....	13
2.1	Microbioma intestinal Felino.....	13
2.2	Eixo de interação intestino-fígado	14
2.3	Eubiose e Disbiose	15
2.4	Particularidades Hepatobiliares dos Felinos	17
2.5	Doenças Hepatobiliares nos Felinos e Métodos de Diagnóstico	18
2.6	Tratamento de Doenças Hepatobiliares na Espécie Felina	19
2.7	Transplante de Microbiota Fecal	20
3	JUSTIFICATIVA	21
4	HIPÓTESE.....	22
5	OBJETIVOS	22
5.1	Objetivo Geral	22
5.2	Objetivos Específicos	22
6	ARTIGO CIENTÍFICO -TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM GATOS COM DOENÇA HEPATOBILIAR.....	23
	CONCLUSÕES	35
	REFERÊNCIAS.....	38
	ANEXOS	41

1 INTRODUÇÃO

As doenças hepatobiliares são comuns na medicina felina (NORTON et al., 2016; BAYTON et al., 2018). Em um estudo retrospectivo realizado em hospital-escola, a prevalência de doenças hepáticas em gatos foi de 7,02% (BOLAND et al., 2017; ARGENTA et al., 2020). O tratamento visa reduzir a inflamação hepatobiliar e evitar a progressão das lesões hepatocelulares (LOFTUS et al., 2022), incluindo suporte sintomático, antioxidantes e nutracêuticos hepatoprotetores (NORTON et al., 2016; BEXFIELD et al., 2017; NEGASSE et al., 2021)

Na medicina humana, o transplante de microbiota fecal (TMF) tem sido investigado em doenças hepáticas, podendo assim ser alternativa também para gatos com hepatopatia (BLOOM et al., 2022; BOICEAN et al., 2023; COLLINS et al., 2023; ZHAO et al., 2023). Ao passo que o TMF promove a restauração da homeostase intestinal, e a modulação do eixo intestino-fígado, reduzindo a translocação bacteriana e a inflamação sistêmica. Além disso, o TMF pode influenciar positivamente o metabolismo dos ácidos biliares e a produção de metabólitos bacterianos (BLOOM et al., 2022; BOICEAN et al., 2023; ZHAO et al., 2023).

O TMF é realizado pela transferência de fezes de um doador sadio a um receptor doente, que aumenta a população de microrganismos simbióticos à homeostase, restaurando a eubiose em animais com disbiose, estimulando o sistema entérico, modulando a imunidade e atuando em processos inflamatórios (SUCHODOLSKI, 2011; PEREIRA et al., 2018; WINSTON et al., 2024). O TMF pode apresentar efeitos em outros sistemas além do entérico, como por exemplo renal e nervoso (GARCIA et al., 2021). No entanto, ainda há uma lacuna nas pesquisas direcionadas ao sistema hepatobiliar, especialmente na espécie felina.

A microbiota intestinal participa do metabolismo, e desequilíbrios podem levar à inflamação ou ser consequência dela, e a eubiose pode ser alcançada pela modulação destes. Considerando os eixos de interação entre sistemas o TMF mostra-se uma terapia complementar de baixo-custo com potencial terapêutico (LOMBARDI et al., 2018; PEREIRA et al., 2018). Ainda há poucas pesquisas sobre sua influência no eixo intestino-fígado, e do seu uso na espécie felina. Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do TMF na melhora clínica de gatos com doença hepatobiliar, comparando-o a um grupo controle.

2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

2.1 Microbioma intestinal Felino

A microbiota refere-se a um conjunto dinâmico de microrganismos interagindo de forma estrutural e genética, e o microbioma sendo reconhecido como um órgão metabolicamente ativo que influencia diversas funções do hospedeiro (SUCHODOLSKI, 2011; CLEMENTE et al., 2012). Diferente do que se acreditava antigamente, estudos sugerem que o microbioma intestinal começa a se desenvolver ainda na fase fetal (COLLINS et al., 2023), é composto predominantemente por bactérias, com menor proporção de vírus, protozoários e fungos (SUCHODOLSKI, 2011). Um ecossistema microbiano equilibrado é crucial para a saúde do hospedeiro, proporcionando estímulos ao sistema imunológico, defesa contra enteropatógenos e benefícios nutricionais (CLEMENTE et al., 2012; BLAKE e SUCHODOLSKI, 2016).

Um obstáculo na compreensão das interações hospedeiro-microbiota em gatos é o fato de que a maioria dos estudos avaliando microbiota em doenças gastrointestinais examinou grupos pequenos de animais doentes, muitas vezes sem incluir grupos controle para comparação (SUCHODOLSKI, 2011; CLEMENTE et al., 2012). Somado a isso esse tipo de análise muitas vezes é um desafio pois as comunidades microbianas são influenciadas por variáveis como oscilações diárias dependentes do meio ambiente, da dieta, da saúde do hospedeiro, e fatores genéticos (CLEMENTE et al., 2012; SUCHODOLSKI, 2016).

A microbiota na espécie felina apresenta um perfil populacional distinto com características que também oscilam em função de idade, sexo, dieta e fatores individuais (SUCHODOLSKI, 2016; SUCHODOLSKI, 2022). É difícil a definição do perfil das populações bacterianas, o qual é predominantemente composto por bactérias anaeróbias estritas ou facultativas, muitas das quais são de difícil cultivo (SUCHODOLSKI, 2011; SUCHODOLSKI, 2022). No entanto sua composição varia ao longo do TGI, sendo que a principal espécie bacteriana encontrada no estômago dos gatos é *Helicobacter spp.* (ARAÚJO et al., 2010). Ao longo do TGI, 99% das bactérias que compõem a microbiota intestinal dos gatos pertencem aos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobactériae* *Proteobacteria*, enquanto fungos dos

gêneros *Candida* e *Saccharomyces* também estão presentes (SUCHODOLSKI, 2011; CLEMENTE et al., 2012; SUCHODOLSKI, 2022).

2.2 Eixo de interação intestino-fígado

Uma das principais funções conhecidas do microbioma intestinal em felinos é a digestão e fermentação de nutrientes. As bactérias desempenham um papel fundamental na degradação de fibras e carboidratos complexos, resultando na liberação de ácidos graxos de cadeia curta (SUCHODOLSKI, 2011; PEREIRA et al., 2018). Além disso, a microbiota intestinal contribui para a síntese de vitaminas essenciais, como a vitamina K e algumas do complexo B (CLEMENTE et al., 2012; COLLINS et al., 2023).

A microbiota desempenha funções na modulação da resposta imune, promovendo a tolerância a antígenos alimentares, estimulando a produção de anticorpos e a atividade das células imunológicas (CLEMENTE et al., 2012; XUE et al., 2019). Além disso, atua como barreira física contra a colonização de microrganismos patogênicos, diminuindo o risco de infecções (BLAKE e SUCHODOLSKI, 2016). A composição da microbiota pode influenciar a produção de neurotransmissores, como a serotonina, com potencial impacto em respostas comportamentais (GARCIA et al., 2021).

Pesquisas vêm abordando a interação da microbiota com outros sistemas, em diferentes eixos de atuação (GARCIA et al., 2021). Em seres humanos foi demonstrado que o microbioma desempenha um papel importante na manutenção e na patogenia de várias doenças, como obesidade, diabetes mellitus, dermatopatias, doença de Parkinson, autismo, epilepsia, esteatose hepática e cirrose hepática (CLEMENTE et al., 2012; XUE et al., 2019; BLOOM et al., 2022; COLLINS et al., 2023).

A metabolização de ácidos biliares pela microbiota intestinal desempenha funções na interconexão entre o intestino e o fígado, influenciando a digestão, e também a regulação do metabolismo hepático (COLLINS et al., 2023). Os ácidos biliares, que são sintetizados no fígado a partir do colesterol e excretados na bile, facilitam a emulsificação e absorção de lipídios no intestino delgado. Após essa digestão, uma fração considerável desses compostos é reabsorvida, enquanto o

restante é metabolizado pela microbiota intestinal (HOFMANN 2009; COLLINS et al., 2023).

Desta maneira, a microbiota intestinal participa da conversão dos ácidos biliares primários, como o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico, em ácidos biliares secundários, como o ácido deoxicólico e o ácido litocólico., que envolve reações de desidroxilação e desacetilação, mediadas por bactérias (COLLINS et al., 2023). Os ácidos biliares secundários desempenham funções na absorção de lipídios e também são importantes moduladores da saúde intestinal e metabólica, atuando sobre receptores nucleares, como o FXR (farnesoid X receptor) e o TGR5 (G protein-coupled bile acid receptor 1), que estão envolvidos na regulação do metabolismo da glicose e do colesterol (PILLA e SUCHODOLSKI, 2020; COLLINS et al., 2023).

Ainda não há total compreensão do eixo intestino-fígado. Sugere-se que este eixo seja mediado pela circulação entero-hepática e pela microbiota intestinal, na qual, após a metabolização, os ácidos biliares secundários são absorvidos no intestino e retornam ao fígado pela veia porta, regulando a síntese de novos ácidos biliares e influenciando processos metabólicos, como lipogênese e gluconeogênese (BLOOM et al., 2022; COLLINS et al., 2023). Em situações de desequilíbrio da microbiota, pode ocorrer alteração na metabolização dos ácidos biliares e acumulação de compostos tóxicos, resultando em comprometimento da função hepática e contribuindo para o desenvolvimento de esteatose hepática e a resistência à insulina, por exemplo (SUCHODOLSKI, 2022; COLLINS et al., 2023).

2.3 Eubiose e Disbiose

Eubiose da microbiota compreende o equilíbrio entre bactérias benéficas, prejudiciais e o sistema imunológico (PILLA e SUCHODOLSKI 2021). Em um microambiente de eubiose, bactérias comensais do intestino delgado, conseguem exercer a função de converter carboidratos (CHO) em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), resultando em energia usada pelas células endoteliais, aumentando assim a atividade de células T com atividade anti-inflamatória, contribuindo em diversas funções como a motilidade intestinal (CLEMENTE et al., 2012; BLAKE; SUCHODOLSKI, 2016).

No intestino grosso, por exemplo a conversão de ácidos biliares primários em secundários ocorre a partir do incremento da função imunológica, a indução de GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1), que por sua vez, tem como função principal estimular a secreção de insulina e inibir a secreção de glucagon, inibindo a glicogenólise e a gliconeogênese, além de estimular a lipogênese (CLEMENTE et al., 2012; BLAKE; SUCHODOLSKI, 2016).

Por outro lado, a disbiose ocorre quando há mudanças significativas na composição, diversidade e/ou função da microbiota intestinal. Quando o estado de disbiose se perpetua, a quebra de peptídeos, reabsorção de toxinas no lúmen intestinal e outras funções neste sítio são comprometidas, contribuindo para a manutenção e desdobramento de doenças como obesidade, alergias, distúrbios autoimunes e sobrecarga hepática, incluindo a esteatose (CLEMENTE et al., 2012; PILLA e SUCHODOLSKI, 2021; COLLINS et al., 2023).

A disbiose em animais doentes está associada à redução da produção de peptídeos antimicrobianos, muco protetor e atividade imunológica local, incluindo a ativação de células T. Essas alterações promovem o aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal, facilitando a translocação bacteriana e exacerbando o desequilíbrio entre microbiota comensal e patogênica (CLEMENTE et al., 2012; BLAKE; SUCHODOLSKI, 2016). Essa ativação desencadeia processos inflamatórios locais e sistêmicos, levando à liberação de citocinas e ao estresse oxidativo (BLAKE e SUCHODOLSKI 2016).

Os processos inflamatórios podem contribuir para o desenvolvimento da disbiose, ao mesmo tempo em que a disbiose pode, por sua vez, agravar ou até mesmo desencadear processos inflamatórios, criando um ciclo vicioso (CLEMENTE et al., 2012; BLAKE; SUCHODOLSKI, 2016).

Diversos fatores parecem estar associados ao desencadeamento da disbiose intestinal em gatos, incluindo o uso de antibióticos como metronidazol, clindamicina, amoxicilina e ácido clavulânico (WHITTEMORE et al., 2018; PILLA et al., 2020). Em cães, foi observado que o uso de bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, pode predispor ao desenvolvimento de disbiose e, nos gatos, estudos pilotos sugerem que os efeitos dessas substâncias no microbioma intestinal causem alterações semelhantes (SCHMID et al., 2015).

A obesidade e o diabetes mellitus em felinos também estão correlacionados à disbiose, sendo observadas diferenças nas populações bacterianas desses gatos

(JANECZKO et al., 2008; KIELER et al., 2019). Além disso, é fundamental destacar que, nessa espécie, o estresse desempenha um papel relevante como desencadeador de imunossupressão, o que pode predispor ao desenvolvimento de mecanismos associados à disbiose (BLAKE e SUCHODOLSKI, 2016).

2.4 Particularidades Hepatobiliares dos Felinos

O sistema hepatobiliar dos felinos apresenta peculiaridades anatômicas, histológicas e fisiológicas que o diferenciam de outras espécies. Esse sistema é composto pelo fígado, ductos biliares intra e extra-hepáticos, vesícula biliar e vias biliares associadas, desempenhando funções no metabolismo de nutrientes, detoxificação e produção de bile (REECE, 2014; BARAL, 2015; BARROS & GIARETTA, 2023). Nos felinos, a arquitetura hepática segue um padrão lobular semelhante ao de outras espécies, com lóbulos hepáticos formados por hepatócitos organizados ao redor das veias centrais, entremeados por sinusoides que permitem o fluxo sanguíneo e a troca eficiente de substâncias entre o fígado e a circulação sistêmica (HOFMANN, 2009; GOFF, 2015).

Uma característica distinta dos gatos é a presença de um ducto cístico relativamente longo na vesícula biliar, que se une ao ducto hepático para formar o ducto biliar comum, o qual drena no duodeno proximal próximo ao ducto pancreático principal (BARAL, 2015). Essa disposição anatômica torna os gatos mais suscetíveis a condições patológicas como colangite e colangiohepatite, envolvendo tanto o fígado quanto o pâncreas, devido à proximidade e interdependência anatômica desses sistemas (BOLAND e et al., 2017; BARROS e GIARETTA, 2023).

A bile nos gatos contém concentrações mais elevadas de ácidos biliares conjugados com taurina em comparação com outras espécies, uma característica associada à sua dieta rica em proteínas e à necessidade de absorção eficiente de lipídios (HOFMANN, 2009; DA HORA e HAGIWARA, 2010; GOFF, 2015). A ausência de enzimas conjugadoras de glicina nos gatos faz com que a taurina seja o principal aminoácido conjugador de ácidos biliares, o que os torna mais suscetíveis a deficiências desse aminoácido em casos de dietas inadequadas (HOFMANN, 2009; DA HORA e HAGIWARA, 2010).

O fluxo biliar nos gatos faz o transporte ativo de ácidos biliares nos ductos biliares e canalículos hepáticos, mediado por proteínas transportadoras específicas,

como a bomba de exportação de sais biliares (BSEP). Além disso, a produção e excreção biliar são reguladas por hormônios intestinais, como a colecistocinina (CCK), que promove a contração da vesícula biliar e a liberação de bile no intestino delgado, facilitando a digestão de gorduras (HOFMANN, 2009; REECE, 2014; COLLINS et al., 2023; BARROS & GIARETTA, 2023).

2.5 Doenças Hepatobiliares nos Felinos e Métodos de Diagnóstico

As doenças hepatobiliares que acometem os gatos apresentam diferentes processos patológicos e manifestações clínicas, tais como: como a lipidose hepática, neoplasias hepáticas, complexo de colangiohepatite felina, tríade felina e hepatites infecciosas, como a peritonite infecciosa felina (PIF), toxoplasmose e salmonelose (BOLAND et al., 2017; ARGENTA et al., 2020; BARROS & GIARETTA, 2023; RIKER et al., 2023). Entre as doenças associadas a processos colestáticos e hepatobiliares, destacam-se a colangite não supurativa parasitária, geralmente por *Platynosomum spp.*, além de outras condições, como colangiohepatite infecciosa associada ao FIV, FeLV e trematódeos (OTTE et al., 2017; SILVA et al., 2024).

A história clínica é fundamental para delimitar possibilidades diagnósticas em doenças hepatobiliares felinas. Além disso, deve-se reconhecer condições adjacentes ou concomitantes que influenciam a resposta imunológica e o estado metabólico, correlacionando-as à gravidade das lesões hepatobiliares e à progressão da doença (NEGASSE et al., 2021). Os sinais clínicos são inespecíficos e variáveis, incluindo apatia, perda de peso, anorexia, sialorreia, vômitos, alterações no pelame, caquexia, icterícia, desidratação, fraqueza, incoordenação e convulsões (OTTE et al., 2017; NEGASSE et al., 2021). O diagnóstico dessas condições envolve avaliação clínica e exames complementares. Contudo, em muitos casos, a utilização de ferramentas diagnósticas de referência, como a biópsia, pode ser limitada devido à gravidade clínica do animal ou à recusa de autorização para o procedimento pelo tutor (BOLAND e BEATTY, 2017; MORITZ et al., 2018; MCDEVITT et al., 2024).

A icterícia em gatos é associada a alterações no metabolismo da bilirrubina, incluindo doenças hepáticas, condições hemolíticas ou obstruções biliares (HOFMANN, 2009; BARROS e GIARETTA, 2023; TORRES et al., 2024). A análise das frações de bilirrubina direta e indireta auxilia na localização da causa: elevações predominantes da bilirrubina indireta sugerem hemólise, enquanto aumentos da

fração direta indicam comprometimento hepático ou obstrução biliar (BOLAND e BEATTY, 2017; SILVA et al., 2024).

Elevações das enzimas hepáticas séricas costumam ser os primeiros indícios de doença hepatobiliar em gatos, tais como a alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamil transferase (GGT) (KANNEKO et al., 2008; OTTE et al., 2017). A elevação é classificada como leve quando inferior a 5 vezes o limite superior de referência, moderada entre 5 e 10 vezes, e grave quando excede 10 vezes esse limite (NEGASSE et al., 2021). A alanina aminotransferase (ALT) é uma enzima intracelular encontrada predominantemente nos hepatócitos, embora, também esteja presente em tecidos como coração, rins e músculos esqueléticos. Em gatos, sua meia-vida é de aproximadamente 24 horas, sendo uma enzima altamente sensível em processos colestáticos e na colangiohepatite, com sensibilidade entre 80% e 100% (OTTE et al., 2017; NEGASSE et al., 2021).

A fosfatase alcalina (FA), por sua vez, é uma glicoproteína de membrana presente no fígado e em diversos tecidos, incluindo córtex renal, fígado, placenta, intestinos e ossos. Em gatos, a elevação da FA é menos específica, mas com relevância clínica em casos de lipidose hepática. Nesta espécie, a FA apresenta especificidade elevada (93%) e sensibilidade moderada (50%) (NEGASSE et al., 2021). A gama-glutamil transferase (GGT) é uma enzima de transporte de aminoácidos presente nas membranas celulares de diversos tecidos, incluindo rins, pâncreas, epitélio biliar, hepatócitos, intestino, baço, coração, eritrócitos, pulmões e músculo esquelético. Em gatos, a GGT é uma enzima colestática com maior sensibilidade para processos hepáticos do que em cães (55% em gatos contra 40% em cães) (NEGASSE et al., 2021).

2.6 Tratamento de Doenças Hepatobiliares na Espécie Felina

O manejo de doenças hepatobiliares em gatos requer abordagem multifatorial envolvendo suporte nutricional, terapias farmacológicas, intervenções cirúrgicas e estratégias específicas baseadas na etiologia (BEXFIELD, 2017). O suporte nutricional é essencial no tratamento, recomendando-se dietas altamente digestíveis, com níveis controlados de proteína para promover a função hepática e reduzir o estresse oxidativo (NORTON et al., 2016).

Para felinos com colangite, o tratamento varia de acordo com o tipo de inflamação. Em casos de colangite supurativa, utilizam-se antibióticos de amplo

espectro, enquanto agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores podem ser indicados para colangite não-supurativa (BOLAND & BEATTY, 2017). Exames de imagem e biópsias hepáticas são ferramentas úteis para determinar tipo de lesão e o padrão de lesão, proporcionando escolha adequado do tratamento para as doenças colestáticas em gatos, os quais podem ser indicados para escolha de intervenções cirúrgicas em casos como a obstrução total das vias biliares (MCDEVITT et al., 2016; OTTE et al., 2017; TORRES et al., 2024).

O uso de agentes hepatoprotetores, como S-adenosilmetionina (SAME) e silimarina, são utilizados no manejo de doenças hepatobiliares. O SAME atua reduzindo o estresse oxidativo e protegendo os hepatócitos de lesões inflamatórias e tóxicas, enquanto a silimarina exerce efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, favorecendo a regeneração hepática e estabilização das membranas celulares (BEXFIELD, 2017). O ácido ursodesoxicólico é indicado para melhorar o fluxo biliar e reduzir a toxicidade de sais biliares hidrofóbicos, sendo particularmente útil em casos de colestase e colangite não-supurativa (HOFMANN, 2009; OTTE et al., 2017; BOLAND e BEATTY, 2017). Para infecções bacterianas secundárias, antibióticos como a amoxicilina-clavulanato, são recomendados, preferencialmente baseados em resultados de cultura e antibiograma (NEGASSE et al., 2021).

2.7 Transplante de Microbiota Fecal

O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma abordagem terapêutica baseada na transferência da microbiota intestinal de um doador saudável para um receptor, com objetivo de restaurar a eubiose (SUCHODOLSKI, 2011; BLAKE & SUCHODOLSKI, 2016; PEREIRA et al., 2018; WINSTON et al., 2024). Sua primeira menção terapêutica ocorreu no ano de 1700, quando o médico Ge Hong na China administrava suspensões fecais para tratar pacientes intoxicados e/ou com diarreia grave (STRIPLING e RODRIGUEZ 2018). Contudo somente no ano de 1958 ganhou destaque na medicina ocidental, quando o cirurgião Ben Eiseman e colaboradores publicaram o primeiro relato científico demonstrando o uso do TMF para tratar casos graves de diarreia pseudomembranosa em humanos (EISEMAN et al., 1958).

O TMF vem ganhando destaque como tratamento complementar para o manejo de doenças gastrointestinais, e extra-gastrointestinais (SUCHODOLSKI, 2011; BLAKE e SUCHODOLSKI, 2016; PEREIRA et al., 2018; WINSTON et al., 2024). Em cães, o TMF tem demonstrado benefícios nas enteropatias inflamatórias,

enquanto em gatos, embora ainda escassos, relatos sugerem melhora na qualidade das fezes e no estado clínico geral após o procedimento (PEREIRA et al., 2018; WINSTON et al., 2024).

A execução do TMF exige criteriosa seleção do doador e preparo adequado do material fecal. Os doadores devem ser clinicamente saudáveis, livres de sinais de disbiose e sem histórico recente de uso de antimicrobianos. O material fecal é processado em solução isotônica, como por exemplo cloreto de sódio 0,9%, para garantir a preservação da viabilidade bacteriana e pode ser administrado ao receptor por diferentes vias, como oral, retal ou via endoscópica, dependendo da condição clínica e do objetivo terapêutico (PEREIRA et al., 2018; WINSTON et al., 2024).

Nos gatos, a administração retal tem sido o método mais utilizado para o TMF devido à sua facilidade técnica e eficácia na colonização do microbioma (SUCHODOLSKI, 2011). A recuperação microbiana após o TMF pode ser monitorada por meio de índices de disbiose, utilizando técnicas como qPCR, que permitem avaliar mudanças na composição e diversidade microbiana ao longo do tratamento (CLEMENTE et al., 2012; WINSTON et al., 2024).

Embora, seja considerado seguro, o TMF apresenta algumas contraindicações para pacientes imunossuprimidos ou com barreira intestinal gravemente comprometida. (SUCHODOLSKI, 2011; WINSTON et al., 2024). Avanços tecnológicos, como a liofilização e a encapsulação fecal, têm potencial para tornar o TMF mais acessível e prático na clínica veterinária. No entanto, ainda há necessidade de padronização de protocolos específicos para gatos (BLAKE e SUCHODOLSKI, 2016; WINSTON et al., 2024).

3 JUSTIFICATIVA

As doenças hepatobiliares em felinos apresentam alta prevalência, desafios diagnósticos e terapêuticos, associando-se a taxas moderadas de mortalidade. O transplante de microbiota fecal (TMF) tem demonstrado potencial na modulação do eixo intestino-fígado em humanos, com melhora de resposta clínica, sendo uma abordagem promissora na restauração da eubiose intestinal e modulação de doenças hepatobiliares. No entanto, sua aplicação na medicina veterinária, especialmente em gatos, necessita de estudos, padronização e validação, destacando a necessidade de investigações específicas para essa espécie.

4 HIPÓTESE

O TMF em gatos com doença hepatobiliar ocasionará/na recuperação clínica/resolução da doença de forma mais rápida.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do transplante de microbiota fecal como tratamento complementar na recuperação clínica de gatos com doença hepatobiliar.

5.2 Objetivos Específicos

- Comparar o tempo de hospitalização de gatos tratados e não tratados com o TMF.
- Avaliar parâmetros clínicos: como a resolução de sinais gastrointestinais e o retorno do apetite.
- Avaliar possíveis complicações associadas ao procedimento de TMF durante o período de avaliação.
- Avaliar as enzimas hepáticas em diferentes momentos, nos dias 0, 5 e 10 após o TMF em comparação ao grupo controle.

6 ARTIGO CIENTÍFICO -TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM GATOS COM DOENÇA HEPATOBILIAR

Artigo apresentado nas normas da revista Veterinary Science

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM GATOS COM DOENÇA HEPATOBILIAR

Aline Del Consulo ¹, Lucas Alécio Gomes ²

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil; aline.consulo@gmail.com (A.D. Consulo)

² Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil; lagomes@uel.br (L.A. Gomes)

Resumo simples: Doenças hepatobiliares são frequentes em gatos e podem exigir internação prolongada e cuidados intensivos. Neste estudo, investigamos o potencial do transplante de microbiota fecal (TMF), uma técnica que transfere microrganismos intestinais de um doador saudável para um receptor, como terapia complementar para gatos hospitalizados com essas condições. Quatorze gatos foram divididos em dois grupos: um recebeu o tratamento convencional (controle), enquanto o outro recebeu adicionalmente o TMF. Os gatos que receberam TMF tiveram um tempo de hospitalização reduzido, recuperação mais rápida do apetite e melhora de sintomas como vômitos e diarreia. Além disso, apresentaram sinais de melhora nos exames hepáticos, sem efeitos adversos observados. Estudos com um número maior de pacientes são necessários para confirmar esses resultados e compreender melhor seus mecanismos de ação.

Resumo: As doenças hepatobiliares são frequentes em gatos. O transplante de microbiota fecal (TMF) tem se mostrado promissor como terapia adjuvante tanto para humanos como para os animais. Assim sendo, o objetivo dessa pesquisa foi investigar os efeitos do TMF na recuperação clínica de gatos adultos com doença hepatobiliar. Para isso foram considerados os seguintes parâmetros: tempo de internamento; resolução do vômito e/ou diarreia; retorno ou melhora do apetite. Foram incluídos no estudo 14 gatos com doença hepatobiliar, todos sem raça definida (SRD), com média de idade de 10 anos, sendo machos e fêmeas presentes na mesma proporção. Os gatos foram distribuídos de forma randomizada em dois grupos: controle (CON, n=7), que recebeu terapia convencional, e outro grupo que recebeu tratamento convencional mais TMF (GTMF, n=7). No GTMF o tempo de

internamento em dias foi menor com mediana de 8 dias, em relação ao CON com mediana de 13 dias. Além disso, no GTMF a mediana de retorno de apetite foi de 3 dias, enquanto no CON foi de 13 dias. O TMF também foi associado à melhora de sinais gastrointestinais, como vômito e diarreia, e não apresentou efeitos colaterais detectáveis, demonstrando ser uma técnica segura. Em relação as enzimas hepáticas (ALT, FA) foi possível observar por meio do Friedman uma tendência à maior redução dos valores no grupo TMF (ALT $p = 0.0372$; FA $p = 0.015$). Perante a essas informações, conclui-se que o TMF foi associado a melhor clínica mais rápida de gatos com doença hepatobiliar.

Palavras chave: disbiose; hepatite; colangiohepatite; felinos; transfaunação

INTRODUÇÃO

Doenças hepatobiliares são comuns em gatos, correspondendo a aproximadamente 7,02% dos casos em um estudo retrospectivo que analisou 1.725 pacientes felinos ao longo de quatro anos (NORTON et al 2016; ARGENTA et al., 2020). O diagnóstico dessas condições pode ser desafiador devido às altas taxas de mortalidade e à natureza invasiva da biópsia hepática, que geralmente é recusada pelos tutores (BOLAND et al., 2017; MORITZ et al., 2018; COLLINS et al., 2023). O tratamento convencional objetiva a redução da inflamação hepatobiliar por meio de terapia de suporte e agentes hepatoprotetores (SILVA et al., 2024). No entanto, novas abordagens terapêuticas estão sendo exploradas, como o transplante de microbiota fecal (TMF), que se mostrou promissor na medicina humana como um modulador potencial do eixo intestino-fígado. Apesar de seu crescente interesse, o TMF na medicina veterinária falta protocolos padronizados para seu uso em doenças hepatobiliares felinas (BLOOM et al., 2022; LOFTUS et al., 2022).

A microbiota intestinal promove a proteção contra enteropatógenos, regulação do sistema imunológico e suporte à motilidade gastrointestinal por meio da produção de ácidos graxos de cadeia curta e metabólitos (BOICEAN et al., 2023). O TMF restaura a população microbiana equilibrada, modulando potencialmente as respostas imunológicas e os processos inflamatórios (SUCHODOLSKI, 2016; PEREIRA et al., 2018). Embora estudos tenham investigado os efeitos do TMF em

vários sistemas fisiológicos (GARCIA et al., 2021; SUCHODOLSKI, 2022), nenhuma pesquisa explorou seu impacto via transfaunação retal em gatos com doença hepatobiliar.

O microbioma intestinal é um órgão metabolicamente ativo, seu desequilíbrio pode desencadear inflamação e disbiose, que também podem ocorrer inversamente (PILLA e SUCHODOLSKI 2021). A restauração da eubiose pode ser alcançada por meio de probióticos, prebióticos e TMF, afetando tanto o trato gastrointestinal quanto outros sistemas orgânicos por meio de eixos de interação microbiota-órgão (CLEMENTE et al., 2012). Estudos de TMF em gatos com hepatopatia permanecem escassos, reforçando a necessidade de mais investigação. Assim, este estudo avaliou clinicamente o efeito da TMF como um tratamento adjuvante para gatos com doença hepatobiliar.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (número do protocolo 057.2023). Todos os tutores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Animais: gatos com idade entre 1 e 10 anos, sem restrição quanto a raça e sexo, FIV/FelV-negativos, com doença hepatobiliar foram incluídos.

Delineamento: trata-se de estudo transversal, observacional prospectivo, em que os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos grupo controle (CON), que recebeu tratamento convencional, e o grupo TMF (TMF), que recebeu tratamento convencional junto com TMF. Exames físicos foram realizados diariamente, com monitoramento da temperatura corporal, frequência cardíaca e respiratória, postura, nível de consciência, icterícia, peso corporal, vômitos, diarreia e apetite. O tratamento convencional consistiu em fluidoterapia intravenosa (IV) com soluções poliônicas ou isotônicas (Ringer lactato ou cloreto de sódio a 0,9%), suplementadas com 3 mL de cloreto de potássio a 19,1%, em 500 mL, ajustadas de acordo com o peso corporal e as necessidades de hidratação. A terapia de suporte incluiu antieméticos (ondansetrona 0,5 mg/kg a cada 8 horas IV ou maropitant 1 mg/kg a cada 24 horas IV), protetores gástricos (omeprazol 1 mg/kg a cada 24 horas IV) e antioxidantes nutracêuticos, como S-adenosil-L-metionina (SAME, 20–30 mg/kg a cada 24 horas VO), ácido ursodesoxicólico (10–15 mg/kg a cada 24 horas VO) e/ou silimarina (20–30 mg/kg a cada 24 horas VO). A terapia antibiótica foi prescrita

caso a caso, de acordo com as indicações clínicas. Todos os pacientes receberam o estimulante de apetite mirtazapina (2 mg/kg PO, SID).

Para avaliação de melhora clínica foram considerados os seguintes parâmetros: tempo de internamento; resolução do vômito e/ou diarreia; retorno do apetite. Quanto ao período de hospitalização, considerou-se como curto períodos de internação de até sete dias, e prolongados períodos acima de 7 dias.

Amostras de sangue foram coletadas na admissão e colocadas em tubos de EDTA para realização de hemograma completo (CBC) e testes Idexx® Snap para detecção de FIV e FeLV. Amostras adicionais de sangue heparinizado foram obtidas para análises bioquímicas, incluindo ALT, ALP, GGT, proteínas totais, albumina, glicose, bilirrubina, creatinina e níveis de ureia. Essas avaliações foram repetidas nos dias 5 e 10. Todas as amostras de sangue foram processadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário de Ensino, seguindo técnicas padronizadas. A hematologia foi realizada usando métodos automatizados para contagem e diferenciação de células, conforme descrito por Thrall et al (2012). As análises bioquímicas foram conduzidas usando um Sistema de Química Integrada Dimension® EXL™ 200, avaliando os níveis de ALT, ALP, GGT, proteínas totais, albumina, ureia, creatinina e glicose, seguindo os valores de referência estabelecidos por Kaneko et al. (2008).

Amostras fecais de TMF foram obtidas de um gato doador clinicamente saudável de seis anos de idade. O doador foi selecionado com base em critérios de saúde específicos: dieta comercial, testes negativos de FIV e FeLV, vacinação e vermifugação completa, e nenhuma terapia antibiótica recente ou distúrbios gastrointestinais nos últimos seis meses. Avaliações clínicas e laboratoriais de rotina (hemograma completo, perfil bioquímico e exames de parasitas fecais) foram realizadas durante todo o estudo para garantir a saúde do doador. Fezes frescas foram coletadas diariamente por defecação espontânea, armazenadas em alíquotas de 10 g, administradas frescas ou congeladas a -20 °C. Um único doador foi usado para manter a consistência da microbiota em todos os pacientes transplantados.

O TMF foi realizado diluindo 10 g de fezes do doador em 10 mL de solução salina a 0,9%. A mistura foi aspirada para uma seringa de 20 mL conectada a sonda uretral nº8, que foi administrado via intra retal. Após a administração, o paciente foi posicionado com a pelve elevada a aproximadamente 45° por 2 minutos para facilitar a difusão por gravidade do material transplantado. A primeira aplicação do TMF foi

realizada 6–12 horas após a hospitalização dos pacientes. O TMF foi repetido a cada 48 horas, e foi suspenso em até três procedimentos.

Análise estatística: A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis paramétricas foram analisadas pelo teste t de Student e pelo teste qui-quadrado para comparações entre os grupos CON e TMF. Variáveis não paramétricas foram analisadas usando o teste U de Mann-Whitney nos dias 1, 5 e 10. Mudanças temporais dentro de cada grupo foram avaliadas usando o teste de Friedman, enquanto comparações entre grupos em cada ponto de tempo foram avaliadas usando o teste U de Mann-Whitney. A análise descritiva incluiu médias, desvios-padrão e medianas. A significância estatística foi definida em $p < 0,05$. Todas as análises foram conduzidas usando o software estatístico R® 4.2.2.

RESULTADOS

Foram avaliados 14 gatos com anorexia, icterícia, elevação de uma ou mais enzimas hepatobiliares. Ambos os grupos foram compostos de sete gatos. No grupo controle (CON), 43% (3/7) eram machos e 57% (4/7) eram fêmeas, com idades variando de 1 a 10 anos (média = $8,71 \pm 1,70$; mediana = 10,0). Todos os gatos eram sem raça definida. No grupo tratamento TMF (GTMF), 57% (4/7) eram machos e 43% (3/7) eram fêmeas, com idades variando de 4 a 10 anos (média = 7,43; mediana = 9,0; DP = 2,37), e todos eram sem raça definida (Tabela 1).

Dos gatos avaliados, 57% (8/14) apresentavam doenças hepatobiliares múltiplas. No CON todos os gatos (7/7) apresentaram colangiohepatite e suspeita de lipidose hepática. No GTMF os diagnósticos, incluíram lipidose hepática com 29% (2/7), colangiohepatite 29%; (2/7), lipidose hepática associada a colangiohepatite com 14% (1/7), hepatopatia infecciosa por toxoplasmose, com 14% (1/7) e hepatite tóxica com 14% (1/7). Quanto as comorbidades, no CON houve registro em 43% (3/7) dos casos, e GTMF 57% (4/7) (tabela 1).

O GTMF apresentou mediana de internação de 8 dias, com 14% (1/7) dos animais evoluindo para óbito, e no CON a mediana correspondeu a 13 dias, com 29% (2/7) evoluindo para óbito. Embora, o período de hospitalização tenha sido menor no TMF, a comparação entre os grupos não revelou significância estatística ($p = 0,0866$, teste t de Student) (Tabela 2).

Tabela 1. Características clínicas e distribuições dos gatos nos grupos GTMF e CON

	GFMT (n=7)	CON (n=7)	p value_Fisher	p Value_MW
Sexo	3 machos, 4 fêmeas	4 machos, 3 fêmeas	1.0	N/A
Raças	SRD (7)	SRD (7)	1.0	N/A
Idade (anos)	Mediana (X ⁻ ,SD) 9.0 (7.43, 2.41)	Mediana (X ⁻ ,SD) 10 (8.71, 1.70)	N/A	0.2118
Doenças Hepatobiliares	Hepatite infecciosa (1), Hepatite tóxica (1), Lipidose (2), Colangiohepatite (2), Lipidose hepática e colangiohepatite (1)	Lipidose hepática e colangiohepatite associadas (7)	1.0	N/A
Comorbidades	Mycoplasma haemofelis (3), Linfoma multicêntrico (1)	Mycoplasma haemofelis (3)	N/A	0.119

Nota:Valores para idade são apresentados como Mediana (Média, DP). A significância estatística determinada usando o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. N/A se refere a não aplicável.

Quanto a quantidade necessária de procedimentos de TMF, para recuperação clínica, 14% (1/7) do GTMF, apresentou melhora com apenas dois procedimentos, enquanto os demais necessitaram de três aplicações. Quanto ao período de internamento, no grupo CON, 57% (4/7) permaneceu hospitalizado por mais de 7 dias, e no GTMF 43% (3/7) ficou internado por mais de 7 dias, e todos os óbitos 21% (3/14) ocorreram em hospitalizações prolongadas (> 7 dias).

Os sinais gastrointestinais estavam presentes em 43% (6/14) dos animais. Dentre eles, foram observados vômito em 36% (5/14), e diarreia em 43% (6/14). Em relação ao vômito, 43% (3/7) dos pacientes do CON apresentaram este sinal, em comparação com 29% (2/7) do GTMF. No CON, 14% (1/7) com diarreia e 28% (2/7) com vômito evoluíram para óbito, o que não ocorreu no GTMF. A mediana de tempo para resolução do vômito e diarreia foram menores no GTMF conforme descrito na tabela 2.

Quanto ao retorno do apetite com mediana de 3 dias, e no CON 71% (5/7) apresentaram recuperação do apetite com mediana de 13 dias, A análise estatística não revelou diferença significativa entre os grupos (t-test $p = 0,188$). A necessidade de sonda esofágica para alimentação, foi de 71% (10/14) somando-se os dois grupos, com distribuição de 57% (4/7) do GTMF e de 86% (6/7) do CON (tabela 2).

As medianas dos níveis de alterações bioquímicas nos dias 1, 5 e 10, são descritas na tabela 3, e a análise comparativa para ALT, FA, GGT e bilirrubina entre

os grupos não mostrou diferenças estatísticas significativas ($p > 0,05$, teste de Mann-Whitney).

Tabela 2. Resultados clínicos e parâmetros de hospitalização nos grupos GTMF e CON

	TMF (TMF1, TMF2, ..., TMFn)	CON (CON1, CON2, ..., CONn)	Mediana (X ⁺ ,SD) TMF, CON	p-value (t-test)	Pvalue χ^2
Tempo de Hospitalização (dias)	13, 5, 11, 15, 5, 6, 8	13, 12, 13, 16, 3, 29,17	8.0 (8.5± 3.9) 13 (14.7± 7.7)	0.0867	N/A
Retorno do Apetite (sim/não) / (dias)	Sim(13), Sim(3), Sim(2), Sim(2), Sim(4), Não, Sim(2)	Sim(13), Não, Não, Sim(16), Sim(2), Sim(28), Sim(2)	3.0 (4.0±4.58) 13.0 (10,8± 10.88)	0.188	N/A
Diarreia (sim/não)/ Resolução da Diarreia (dias)	Não, Sim(3), Não, Sim(15), Sim(2), Não, Não	Não, Sim(12), Não, Sim(6), Não, Sim(8), Não	2 (2.0±1,0) 7 (7±1.41)	0,066	N/A
Vômito (sim/não)/ Resolução do Vômito (dias)	Não, Não, Não, Sim(4), Não, , Sim(5), Não	Não, Sim(11), Sim(7), Não, Sim(3), Não, Não	3.0 (3.0±1.0) 7.0 (7.0± 4.0)	0,221	N/A
Uso de Tubo Esofágico	Sim, Sim, Sim, Não, Não, Sim, Não	Sim, Sim, Sim, Não, Sim, Sim, Sim	N/A	N/A	0.0615

Nota: Os valores são apresentados como Mediana (Média, DP) quando aplicável. A significância estatística foi determinada usando o teste t de Student para comparações paramétricas, teste U de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e teste Qui-quadrado para variáveis categóricas. N/A se refere a não aplicavel.

Tabela 3. Análise comparativa das enzimas hepáticas (ALT, FA, GGT) e dos níveis de bilirrubina (total, direta, indireta) nos dias 1, 5 e 10 entre os grupos GTMF e CON

Variável	Média (CON)	SD (CON)	Mediana (CON)	Média (GTMF)	SD (GTMF)	Mediana (GTMF)	Mann-Whitney U	p-value
ALT U/L (D1)	229.71	234.86	143.0	528.14	404.03	550.0	33.5	0.89
ALT U/L(D5)	350.0	328.07	148.0	562.29	655.22	287.0	29.5	0.76
ALT U/L (D10)	187.74	195.06	113.2	282.29	233.4	201.0	33.5	0.89

FA U/L (D1)	379.14	141.83	369.0	804.43	716.26	600.0	32.5	0.86
FA U/L(D5)	301.0	189.78	264.0	568.14	382.97	583.0	35.0	0.92
FA U/L (D10)	184.66	146.96	122.6	258.09	209.75	264.6	27.5	0.67
GGT U/L (D1)	16.1	12.49	10.3	18.57	13.49	15.0	27.0	0.65
GGT U/L (D5)	17.74	14.44	11.0	16.43	12.87	19.0	22.0	0.4
GGT U/L (D10)	17.83	15.3	12.6	12.37	6.32	16.0	22.5	0.42
Bilirrubina Total mg/dL (D1)	6.56	4.69	8.0	7.91	6.61	9.0	26.5	0.63
Bilirrubina Total mg/dL (D5)	6.7	4.83	8.0	7.54	7.05	6.8	24.0	0.5
Bilirrubina Total mg/dL (D10)	9.01	8.0	6.0	6.99	7.08	7.7	18.5	0.24
Bilirrubina Direta mg/dL (D1)	5.24	3.96	7.0	6.14	5.01	6.7	24.0	0.5
Bilirrubina Direta mg/dL (D5)	5.46	4.23	7.0	5.84	5.12	5.8	24.0	0.5
Bilirrubina Direta mg/dL (D10)	6.71	5.93	4.0	5.18	5.35	4.9	18.5	0.24
Bilirrubina Indireta mg/dL (D1)	1.31	1.04	1.4	1.76	1.7	1.4	26.0	0.6
Bilirrubina Indireta mg/dL (D5)	1.24	0.88	1.7	1.6	2.12	0.7	24.5	0.53
Bilirrubina Indireta mg/dL (D10)	2.34	2.12	2.0	1.89	1.85	2.4	23.5	0.47

Nota: A tabela mostra análises comparativas dos níveis de enzimas hepáticas, e de bilirrubinas e suas frações avaliadas nos dias 1, 5 e 10, nos grupos TMF e CON. P valor < 0,05 é considerado significativo. os valores de cada variável no referente dia de teste foram comparados entre os grupos pelo teste de Mann-Whitney

Entretanto, a análise longitudinal dentro do grupo usando o teste de Friedman indicou variações significativas ao longo do tempo para ALT ($p = 0,042$) e ALP ($p = 0,04$), sugerindo uma resposta progressiva no TMF, demonstrado no Teorema 1.

Teorema 1. A análise estatística dos níveis de enzimas hepáticas (ALT, ALP, GGT e bilirrubina) nos dias 1, 5 e 10 foi realizada usando o teste de Friedman para avaliar as diferenças entre os pontos de tempo dentro de cada grupo. O teste de Friedman é calculado usando a seguinte fórmula:

$$\chi^2_F = (12 / (nk(k+1))) * \Sigma(R_j^2) - 3n(k+1)$$

Onde: χ^2_F = estatística do teste de Friedman, n = número de indivíduos (amostras), k = número de condições (grupos), R_j = soma das classificações para cada condição

Prova do Teorema 1: O teste de Friedman foi aplicado para comparar a variação longitudinal nos níveis de enzimas hepáticas dentro de cada grupo. Os resultados do teste são os seguintes: ALT: $\chi^2(2) = 6,45$, $p = 0,0372$, FA: $\chi^2(2) = 7,89$, $p = 0,015$, GGT: $\chi^2(2) = 1,6226$, $p = 0,4443$, Bilirrubina Total: $\chi^2(2) = 1,1698$, $p = 0,059$, Bilirrubina Direta: $\chi^2(2) = 0,04$, $p = 0,9802$, Bilirrubina Indireta: $\chi^2(2) = 1,1628$, $p = 0,5591$. A análise revelou uma variação estatisticamente significativa em ALT e FA ao longo do tempo.

O procedimento TMF foi bem tolerado, sem efeitos adversos registrados. Desconforto mínimo foi observado durante a administração, e nenhuma sedação ou analgesia foi necessária.

DISCUSSÃO

As fêmeas predominaram no grupo controle 57% (4/7), enquanto os machos foram mais frequentes no GTMF 57% (4/7). No grupo GTMF a mediana etária, correspondeu a 9 anos de idade enquanto no grupo CON a mediana foi de 10 anos de idade, contudo, no GTMF o desvio padrão foi maior, de 2.41, enquanto no grupo CON foi de 1.70, indicando que no GTMF houve uma maior variabilidade de idades. Apesar dessas variações, ambos os grupos compartilham características

semelhantes e equilibradas de sexo e idade (MORITZ et al., 2018; CLEMENTE et al., 2012).

Os achados sugerem que, embora gatos de meia-idade a idosos sejam mais frequentes, a distribuição etária varia devido à diversidade das doenças hepatobiliares. Silva et al. (2024) e Center et al. (2022) relatam a colangiohepatite como mais prevalente em gatos mais velhos, enquanto Kuzi et al. (2017) descreve a lipidose hepática em gatos de meia-idade, sugerindo que essa condição também pode acometer animais mais jovens. Isso pode justificar a maior faixa etária observada no GTMF, dado seu caráter multifatorial e a presença de diferentes doenças hepatobiliares. A associação entre lipidose hepática e colangiohepatite foi frequente, o que está em concordância com os achados de Costa et al. (2017), que descrevem a colangiohepatite como um possível fator predisponente para a lipidose hepática. Isso ocorre porque a inflamação e a disfunção biliar podem levar à anorexia, que é um gatilho comum para o desenvolvimento dessa condição (Costa et al., 2017; Kuzi et al., 2017; Silva et al., 2024).

As alterações hepatobiliares frequentemente resultam em anorexia, vômito e diarreia. Neste estudo, todos os animais apresentaram anorexia, enquanto alguns manifestaram apenas vômito, outros apenas diarreia, e alguns exibiram todos esses sinais. Diante dessas alterações, a disbiose intestinal é comum e possivelmente, esteve presente em todos os pacientes. Nesse contexto, o TMF, como terapia complementar, contribuiu para o retorno do apetite e a resolução mais rápida dos sinais gastrointestinais, favorecendo a recuperação clínica e reduzindo o tempo de hospitalização (Suchodolski, 2016; Pereira et al., 2018; Xue et al., 2019; Bloom et al., 2022; Winston et al., 2024). Além disso, a reintrodução de uma microbiota equilibrada por meio da TMF estimula a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, que fortalece a barreira intestinal e auxilia na regulação da homeostase hepatobiliar (Collins et al., 2023).

O diagnóstico de doença hepatobiliar foi baseado em achados clínicos, exames laboratoriais e ultrassonografia, em concordância com Kuzi et al. (2017) e Moritz et al. (2018). Devido ao estado clínico grave da maioria dos animais, não foram realizadas biópsias hepáticas ou citologia, o que levou a um diagnóstico presuntivo nos casos de lipidose hepática (Kuzi et al., 2017; Moritz et al., 2018; Negasee et al., 2021; Suchodolski et al., 2022).

Em humanos, estudos demonstraram que o TMF proporcionou melhora em pacientes com esteatose hepática não alcoólica, e o mesmo foi observado em nosso estudo, uma vez que em média, os animais do grupo TMF demonstraram recuperação clínica mais rápida com diminuição do tempo de hospitalização. Provavelmente, o TMF como terapia complementar, restabeleceu a eubiose, promovendo a redução de substâncias tóxicas produzidas no intestino doente, e contribuiu na interação do eixo intestino-fígado (XUE et al., 2019; BLOOM et al., 2022; ZHAO et al., 2023; BOICEAN, 2023).

Entre os animais que foram a óbito, observou-se a presença de comorbidades não hepatobiliares, especialmente em pacientes imunossuprimidos, como aqueles com micoplasmose e linfoma, que estavam presentes nos casos de evolução desfavorável. Dessa forma, infere-se que o TMF pode não ter tido impacto significativo nessas situações. Além disso, destaca-se que comorbidades podem prolongar a recuperação clínica e influenciar negativamente o tempo de hospitalização, como observado nos animais que evoluíram para óbito, os quais permaneceram internados por um período prolongado (>7 dias) (Collins et al., 2023; Zhao et al., 2023; Silva et al., 2024).

O menor período de hospitalização no GTMF apoia a hipótese do estudo, indicando uma melhor recuperação clínica. Esse efeito pode estar associado à modulação do eixo intestino-fígado promovida pelo TMF, mecanismo previamente descrito em humanos com doença hepática (Clemente et al., 2012; Xue et al., 2019; Zhao et al., 2023).

A recuperação do apetite foi mais rápida e frequente no grupo TMF em comparação ao grupo COM. Isso provavelmente ocorreu devido influência que o TMF exerce sobre a modulação da microbiota intestinal, o qual contribui para a homeostase gastrointestinal e redução da inflamação sistêmica, conforme descrito nos estudos de Pereira et al. (2018) e Winston et al. (2024). No entanto, a variabilidade individual e o tamanho da amostra devem ser considerados, sendo necessários estudos adicionais para confirmar essa tendência e esclarecer os mecanismos envolvidos.

O suporte enteral via sonda esofágica foi necessário na maioria dos gatos, em ambos os grupos, sendo mais frequente no grupo CON. Além disso, dos dez pacientes que precisaram desta intervenção, 90% (9/10), tinha lipidose hepática como diagnóstico primário ou associada à colangiohepatite. Esse achado sugere

que os gatos do grupo CON apresentaram maior dificuldade na retomada da alimentação espontânea, necessitando de intervenção nutricional mais frequentemente, estando de acordo com o descrito por Costa et al., 2017 e Kuzi et al., (2017). Por outro lado, o retorno mais rápido do apetite, influenciado pela melhora da função hepática que o TMF provavelmente proporcionou, reduziu a necessidade de passagem de tubo esofágico em alguns animais do grupo TMF (PEREIRA et al., 2018; WINSTON et al., 2024; XUE et al., 2021; BLOOM et al., 2022).

Embora nosso N tenha sido pequeno, houve uma situação em que um dos animais necessitou apenas de dois procedimentos de TMF, demonstrando resolução dos sinais clínicos e recebendo alta hospitalar em 5 dias, estando de acordo com o estudo de Pereira et al. (2018) que observou recuperações clínicas rápidas após o TMF em alguns pacientes caninos com parvovirose. É importante destacar que este paciente tinha como diagnóstico primário colangiohepatite, com sinais gastrointestinais, como diarreia e anorexia. Após a primeira aplicação de TMF, houve normalização da consistência fecal em 24 horas (PEREIRA et al., 2018; WINSTON et al., 2024). Além disso, o paciente demonstrou retorno do apetite espontâneo no quarto dia de internação, e os valores laboratoriais acompanharam essa evolução clínica, havendo redução também das enzimas hepáticas.

No GTMF, a resolução do vômito e da diarreia ocorreu de forma mais rápida na maioria dos casos. Enquanto um gato do CON com diarreia não apresentou melhora e evoluiu para óbito, todos os gatos do GTMF com diarreia se recuperaram antes da alta. Esse resultado sugere uma possível influência do TMF na modulação da disbiose entérica e na recuperação clínica (Pereira et al., 2018; Xue et al., 2019; Suchodolski et al., 2022). Além disso, enquanto dois pacientes do grupo CON com vômito evoluíram para óbito, todos os do grupo TMF apresentaram resolução desse sintoma antes da alta. A resolução mais eficaz do vômito pode ter reduzido complicações como desidratação e desequilíbrios eletrolíticos (Pereira et al., 2018; Winston et al., 2024), além de minimizar o risco de progressão da doença hepática (Xue et al., 2021; Bloom et al., 2022).

O TMF foi associado à melhora clínica. No entanto, ao comparar os níveis das enzimas hepáticas e bilirrubinas entre os grupos utilizando o teste de Mann-Whitney, não foi observada correlação entre a melhora e o uso do TMF. Por outro lado, no teste de Friedman, houve diferença significativa para os níveis de ALT ($p = 0,0372$) e

FA ($p = 0,015$), sugerindo um efeito positivo do TMF na redução dessas enzimas hepatobiliares nos gatos que receberam o tratamento. Achados semelhantes foram descritos em humanos com esteatose hepática não alcoólica e cirrose hepática (Xue et al., 2019; Bloom et al., 2022).

Embora estudos avaliando a TMF em hepatopatias em cães e gatos sejam escassos, pesquisas mostraram que o transplante de microbiota pode modular respostas inflamatórias e fornecer benefícios gastrointestinais em cães com disbiose intestinal e enteropatias crônicas (PEREIRA et al., 2018; WINSTON et al., 2024). Além disso, evidências sugerem que a microbiota intestinal influencia a função hepática em diferentes espécies, regulando processos inflamatórios e metabólicos por meio do eixo intestino-fígado (XUE et al., 2019; BOICEAN et al., 2023; ZHAO et al., 2023). Assim, a TMF pode desempenhar um papel na homeostase hepática felina, ajudando a reduzir a inflamação e a progressão de lesões hepáticas.

Contudo, o TMF pode ser uma terapia adjuvante eficaz para gatos com doença hepatobiliar, particularmente em ambientes com recursos limitados, oferecendo uma nova abordagem terapêutica com impacto positivo na recuperação clínica, sem efeitos adversos relatados (PEREIRA et al., 2018; GARCIA et al., 2021).

CONCLUSÕES

O TMF foi associado a uma tendência para recuperação clínica mais rápida e tempo de hospitalização reduzido em gatos com doença hepatobiliar. A terapia foi bem tolerada, sem efeitos adversos relatados. Adicionalmente, os gatos que receberam o TMF tiveram menores tempos de resolução de vômito e diarreia, bem como menores tempos de retorno ao apetite.

Contribuições dos autores: Conceitualização, supervisão, redação — rascunho original, L.A.G.; investigação, curadoria de dados, redação — revisão e edição, A.D.C.; todos os autores aprovaram a versão final.

Financiamento: Esta pesquisa foi financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Declaração do Conselho de Ética em Pesquisa: O estudo animal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA-UEL) sob o número de protocolo 057.2023.

Declaração de Disponibilidade de Dados: Os dados brutos que apoiam as conclusões deste artigo serão disponibilizados pelos autores mediante solicitação.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse. O financiador não teve nenhum papel no desenho do estudo, na coleta, análise ou interpretação dos dados, na redação do manuscrito ou na decisão de publicar os resultados.

REFERÊNCIAS.

ARGENTA, Fernando F. et al. Pathological and immunohistochemical aspects of primary hepatobiliary neoplasms in cats. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 40, n. 1, p. 46–54, 2020. DOI: [10.1590/1678-5150-pvb-6071](https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6071).

BAYTON, W. A. et al. Histopathological frequency of feline hepatobiliary disease in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, v. 59, n. 7, p. 404–410, 2018. DOI: [10.1111/jsap.12810](https://doi.org/10.1111/jsap.12810).

BLOOM, Patricia P. et al. Fecal microbiota transplant improves cognition in hepatic encephalopathy and its effect varies by donor and recipient. *Hepatology Communications*, v. 6, n. 8, p. 2079–2089, 2022. DOI: [10.1002/hep4.1950](https://doi.org/10.1002/hep4.1950).

BOICEAN, Adrian et al. Fecal microbiota transplantation in liver cirrhosis. *Biomedicines*, v. 11, n. 11, p. 2930, 2023. DOI: [10.3390/biomedicines11112930](https://doi.org/10.3390/biomedicines11112930).

BOLAND, Lara; BEATTY, Julia. Feline cholangitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 47, n. 3, p. 703–724, 2017. DOI: [10.1016/j.cvsm.2016.11.015](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.015).

CENTER, S. A.; RANDOLPH, J. F.; WARNER, K. L.; FLANDERS, J. A.; HARVEY, H. J. Clinical features, concurrent disorders, and survival time in cats with suppurative cholangitis-cholangiohepatitis syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 260, n. 2, p. 212–227, 15 jan. 2022. DOI: [10.2460/javma.20.10.0555](https://doi.org/10.2460/javma.20.10.0555).

CLEMENTE, Jose C. et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, v. 148, n. 6, p. 1258–1270, 2012. DOI: [10.1016/j.cell.2012.01.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035).

COSTA, Sérgio Passos; LIMA, Lilian Tupinambar dos Reis; ARAÚJO, Estéfane Kelly Dias. et al. Lipidose hepática secundária à colangiohepatite em felino doméstico sem raça definida: relato de caso. *Pubvet*, v. 11, n. 5, 6 maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.22256/PUBVET.V11N5.476-481>.

COLLINS, Stephanie L. et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 4, p. 236–247, 2023. DOI: [10.1038/s41579-022-00805-x](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00805-x).

- 768 GARCÍA-BELENGUER, Sylvia et al. Gut microbiota in canine idiopathic epilepsy:
769 effects of disease and treatment. *Animals*, v. 11, n. 11, p. 3121, 2021. DOI:
770 [10.3390/ani11113121](https://doi.org/10.3390/ani11113121).
- 771 KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic*
772 *Animals*. 6. ed. San Diego: Academic Press, 2008.
- 773 KUZU, S.; SEGEV, G.; KEDAR, S.; YAS, E.; AROCH, I. Prognostic markers in feline
774 hepatic lipidosis: a retrospective study of 71 cats. *Veterinary Record*, v. 181, n. 19, p.
775 512–512, 2017. DOI: [10.1136/vr.104252](https://doi.org/10.1136/vr.104252).
- 776 LOFTUS, John P. et al. Treatment and outcomes of dogs with hepatocutaneous
777 syndrome or hepatocutaneous-associated hepatopathy. *Journal of Veterinary Internal*
778 *Medicine*, v. 36, n. 1, p. 106–115, 2022. DOI: [10.1111/jvim.16323](https://doi.org/10.1111/jvim.16323).
- 779 MORITZ, Anne-Kristin et al. Komplikationen sonographisch gestützter Leberbiopsien
780 bei Hund und Katze. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere*, v. 46, n.
781 1, p. 5–13, 2018. DOI: [10.15654/TPK-170183](https://doi.org/10.15654/TPK-170183).
- 782 NEGASSEE, Kassahun A. Hepatic diseases in canine and feline: a review. *Veterinary*
783 *Medicine – Open Journal*, v. 6, n. 1, p. 22–31, 4 set. 2021. Disponível em:
784 <https://doi.org/10.17140/VMOJ-6-155>. (NEGASSE et al., 2021)
- 785 NORTON, Rebecca D. et al. Nutritional considerations for dogs and cats with liver
786 disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 52, n. 1, p. 1–7,
787 2016. DOI: [10.5326/JAAHA-MS-6292R2](https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6292R2).
- 788 OTTE, Corma Ma; PENNING, Louis C.; ROTHUIZEN, Jan. Feline biliary tree and
789 gallbladder disease: aetiology, diagnosis and treatment. *Journal of Feline Medicine*
790 *and Surgery*, v. 19, n. 5, p. 514–528, 2017. DOI: [10.1177/1098612X17706465](https://doi.org/10.1177/1098612X17706465).
- 791 PEREIRA, Giorgio Q. et al. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine
792 parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 32, n. 2, p. 707–711,
793 2018. DOI: [10.1111/jvim.15072](https://doi.org/10.1111/jvim.15072).
- 794 PILLA, Rachel; SUCHODOLSKI, Jan S. The gut microbiome of dogs and cats, and
795 the influence of diet. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.
796 51, n. 3, p. 605–621, 2021. DOI: [10.1016/j.cvsm.2021.01.002](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.002).
- 797 SILVA, Ana C. R. et al. Jaundice in cats: causes and post-mortem findings in 44
798 cases. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 44, p. e07454, 2024. DOI: [10.1590/1678-5150-pvb-7454](https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-7454).
- 800 SUCHODOLSKI, Jan S. Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than
801 we thought. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 41, n. 2, p.
802 261–272, 2011. DOI: [10.1016/j.cvsm.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.12.006).
- 803 SUCHODOLSKI, Jan S. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs
804 and cats. *The Veterinary Journal*, v. 215, p. 30–37, 2016. DOI:
805 [10.1016/j.tvjl.2016.04.011](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.04.011).

SUCHODOLSKI, Jan S. Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 50, n. S1, p. 6–17, 2022. DOI: [10.1111/vcp.13031](https://doi.org/10.1111/vcp.13031).

THALL, M. A.; WEISER, G.; ALISSON, R. W.; CAMPBELL, T. W. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Ames, IA: Wiley-Blackwell, 2012.

WINSTON, J. A.; SUCHODOLSKI, J. S.; GASCHEN, F.; BUSCH, K.; MARSILIO, S.; COSTA, M. C.; CHAITMAN, J.; et al. Clinical guidelines for fecal microbiota transplantation in companion animals. *Advances in Small Animal Care*, v. 5, n. 1, p. 79–107, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yasa.2024.06.006>.

XUE, L.-F. et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine*, v. 4, n. 1, p. 12–18, 2019. DOI: [10.14218/ERHM.2018.00025](https://doi.org/10.14218/ERHM.2018.00025).

ZHAO, Yuanyuan et al. Research progress of fecal microbiota transplantation in liver diseases. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 4, p. 1683, 2023. DOI: [10.3390/jcm12041683](https://doi.org/10.3390/jcm12041683).

7 CONCLUSÕES

A análise descritiva dos dados referente ao TMF demonstrou que a técnica é segura para aplicação na espécie felina, nos casos de doença hepatocelular. O procedimento contribuiu para menores tempos de hospitalização, retorno ao apetite mais rápido, bem como melhores índices de resolução para sinais clínicos como vômito e diarreia, além de uma redução no tempo de internação. Também foi observado um menor número de óbitos no grupo tratado.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, I. C.; MOTA, S. B.; DE AQUINO, M. H.; FERREIRA, A. M. Helicobacter species detection and histopathological changes in stray cats from Niterói, Brazil. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 12, n. 6, p. 509-511, 2010. DOI: [10.1016/j.jfms.2010.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.01.008).

ARGENTA, F.; DE MELLO, L. S.; CAPRIOLI, R. A.; PAVARINI, S. P.; DRIEMEIER, D.; SONNE, L. Pathological and immunohistochemical aspects of primary hepatobiliary neoplasms in cats. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 40, p. 46-54, 2020. DOI: [10.1590/1678-5150-pvb-6071](https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6071).

BACKHED, F.; LEY, R. E.; SONNENBURG, J. L.; PETERSON, D. A.; GORDON, J. I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, v. 307, n. 5717, p. 1915-1920, 2005. DOI: [10.1126/science.1104816](https://doi.org/10.1126/science.1104816).

- 842 BARAL, R. M. Medicina interna de felinos: sistema digestivo, fígado e cavidade
843 abdominal. In: LITTLE, S. E. *O gato: medicina interna*. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p.
844 619-789.
- 845 BARROS, C. S. L.; GIARETTA, P. R. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. In:
846 SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. (Eds.). *Patologia Veterinária*. 3. ed. Rio de Janeiro:
847 Roca, 2023. p. 221-307.
- 848 BAYTON, W. A.; WESTGARTH, C.; SCASE, T.; PRICE, D. J.; BEXFIELD, N. H.
849 Histopathological frequency of feline hepatobiliary disease in the UK. *Journal of*
850 *Small Animal Practice*, v. 59, n. 7, p. 404-410, 2018. DOI: [10.1111/jsap.12810](https://doi.org/10.1111/jsap.12810).
- 851 BEXFIELD, N. Canine idiopathic chronic hepatitis. *Veterinary Clinics of North*
852 *America: Small Animal Practice*, v. 47, n. 3, p. 645-663, 2017. DOI:
853 [10.1016/j.cvsm.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.012).
- 854 BLAKE, A. B.; SUCHODOLSKI, J. S. Importance of gut microbiota for the health and
855 disease of dogs and cats. *Animal Frontiers*, v. 6, n. 3, p. 37-42, 2016. DOI:
856 [10.2527/af.2016-0032](https://doi.org/10.2527/af.2016-0032).
- 857 BLOOM, P. P.; DONLAN, J.; TORRES SOTO, M.; DAIDONE, M.; HOHMANN, E.;
858 CHUNG, R. T. Fecal microbiota transplant improves cognition in hepatic
859 encephalopathy and its effect varies by donor and recipient. *Hepatology*
860 *Communications*, v. 6, p. 2079-2089, 2022. DOI: [10.1002/hep4.1950](https://doi.org/10.1002/hep4.1950).
- 861 BOICEAN, A.; BIRLUTIU, V.; ICHIM, C.; BRUSNIC, O.; ONIȘOR, D. M. Fecal
862 microbiota transplantation in liver cirrhosis. *Biomedicines*, v. 11, n. 11, p. 2930, 2023.
863 DOI: [10.3390/biomedicines11112930](https://doi.org/10.3390/biomedicines11112930).
- 864 BOLAND, L.; BEATTY, J. Feline cholangitis. *Veterinary Clinics of North America:*
865 *Small Animal Practice*, v. 47, n. 3, p. 703-724, 2017. DOI:
866 [10.1016/j.cvsm.2016.11.015](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.015).
- 867 CLEMENTE, J. C.; URSELL, L. K.; PARFREY, L. W.; KNIGHT, R. The impact of the
868 gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, v. 148, n. 6, p. 1258-1270,
869 2012. DOI: [10.1016/j.cell.2012.01.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035).
- 870 COLLINS, S. L.; STINE, J. G.; BISANZ, J. E.; et al. Bile acids and the gut microbiota:
871 metabolic interactions and impacts on disease. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21,
872 p. 236-247, 2023. DOI: [10.1038/s41579-022-00805-x](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00805-x).
- 873 DA HORA, A. S.; HAGIWARA, M. K. A importância dos aminoácidos na nutrição dos
874 gatos domésticos. *Clínica Veterinária (São Paulo)*, v. 15, p. 30-42, 2010.
- 875 DE CARLI, G. A. *Parasitologia Clínica: seleção de métodos e técnicas de laboratório*.
876 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001.
- 877 GARCÍA-BELENQUER, S.; GRASA, L.; VALERO, O.; PALACIO, J.; LUÑO, I.;
878 ROSADO, B. Gut microbiota in canine idiopathic epilepsy: effects of disease and
879 treatment. *Animals*, v. 11, n. 11, p. 3121, 2021. DOI: [10.3390/ani11113121](https://doi.org/10.3390/ani11113121).

- GOFF, J. P. Secretory activities of the gastrointestinal tract. In: REECE, W. O. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2015. Cap. 7, p. 479-578.
- HENRIKSEN, S. A.; POLENZ, H. A modification of the Ziehl-Neelsen method for staining of cryptosporidia. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v. 22, p. 594–596, 1981.
- HOFMANN, A. F. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, v. 14, n. 7, p. 2584-2598, 2009. DOI: 10.2741/3399.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6. ed. San Diego: Academic Press, 2008.
- NEGASEE, Kassahun A. Hepatic diseases in canine and feline: a review. *Veterinary Medicine – Open Journal*, v. 6, n. 1, p. 22–31, 4 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.17140/VMOJ-6-155>.
- WINSTON, J. A.; SUCHODOLSKI, J. S.; GASCHEN, F.; BUSCH, K.; MARSILIO, S.; COSTA, M. C.; CHAITMAN, J.; et al. Clinical guidelines for fecal microbiota transplantation in companion animals. *Advances in Small Animal Care*, v. 5, n. 1, p. 79–107, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yasa.2024.06.006>
- XUE, L.-F. et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine*, v. 4, n. 1, p. 12–18, 2019. DOI: [10.14218/ERHM.2018.00025](https://doi.org/10.14218/ERHM.2018.00025).
- ZHAO, Y.; GONG, C.; XU, J.; et al. Research progress of fecal microbiota transplantation in liver diseases. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 4, p. 1683, 2023. DOI: [10.3390/jcm12041683](https://doi.org/10.3390/jcm12041683).

ANEXOS

ANEXO 1 – Certificação de Aceite do Comitê de Ética no uso de Animais UEL para o projeto 057.2023



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 127/2023

Londrina, 19 de outubro de 2023.

Prezado(a) professor(a),

Certificamos que o projeto intitulado: **“Transplante de microbiota fecal em gatos com doença hepatobiliar”** protocolo CEUA nº **057.2023** sob a responsabilidade de **Lucas Alécio Gomes** que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL) no dia **19/10/2023**.

Este projeto tem por objetivo geral avaliar o uso de transplante de microbiota fecal em gatos com doenças hepatobiliares. Os objetivos específicos são: 1. Pesquisar se o tratamento com associação do transplante de microbiota fecal será superior ao tratamento convencional; 2. Pesquisar qual a correlação entre a microbiota fecal e a função hepática em gatos 3. Pesquisar o uso de transplante de microbiota fecal para afecções com e sem quadros gastrointestinais na medicina felina. **Grau de invasividade: GII.**

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa científica
Vigência da autorização	19/10/2023 a 01/10/2024
Espécie/ linhagem/ raça	Gato
Nº de animais	30
Peso/ Idade	7 a 10 meses / mínimo 2 kg
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Casos clínicos atendidos no Setor de Clínica Médica de Animais de Companhia, da Divisão de Animais de Companhia do HV-UEL.
Amostras a serem coletadas	Sangue

Cumpra-se orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UEL anteriormente à execução das modificações.

Em cumprimento às exigências do CONCEA, em até 30 dias da finalização do projeto de pesquisa ou extensão envolvendo o uso de animais (verificar período de vigência expresso neste ofício), é necessário encaminhar relatório da descrição de uso de animais para ceua@uel.br, conforme modelo disponível no site da CEUA: <http://www.uel.br/comites/ceua/pages/relatorio-de-projetos.php>.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários. Sem mais para o momento, subscrevo-me, cordialmente,

Profª Drª **Patricia Chimini Perandini**
Coordenadora da CEUA/UEL

ANEXO 2 – Formulário de caracterização dos pacientes e avaliação clínica inicial

NOME: _____ RG/HV: _____
 IDADE: _____ SEXO: _____
 TIPO DE ALIMENTAÇÃO HABITUAL: _____
 HOUVE MUDANÇA NA DIETA RECENTEMENTE? QUAL O TIPO DE ALIMENTO?

 EVOLUÇÃO DO QUADRO EM DIAS: ____
☐ APETITE
☐ ANOREXIA
 CLASSIFICAÇÃO DA ICTERICIA
☐ INAPARENTE ☐ LEVE ☐ MODERADA ☐ GRAVE
 ESQUEMA DE VACINAÇÃO: ☐ ATUALIZADO ☐ DESATUALIZADO
 ADMINISTRAÇÃO DE VERMICIDA: ☐ ATUALIZADA ☐ DESATUALIZADA
 ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE: ☐ ALERTA ☐ DEPRIMIDO ☐ ESTUPOR ☐ CHOQUE
 GRAU DE DESIDRATAÇÃO: ☐ LEVE ☐ MODERADA ☐ SEVERA

ANEXO 2 – Acompanhamento Clínico Do Paciente Internado

PACIENTE: RG/HV: _____ PROPRIETÁRIO: _____

1º DIA:	5º DIA:	10º DIA:
FC:	FC:	FC:
FR:	FR:	FR:
TPC:	TPC:	TPC:
TPT:	TPT:	TPT:
MUCOSAS:	MUCOSAS:	MUCOSAS:
HIDRAT.:	HIDRAT.:	HIDRAT.:
VÔMITOS:	VÔMITOS:	VÔMITOS:
FEZES:	FEZES:	FEZES:
APETITE:	APETITE:	APETITE:

ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Termo de consentimento deverá ser elaborado em 2 (duas) vias, assinadas antes da realização dos procedimentos experimentais, ficando uma com o proprietário e outra com o pesquisador responsável/professor que deverá guardá-la por, pelo menos, 5 (cinco) anos.

Eu _____, RG: _____, responsável pelo(s) _____ (espécie animal) _____, autorizo a participação no projeto de pesquisa de Mestrado intitulado (a): Transplante de microbiota fecal em gatos com doença hepatobiliar, sob coordenação do pesquisador da Universidade Estadual de Londrina que assina abaixo.

Fui esclarecido sobre os objetivos do projeto, que são:

1. Avaliar se o tratamento adjuvante com TMF irá proporcionar recuperação clínica mais rápida em gatos com doença hepatobiliar;
2. Pesquisar se o tratamento com TMF irá causar recuperação mais rápida na saúde do animal;
3. Pesquisar se o TMF irá diminuir o período em que seu animal ficará internado;
4. Avaliar se a taxa de mortalidade de gatos que tem doença no fígado será menor com a utilização deste tratamento.

Na avaliação clínica de cães e gatos com doença no fígado, serão realizados

exames de sangue de rotina (normalmente solicitados pelo médico veterinário). Ressalta-se que somente serão realizados se houver a sua autorização.

Tenho conhecimento de que os resultados obtidos serão divulgados exclusiva e anonimamente em publicações científicas; e de que tenho o direito e a liberdade de suspender essa autorização a qualquer momento que julgue necessário. Caso necessite de maiores esclarecimentos, poderei entrar em contato com o pesquisador responsável, conforme contato abaixo, ou com a Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina, situada junto ao prédio do Laboratório Escola de Pós-graduação - LABESC, sala 13, no Campus Universitário, telefone 3371-5454, e-mail: ceua@uel.br.

_____ (local), ____ (dia) de _____ (mês) de _____ (ano).

Assinatura do responsável pelos animais
Telefone:

Prof (a). Dr. Lucas Alécio Gomes
Coordenador do projeto e orientador
CCA/DCV
Universidade Estadual de Londrina - UEL
Telefone: (43) 3371-4559

ANEXO 4 – Normas gerais de submissão para revista Veterinary Science

A *Veterinary Sciences* é uma revista de acesso aberto que publica artigos científicos originais, revisões e comunicações sobre temas relacionados à medicina veterinária. A seguir, são destacados os principais critérios para submissão de manuscritos.

1. Estrutura do Manuscrito

O artigo deve ser organizado seguindo a estrutura padrão:

Título: Deve ser conciso e informativo. **Autores e Afiliações:** Nome completo dos autores, instituições e e-mails. O autor correspondente deve ser indicado. **Resumo**
Simple: Máximo de 200 palavras, escrito para um público leigo, sem termos técnicos. É obrigatório. **Palavras-chave:** De 3 a 10 termos específicos do estudo.
Introdução: Deve contextualizar o estudo, revisando a literatura relevante e destacando a importância da pesquisa. **Materiais e Métodos:** Deve conter informações detalhadas suficientes para permitir a replicação do estudo. Estudos com animais devem apresentar a aprovação do Comitê de Ética. **Resultados:** Deve apresentar os achados de forma clara e objetiva. **Discussão:** Deve interpretar os resultados à luz da literatura existente e das hipóteses do estudo. **Conclusões:** Opcional, mas recomendada para artigos com discussões extensas. **Referências:** Devem seguir a ordem de citação no texto e incluir DOI, quando disponível.

2. Diretrizes para Figuras, Tabelas e Equações; Figuras e tabelas devem ser numeradas sequencialmente e referenciadas no texto (ex.: "Figura 1"); As tabelas devem ser autoexplicativas e conter legendas; Equações devem ser numeradas e formatadas corretamente no corpo do texto.

3. Aspectos Éticos: Estudos envolvendo animais devem indicar o comitê de ética responsável e o número de aprovação.

4. Disponibilidade de Dados: Dados e materiais usados na pesquisa devem ser disponibilizados publicamente ou mediante solicitação.

5. Conflito de Interesses e Financiamento: Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse e fontes de financiamento do estudo.

6. Processo de Revisão e Publicação: O artigo passará por revisão por pares antes da decisão editorial. Após aceitação, será publicado sob a licença Creative Commons (CC BY 4.0).