COLÉGIO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO ANIMAL

XVIII Congresso CBNA PET

Formulação para a saúde intestinal

Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes
Docente do Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP
marciadeosg@usp.br

1

Panorama

- Funções e estruturas intestinais
- O ecossistema intestinal
- Saúde intestinal
  - Definições
  - Fatores que interferem
  - Promotores de saúde intestinal
- Considerações finais

2

Funções e estruturas intestinais

3

Como esse sistema altera a homeostase?

TGI contem tecidos
metabolicamente muito ativos

Pâncreas	Intestino	Estômago
< 6 % do PC		20% gasto E

(Laflamme, 2008)

4

Como esse sistema altera a homeostase?

– Mucosa intestinal possui elevada taxa de multiplicação e renovação celular

– A cada 3 dias ocorre a renovação das células do intestinais

≈ 50% das proteínas ingeridas

≈ 90% do aspartato, glutamato e glutamina

5

Como esse sistema altera a homeostase?

Obtém a maior parte de sua nutrição do lúmen intestinal e outra parte pelo fluxo sanguíneo

50 e 70% NE de enterócitos e colonócitos

6

As funções do intestino

- Extrair
- Liberar
- Regular
- Proteger

Importante função na proteção orgânica

7

As funções do intestino

- Proteção
  - Digestão

Uso dos nutrientes obtidos no processo digestivo para produção de células e substância de defesa

8

As funções do intestino

Proteção

– Digestão

– Barreira física

Importante separação entre meio externo e interno

9

As funções do intestino

Proteção

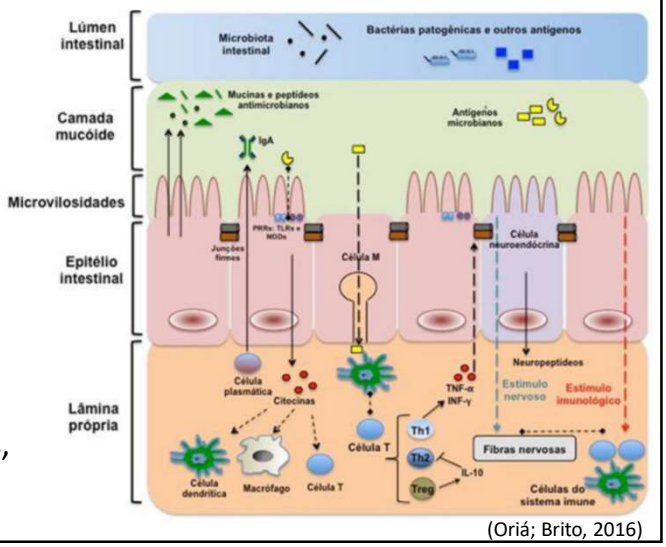
Componentes da barreira física

Extra celulares:

- pH, secreções pancreáticas e biliares e enzimas
- Camada de mucinas
- Peristaltismo e secreção de água

Celulares

- CTIs – enterócitos, células caliciformes, Paneth e enteroendócrinas



(Oriá; Brito, 2016)

10

As funções do intestino

Proteção

– Digestão

– Barreira física

– Tecido linfoide associado ao intestino (TLAI / GALT)

"termo coletivo para todo o tecido linfóide, nódulos, placas de Peyer e linfócitos individuais encontrados nas paredes intestinais"

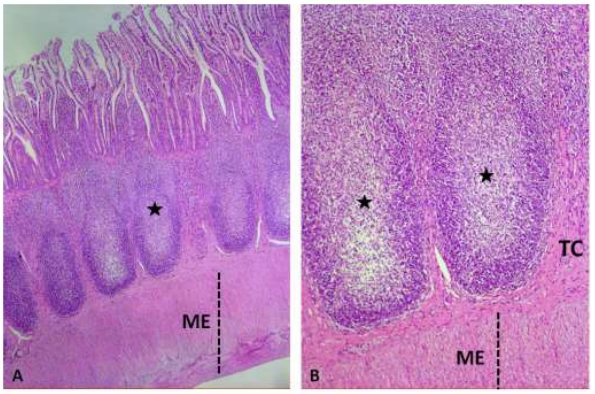


Figura 12.24 – Placa de Peyer no íleo. **A.** Nódulos linfoides (asterisco) na submucosa. Coloração HE. Aumento X100. **B.** Detalhe dos nódulos linfoides imersos no tecido conjuntivo (TC) da túnica submucosa. Notar centro germinativo (asteriscos), um local de proliferação de linfócitos B. ME= túnica muscular externa. Coloração HE. Aumento X400.

(Oriá; Brito, 2016)

11

As funções do intestino

Proteção

"termo coletivo para todo o tecido linfóide, nódulos, placas de Peyer e linfócitos individuais encontrados nas paredes intestinais"

25% mucosa e submucosa

~ 80% células produtoras de Ig

60% da produção de Ig é intestinal

(Swanson; Fahey, 2007)

Intestino Delgado
- Placas de peyer
- Lâmina propria
- Epitélio

Cólon
- Agregados linfóides
- Lâmina propria

12

As funções do intestino

Proteção

– Digestão

– Barreira física

– Tecido linfoide associado ao intestino

– Microbiota intestinal

13

As funções do intestino

Proteção

– Microbiota

"conjunto de todos os microrganismos vivos que habitam um sistema"

Microbiota



Microbioma

14

Microbiota intestinal

- Ecossistema complexo e diversificado

- Considera diversos domínios
  - Bacteria
  - Arquea
  - Fungos
  - Vírus

Variação individual
e entre indivíduos

15

As funções do intestino

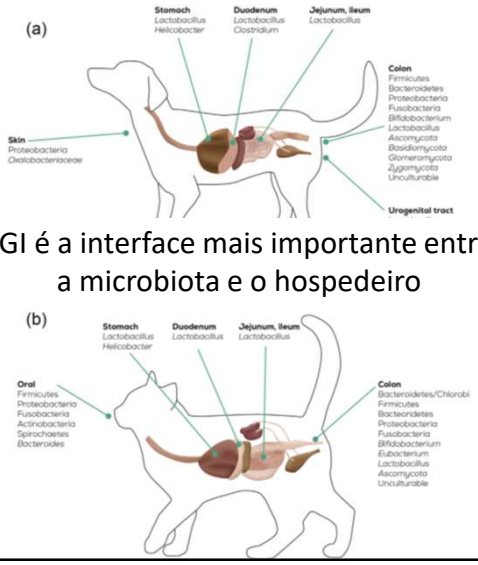
Microbiota de cães e gatos

– Trato gastrintestinal

– Cavidade oral

– Trato urinário e genital

– Epiderme



TGI é a interface mais importante entre a microbiota e o hospedeiro

(Grzeskowiak et al., 2015)

16

Microbiota intestinal

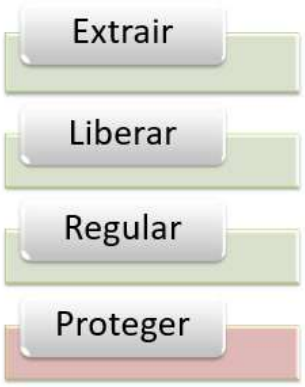
Benefícios do microbioma GI

- Ajuda no processo digestivo
  - Fermentação de fibras dietéticas
- Fornece nutrientes para enterócitos e colonócitos
- Impede fixação de patógenos
- Melhora integridade da barreira
- Estimula o desenvolvimento do sistema imunológico

17

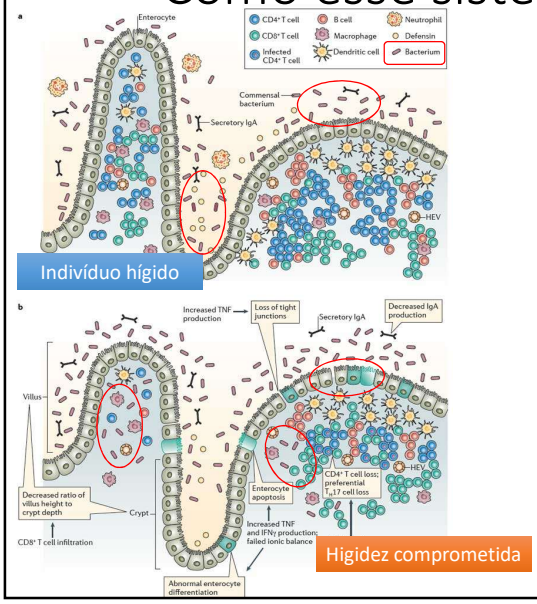
Como esse sistema altera a homeostase?

Qualquer fator que cause interferência no desempenho dessas funções pode levar à um reflexo negativo ou prejuízo sistêmico



18

Como esse sistema altera a homeostase?



Doença
Desnutrição

↓

Atrofia TLAI
e mucosa

↓

Falha da barreira

↓

Bacteremia e
endotoxemia

(Sandler; Douek, 2012 - Nature Reviews | Microbiology)

19

Como esse sistema altera a homeostase?

Enterotoxicidade induzida por metotrexato em gatos (Duodeno, 72h)

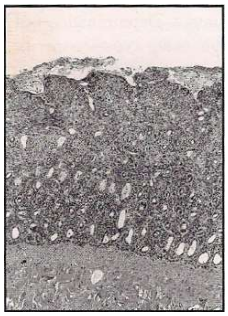


Figura 1. Dieta semipurificada a base de caseína

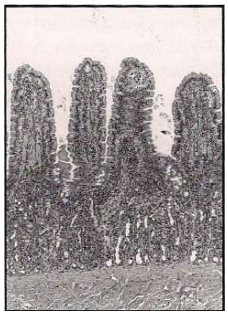


Figura 2. Dieta semipurificada a base de proteína de soja

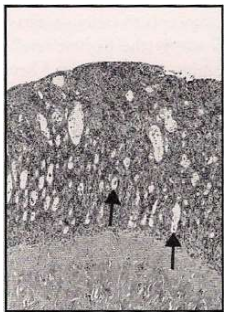


Figura 3. Dieta semipurificada a base de aa purificados

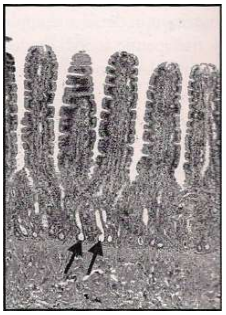


Figura 4. Dieta comercial com proteína intacta

(Marks et al., 1997)

20

Como esse sistema altera a homeostase?

Enterotoxicidade induzida por metotrexato em gatos (Duodeno, 72h)

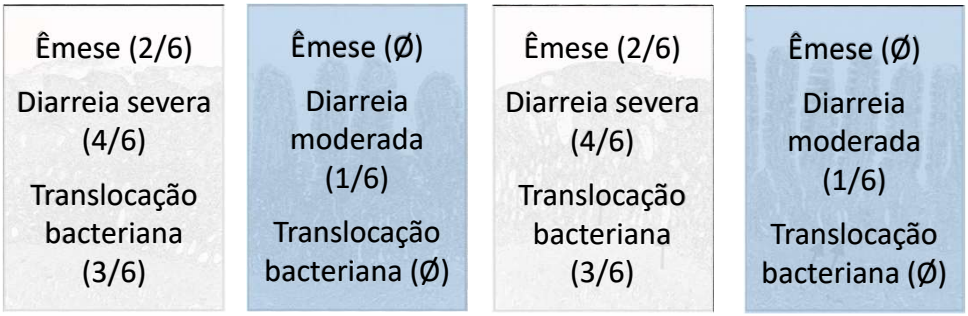


Figura 1. Dieta semipurificada a base de caseína

Figura 2. Dieta semipurificada a base de proteína de soja

Figura 3. Dieta semipurificada a base de aa purificados

Figura 4. Dieta comercial com proteína intacta

(Marks et al., 1997)

21

Ecossistema intestinal

22

Microbiota intestinal

- Colonização

Hipótese aceita: TGI estéril quando in útero e colonização se inicia ao nascimento e é modulado pelas primeiras experiências alimentares e ambientais.

Transferência vertical *in utero* em humanos e ratos

(Rautava et al., 2012; Jiménez et al., 2005)

Transiente

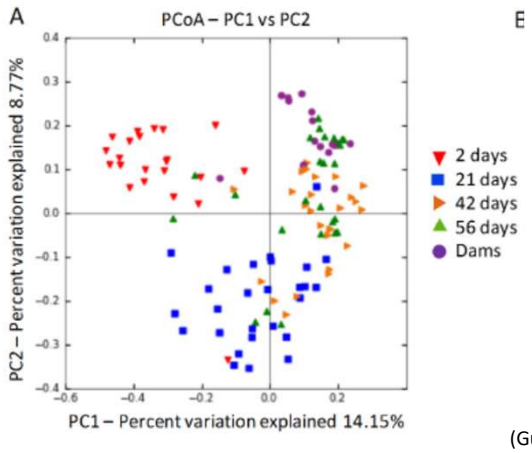
Permanente

(Palmer et al., 2007)

23

Microbiota intestinal

- Desenvolvimento





(Guard et al., 2017)

24

Composição da microbiota intestinal

- A contagem bacteriana e a diversidade aumentam ao longo do TGI e podem variar entre o lúmen intestinal e a mucosa

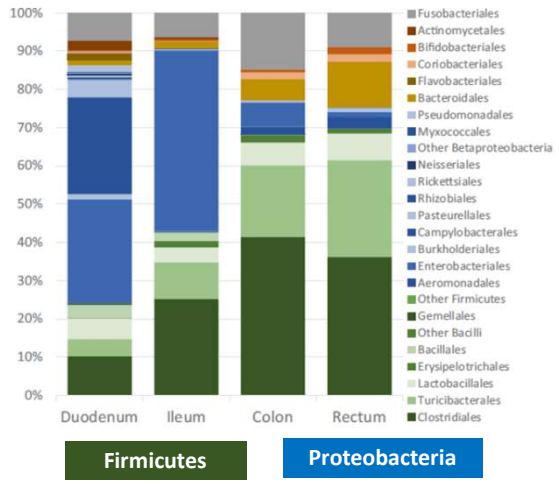
Estômago: 10^4 a 10^5 UFC/g

Intestino delgado: 10^5 a 10^7 UFC/g

Colon: 10^9 a 10^{11} UFC/g

Fezes: 10^9 a 10^{14} UFC/g

- As contagens bacterianas variam entre o estado alimentado e o de jejum



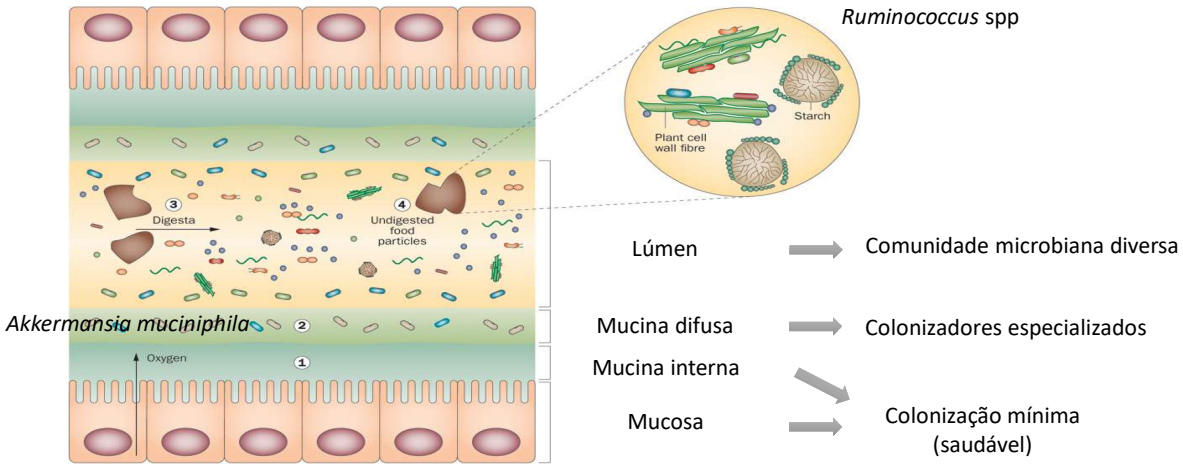
(Honneffer et al., 2017)

(Mentula et al., 2005; Suchodolski et al. 2005; Garcia-Mazcorro et al., 2012; Hooda et al., 2012)

25

Microbiota intestinal

- Colonização



(Flint et al., 2012)

26

Microbiota intestinal

Útil ou benéfica	**Nociva ou patogênica**
Lactobacillus e *Bifidobacterium*	*Escherichia coli, Clostridium, Staphylocuccus, Pseudomonas, Blastomyces...*
Auxiliam a digestão e absorção de nutrientes, produzem vitaminas e diminuem a proliferação de patógenos	Produção de metabólitos tóxicos que causam inflamação da mucosa intestinal e favorecem o desenvolvimento de enfermidades

27

Microbiota intestinal

SIMBIOSE X ANTAGONISMO

Nutrindo-se dos componentes de alimentos não digeridos e das secreções do trato gastrintestinal

28

Microbiota intestinal

Substratos que chegam ao intestino favorecem microrganismos específicos e a proporção dos produtos finais (de fermentação)

PROTEÍNA

Sulfeto de hidrogênio
Amônia
AGCR
Aminas biogênicas
Fenóis e Indois

↓

Odor ruim
Associação com doenças TGI

CARBOIDRATOS

Acetato
Propionato
Butirato
Lactato
CO_2 H_2 e CH_4

↓

Redução pH no colon
Fonte E

29

Microbiota intestinal

Carboidratos

(*fibras fermentáveis, amido resistente, açúcares não absorvidos, MOS, FOS, estaquiose, etc)*

Acetato
Propionato
Butirato

- diminui pH do colón e inibe o crescimento de patógenos
- estimula absorção de água e Na e síntese de colesterol
- fornece energia para os colonócitos
- estimula motilidade intestinal
- reduz o stress oxidativo
- ação anti-inflamatória
- promove saciedade

(Topping; Clifton, 2001; Havenaar, 2011; Deng; Swanson, 2015; Clements; Carding, 2018)

30

Microbiota intestinal

Proteínas

(proteínas não digeridas, secreções do TGI, células bacterianas, etc)

AGCR
Amônia
Aminas
Fenois
Indois

- Efeitos pouco compreendidos
- Aumento da concentração entendido como indesejável
- Encontrada em pequenas quantidades no intestino saudável
- Benéficos para o organismo (?)

31

Saúde intestinal

Eubiose = equilíbrio

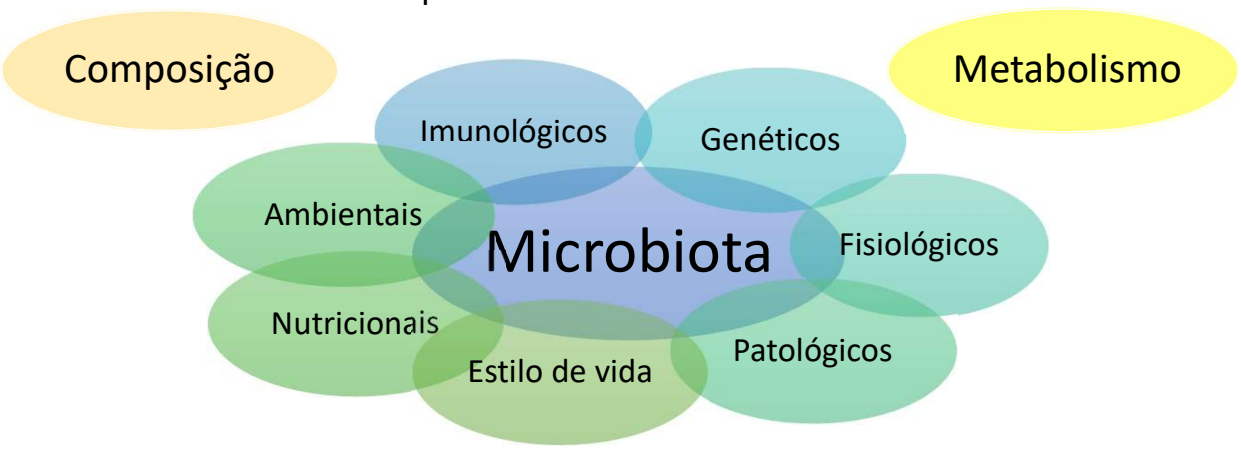
Disbiose = Alteração na composição ou riqueza (n° de espécies únicas) da microbiota intestinal

A disbiose nem sempre envolve patógenos, pois a ausência de comensais pode ser prejudicial por si só

32

Promoção de saúde intestinal

Reconhecer e entender os fatores que interferem no equilíbrio da microbiota intestinal



33

Microbiota intestinal

- Em pessoas e animais saudáveis
  - –Microbiota estável
  - –Resistente a alterações
  - –Modulação transitória (resiliência)

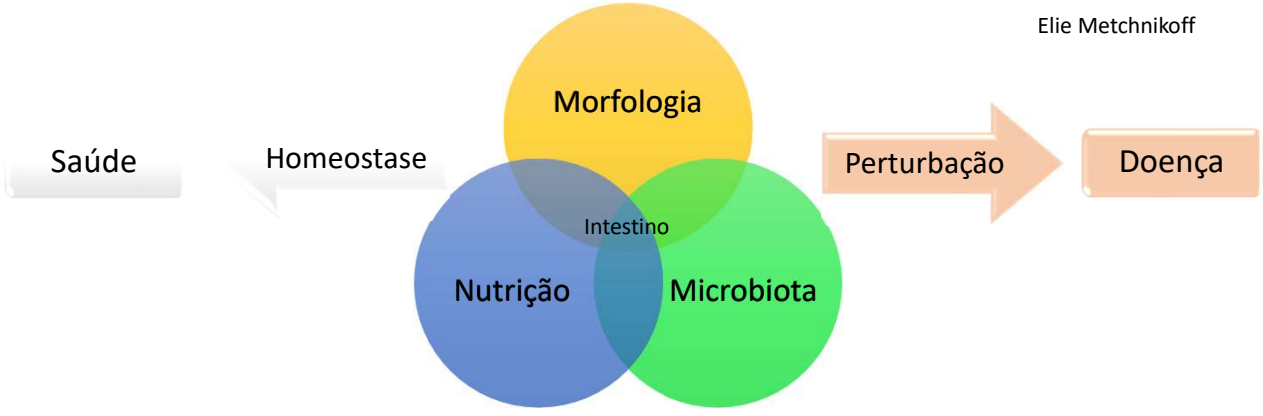
34

Saúde intestinal

35

Saúde intestinal

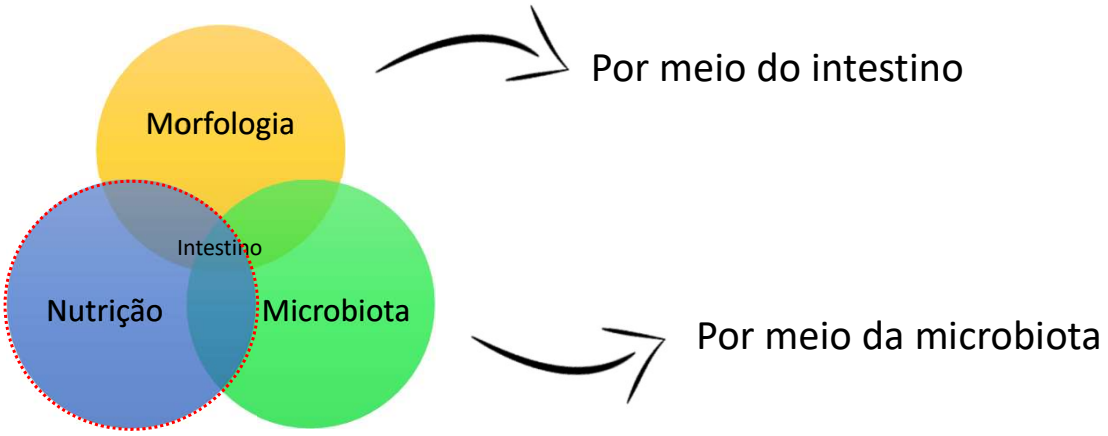
O conceito de saúde intestinal



36

Promotores de saúde intestinal

- Como promover a saúde intestinal?



37

Promotores de saúde intestinal

Nutrir o intestino

Aminoácidos

(glutamina, glutamato, arginina, glicina, lisina, treonina e aminoácidos sulfurados)

Glutamina

- Energia
- Síntese proteica
- Gliconeogense
- Biossintese de ác. nucleicos
- Resposta imune

Suplementação Gln ↓ apoptose, ↑ anti-oxidativa e proliferação celular (Wu et al., 2007)

Glutamin**ase** IV (em macasos, ratos e coelhos) levou a diarreia, atrofia de vilosidades, ulcerações na mucosa e necrose intestinal (Baskerville et al., 1980)

Dieta rica em Gln acelera o transporte de aa através da borda em escova jejunal (Frankel et al., 1993)

(Wang; Qiao, 2009)

38

Promotores de saúde intestinal

Nutrir o intestino

Aminoácidos
(glutamina, glutamato, arginina, glicina, lisina, treonina e aminoácidos sulfurados)

Glutamina

- Energia
- Síntese proteica
- Gliconeogense
- Biossintese de ác. nucleicos
- Resposta imune

- Glutamina apresenta grande potencial na proteção do intestino de atrofia e lesão sob diversas condições de stress

- Pouco se sabe sobre os efeitos da sua suplementação em condições de saúde
(Wang et al., 2015)

(Wang; Qiao, 2009)

39

Promotores de saúde intestinal

Ações na microbiota

2 vias possíveis

(1) oferecendo substratos específicos para dar suporte a microbiota (para sua fermentação)

(2) introduzindo espécies ou cepas bacterianas específicas para compor a microbiota

40

Promotores de saúde intestinal

Promovem saúde intestinal pela modulação da microbiota e/ou sua atividade metabólica

Fibras e Prebióticos

Fibras fermentáveis, açúcares não absorvidos, AR, PNAs…

Probióticos

Principal objetivo

↑ fermentação de carboidratos

↓ fermentação proteica

41

Promotores de saúde intestinal

Microrganismos probióticos

- *Lactobacillus*
- *Enterococcus*
- *Bifidobacterium*
- *Bacillus*

Enterococcus faecium

Bacillus cereus *Lactobacillus acidophilus* *Bifidobacterium bifidum*

42

Promotores de saúde intestinal

- Mecanismos de ação propostos

Resposta imune (Jones; Versalovic, 2009)	Produção defensinas (Jones; Versalovic, 2009; Saarela et al., 2000)	Competição com patógenos (Lee et al., 2003)
Secreção mucina (Collado et al., 2007)	Produção AGCC e redução pH (Soo et al., 2008)	Redução permeabilidade intestinal (Lee et al., 2003)

43

Promotores de saúde intestinal

Probióticos

- ↑ de bactérias probióticas no colon
- Pouca evidência de benefícios clínicos
- Quais cepas (para qual espécie, idade, condição)? E dose efetiva?
- Qualidade dos produtos comerciais?

Suplementação contínua para potencial efeito

44

Promotores de saúde intestinal

In cooperation with

Timely Topics in Nutrition

Use of probiotics in small animal veterinary medicine

Maria C. Jugan DVM
Adam J. Rudinsky DVM, MS
Valerie J. Parker DVM
Chen Gilor DVM, PhD

- Não há evidência que corrobore a administração de probióticos a cães e gatos com base na literatura atual

JAVMA • Vol 250 • No. 5 • March 1, 2017

45

Promotores de saúde intestinal

Substâncias prebióticas ou com potencial

- Frutoligossacarídeo (FOS)
- Mananoligossacarídeo (MOS)
- Parede Celular de Levedura (PCL)
- Inulina
- Amido resistente

46

Promotores de saúde intestinal

Substâncias prebióticas ou com potencial

- Suprimento de MO para a microbiota intestinal
- Fermentação leva à produção de AGCC e lactato e redução do pH

Nutrientes para céls intestinais	Produção de muco	Inibe adesão de patógenos

(Desai et al., 2016)

47

Promotores de saúde intestinal

Efeitos esperados pelo consumo de prebióticos

- Crescimento das populações microbianas benéficas
- Melhora:
  - nas condições luminais
  - nas características anatômicas do TGI (↑ área de absorção)
- Estimula sistema imune e resposta anti-inflamatória (Tregs)

(Desai et al., 2016)

48

Promotores de saúde intestinal

Animal (2011), **5:11**, pp 1743–1750 © The Animal Consortium 2011
doi:10.1017/S1751731111000887

animal

Responses of feeding prebiotics on nutrient digestibility, faecal microbiota composition and short-chain fatty acid concentrations in dogs: a meta-analysis

A. K. Patra†

15 estudos

65 tratamentos

Efeitos nos CDA, AGCC e microbiota fecal

Table 1 *Studies included in the database for meta-analyses of effects of prebiotics in dogs*

Study	Type of prebiotics	Breed	Number of dogs	Dose of prebiotics (% of DM intake)	Number of treatments
Beynen *et al.* (2002)	FOS	Beagles	10	0 and 1	2
Diez *et al.* (1998)	Inulin	Beagles	16	0 and 7	2
Flickinger *et al.* (2003)	FOS	Beagles	11	0 and 0.63	2
Flickinger *et al.* (2003)	FOS	Hound	16	0 to 0.83	4
Grieshop *et al.* (2002)	Arabinogalactan	Hound blood	49	0 to 0.53	7
Grieshop *et al.* (2004)	MOS	Beagle + Pointer	34	0 to 1.55	4
Hesta *et al.* (2003)	FOS or IMO	Beagles	24	0 and 3	6
Middelbos *et al.* (2007a)	YCW	Hound	25	0 to 0.65	5
Middelbos *et al.* (2007b)	FOS + YCW	Hound	24	0 and 1.55	4
Propst *et al.* (2003)	FOS and inulin	Hound	49	0 to 0.9	7
Strickling *et al.* (2000)	FOS, MOS, XOS	Mixed	28	0 and 5	4
Swanson *et al.* (2002a)	FOS + MOS	Hound	12	0 and 1.98	3
Swanson *et al.* (2002b)	FOS, MOS	Hound	16	0 to 1.06	4
Swanson *et al.* (2002c)	FOS	Pointer	26	0 to 0.39	4
Verlinden *et al.* (2006)	Inulin	Beagles	64	0 and 3	4
Zentek *et al.* (2002)	Inulin	Beagles	14	0 and 1.65	3

DM = dry matter; FOS = fructo-oligosaccharide; MOS = mannan-oligosaccharide; IMO = isomalto-oligosaccharide; YCW = yeast cell wall; XOS = xylo-oligosaccharide.

49

Promotores de saúde intestinal

- Sem efeito na ingestão e CDA MS e EE
- ↓ □ CDAPB (P = 0,06 e R^2= 0,33)
- ↑ linear [AGCC] (P = 0,08 e R^2= 0,90)
- Sem efeito sobre [Ig] séricas
- ↑ □ de bifidobactérias (P < 0,01 e R^2= 0,62) e linear de lactobacilos (P < 0,01 e R^2= 0,66) e sem alterações para *C. perfingens* ou *E. coli*

Dose de até 1.40% de ingestão de alimentos (base de MS) podem aumentar a microbiota benéfica e as [AGCC]

(Patra, 2011)

50

Promotores de saúde intestinal

CONSENSUS STATEMENT

OPEN

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics

Glenn R. Gibson[1], Robert Hutkins[2], Mary Ellen Sanders[3], Susan L. Prescott[4], Raylene A. Reimer[5], Seppo J. Salminen[6], Karen Scott[7], Catherine Stanton[8], Kelly S. Swanson[9], Patrice D. Cani[10], Kristin Verbeke[11] and Gregor Reid[12]

NATURE REVIEWS | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY VOLUME 14 | AUGUST 2017 | 491

51

Promotores de saúde intestinal

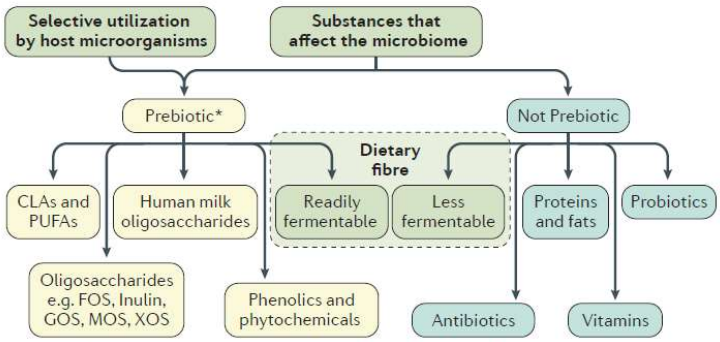


Figure 1 | **Distinguishing what is considered a prebiotic with the proposed definition.** Prebiotics must be selectively utilized and have adequate evidence of health benefit for the target host. Dietary prebiotics must not be degraded by the target host enzymes. *The figure shows candidate as well as accepted prebiotics in that levels of evidence currently vary, with FOS and GOS being the most researched prebiotics.CLA, conjugated linoleic acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; FOS, fructooligosaccharides; GOS, galactooligosaccharides; MOS, mannanoligosaccharide; XOS, xylooligosaccharide.

52

Promotores de saúde intestinal

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Phylogenetic Characterization of Fecal Microbial Communities of Dogs Fed Diets with or without Supplemental Dietary Fiber Using 454 Pyrosequencing

Ingmar S. Middelbos[1], Brittany M. Vester Boler[1], Ani Qu[1,3], Bryan A. White[1,2,3], Kelly S. Swanson[1,2,4], George C. Fahey, Jr.[1,2]*

March 2010 | Volume 5 | Issue 3 | e9768

Controle vs 7,5% Polpa beterraba

Cross-over com 6 cães

Composição da microbiota fecal

53

Promotores de saúde intestinal

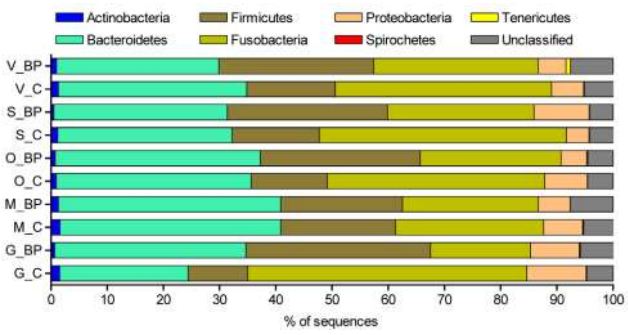
OPEN ACCESS Freely available online

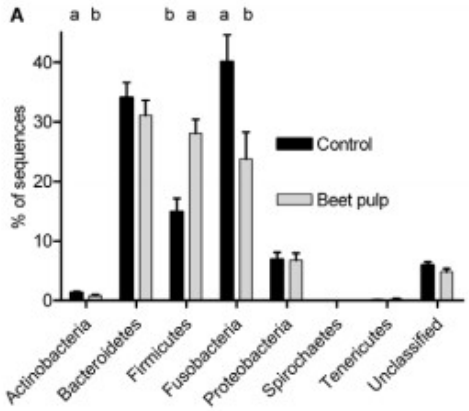
PLoS one

Phylogenetic Characterization of Fecal Microbial Communities of Dogs Fed Diets with or without Supplemental Dietary Fiber Using 454 Pyrosequencing

Ingmar S. Middelbos[1], Brittany M. Vester Boler[1], Ani Qu[1,3], Bryan A. White[1,2,3], Kelly S. Swanson[1,2,4], George C. Fahey, Jr.[1,2]*

March 2010 | Volume 5 | Issue 3 | e9768





54

Considerações finais

55

Considerações finais

- Apesar de pouca informação os resultados são promissores
- Melhor conhecimento sobre o microbioma
- Compreender os fatores que interferem neste microbioma e como se refletem no organismo
- Estudos que esclareçam a indicação clínica dos promotores de saúde intestinal
- Aplicação para espécie felina

56

XVIII Congresso CBNA PET

Grata pela atenção!

Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes
Docente do Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP
marciadeosg@usp.br

57