



Avaliação da eficácia do Entero Fort® como tratamento adjuvante da diarreia em cães com colite crônica

Felipe Saab Romano
Ricardo Osorio de Oliveira
Mariana Kiyomi Maruno



König do Brasil Ltda
Estrada Municipal, 889
Rod. Castelo Branco Km 68,5
Bairro Dona Catarina – 18120-000
Mairinque, SP
Tel / Fax 55 (11) 4708-1867

Introdução

A colite é uma doença comum em cães e gatos, que é decorrente de um processo inflamatório do intestino grosso, mais especificamente no cólon. A sua manifestação ocorre em animais de qualquer idade e é caracterizada por diarreia, que por muitas vezes pode apresentar sangue ou muco. Os animais também podem apresentar cólicas e desconforto durante a defecação, sendo que alguns animais podem manifestar vômitos, prostração e inapetência.

As causas da colite são variadas e multifatoriais, inclusive alguns casos podem ser idiopáticos, notados principalmente com a senilidade. As colites podem ser secundárias a doenças infectoparasitárias, hormonais, pancreáticas, renais, alimentares e também neoplásicas. Outras causas possíveis para a inflamação primária do cólon são os processos autoimunes, ou ainda as situações de disbiose - ou supercrescimento bacteriano - que também podem causar quadros de colite.

O diagnóstico clínico, e se dá a partir do histórico com episódios de diarreia com aspecto catarral e sanguinolento, que costumam ser notados de forma cíclica, com manifestações esporádicas mas crônicas. Para pacientes com este tipo de quadro a realização de exames complementares como ultrassonografia, exames coprológicos e dosagens séricas de vitamina B12 e de folato é indicada. Alguns casos serão diagnosticados apenas através de colonoscopia (quadros crônicos, recorrentes e de causa não detectada são os principais a serem encaminhados a colonoscopia para biópsias e detecção do tipo de inflamação, além de servir como diferencial neoplásico). O tratamento preconizado nos casos de doença crônica inclui o uso do anti-inflamatório não esteroideal Mesalazina, juntamente com a suplementação de vitamina B12 e com probióticos e prebióticos. Em alguns casos, torna-se necessário adotar o tratamento de suporte, que abrange analgesia, fluidoterapia e controle de vômitos.

Estudos demonstram que o uso de suplementos nutracêuticos contendo probióticos e prebióticos podem acelerar o processo de recuperação dos animais acometidos, seja reduzindo a severidade dos sinais e sintomas, seja diminuindo o número de dias de ocorrência dos mesmos (KROLL et al., 2020). Este efeito parece estar relacionado com o efeito de estimulação imunológica que estes produtos promovem nos intestinos em prol da reparação tecidual.

Justificativa e objetivo

A suplementação com o butirato de sódio é recomendada por alguns autores, pois ele é a principal fonte de ácido butírico, um ácido graxo de cadeia curta considerado como principal fonte energética

para as células intestinais em geral, e em especial para os colonócitos presentes no intestino grosso. Sua ação na regulação do transporte eletrolítico, estimulando a absorção de Na⁺ e Cl⁻ (CANANI et al., 2011) e a acidificação que ele promove no meio intestinal, parecem favorecer a colonização da mucosa por bactérias benéficas, o que dificulta a adesão e colonização de microrganismos potencialmente patogênicos (PIVA et al., 2002).

O presente trabalho teve por objetivo avaliar a utilização do produto Entero Fort® como tratamento adjuvante nos casos de diarreia em cães com quadros de colite crônica. O Entero Fort® é um suplemento alimentar simbiótico composto por butirato de sódio, prebióticos (MOS, FOS e betaglucanos), probióticos (*Lactobacillus acidophilus*) e aminoácidos (arginina e glutamina), e que possui efeitos comprovados no auxílio da recuperação das funções do trato intestinal.

A saúde gastrointestinal é mensurada indiretamente por diversos parâmetros, dentre eles, pelo tipo de população microbiana presente, pelos índices relacionados ao sistema imunológico e características fecais (volume, consistência e componentes que promovem o odor das fezes). E em quadros de colite, estes parâmetros estão, na maioria das vezes, alterados.

A dosagem da concentração plasmática de ácido fólico e da vitamina B12 tem sido apontada como um bom marcador de disbiose (GERMAN et al., 2003). A concentração do ácido fólico atua como indicador da colonização do trato intestinal pela microbiota anormal presente em quadros de disbiose. Esta microbiota anormal produz ácido fólico, ocasionando aumento de sua concentração basal.

Já a quantidade de vitamina B12 está relacionada com o desequilíbrio da microbiota intestinal. A disbiose prejudica os processos digestivos e absorptivos dos alimentos, com consequente redução da absorção da vitamina B12 proveniente da alimentação. A maior produção de ácido fólico originada pela microbiota anormal também prejudica a absorção da vitamina B12, tendo em vista a existência de competição pela absorção intestinal entre as vitaminas (TORESSON et al., 2019)

Procurou-se avaliar os efeitos da utilização conjunta da suplementação com o Entero Fort® com o tratamento tradicional com Mesalazina através do acompanhamento da evolução dos quadros clínicos de cães com colite crônica já diagnosticada e em atendimento em um hospital especializado em doenças gastrointestinais, localizado na cidade de São Paulo, SP. Realizou-se também a dosagem sérica de outros indicadores.

Aspectos éticos e local de trabalho

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA). Para a realização deste estudo foi solicitado consentimento dos tutores, permitindo as coletas amostrais e acompanhamento clínico. O presente trabalho foi realizado sob a supervisão do médico veterinário Felipe Romano (CRMV SP-35562) na cidade de São Paulo, São Paulo, com colaboração da Clínica Veterinária Ferogastro VET Gastroenterologia Animal, LTDA.

Delineamento Experimental

Os cães utilizados neste estudo eram pacientes previamente diagnosticados com colite crônica na Clínica Ferogastro, especializada em doenças gastrointestinais. Inicialmente, estes animais passaram por triagem para descartar quadros de insuficiência pancreática exócrina, doenças renais, hipersensibilidade alimentar e infecções parasitárias.

Foi adotado um delineamento inteiramente casualizado, onde 34 cães foram distribuídos de forma aleatória entre os dois grupos experimentais, totalizando 17 animais / grupo experimental. Os grupos experimentais foram formados com dois diferentes protocolos de tratamento:

**G1 – Controle: Mesalazina;
G2 – Mesalazina e Entero Fort®**

O período experimental adotado foi de 14 dias. No grupo G1 (controle), os animais receberam apenas o tratamento baseado na Mesalazina (8 mg/kg de peso corporal, BID). No grupo G2, os animais receberam o tratamento protocolar para colite crônica, baseado na utilização de Mesalazina (8 mg/kg de peso corporal, BID), acrescido da adição de Entero Fort® na dosagem usualmente recomendada pelo fabricante (2000mg

para 10kg de peso corporal, SID). Na doença crônica, Mesalazina é o anti-inflamatório de eleição, sendo mais usada em cães do que em gatos. Também não foi utilizado nenhum outro medicamento, simbiótico, suplemento ou outros adjuvantes durante o estudo.

Os parâmetros analisados neste estudo foram: dias até a resolução do quadro diarreico; ocorrência ou não de vômitos e os parâmetros séricos (hemograma e concentração plasmática de ácido fólico e vitamina B12). Ao início (dia zero) e ao final do período experimental (dia 14), coletou-se sangue para a quantificação sérica de ácido fólico e vitamina B12, além da realização do hemograma completo. Houve acompanhamento clínico do Médico Veterinário responsável por todo período, juntamente com a avaliação do escore fecal, dias até a resolução do quadro diarreico; do estado geral e apetite e; da ocorrência ou não de vômitos.

Os dados foram submetidos ao teste estatístico de normalidade considerando-se um nível de confiança de 95%. As variáveis paramétricas foram submetidas ao teste ANOVA e/ou Teste T de Student.

Os animais permaneceram com seus respectivos tutores durante todo estudo. Não foram realizadas alterações dietéticas ou nutricionais, permanecendo com a alimentação composta por proteínas de alta digestibilidade, rica em fibras e com baixo teor de gorduras, conforme previamente prescrito pelo médico veterinário e com acesso a água fresca e limpa à vontade.

Resultados

Os dados foram coletados durante visitas dos animais no hospital e em entrevistas com os tutores. Os resultados laboratoriais foram obtidos em laboratório comercial localizado na cidade de São Paulo. Apresentamos aqui somente os resultados da dosagem de folato de vitamina B12, pois os dados do hemograma completo não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Grupo	Dias até Resolução (média)	Desvio Padrão
G1 Mesalazina	12,94	2,54
G2 Mesalazina + Entero Fort®	4,24	0,68
Diferença estatística	$p < 0,0001$	

Tabela 1 – Resultados dos dias médios de recuperação do quadro diarreico.

Dias até a resolução do quadro diarreico

Foi solicitado aos tutores que observassem diariamente a consistência e aspecto das fezes, e a partir destes relatos foi feita a tabulação dos dias necessários até a cessação do quadro de diarreia. A tabela 1 mostra as médias observadas entre os grupos.

Observa-se que no grupo G2, que recebeu a suplementação com o Entero Fort® a grande maioria dos animais se recuperou em menos de 3 dias dos episódios diarreicos, contra uma média de 12 dias para os animais do grupo G1, que receberam somente a Mesalazina. Importante também observarmos o baixo desvio padrão dentro do grupo suplementado, o que indica uma grande consistência de ação do produto no sentido de auxiliar os animais a se recuperarem mais rapidamente do quadro diarreico.

Dosagem de Folato

As dosagens foram realizadas no dia 0 e no dia 14, e os resultados são apresentados na Tabela 2.

Ainda que não tenham sido observadas diferenças estatísticas dos grupos, é interessante notarmos a diferença entre os desvios padrão entre os grupos. O grupo G2, que recebeu a suplementação com o Entero Fort®, mostrou uma maior uniformidade dos resultados, o que, se contextualizado com a expressiva diferença no tempo clínico de recuperação, parece indicar que neste grupo houve um restabelecimento mais rápido da microbiota normal, com aumento da população das bactérias benéficas e redução da população prejudicial, caracterizada pela redução da produção excessiva de ácido fólico e aumento das concentrações séricas de vitamina B12. A maior concentração de vitamina B12 também parece indicar uma melhora mais rápida na integridade da mucosa intestinal que se refletiu em uma maior capacidade absorptiva e responde pelos maiores índices plasmáticos.

Assim, a recuperação da microbiota normal contribuiu para a redução dos episódios diarreicos além de promover a recuperação da mucosa e das vilosidades intestinais, possibilitando melhor digestão e absorção de nutrientes reduzindo assim, o tempo para recuperação do animal.

Dosagem de Vitamina B12

As dosagens foram realizadas no dia 0 e no dia 14, e os resultados são apresentados na Tabela 3.

O aumento observado nas dosagens de vitamina B12 observado entre os grupos, foi estatisticamente significativo ($p < 0,005$). Ainda que a variância e o desvio padrão tenham sido grandes, isso parece indicar que o grupo tratado foi capaz de absorver mais vitamina B12, devido a recuperação das áreas lesionadas mais rápida. (GERMAN et al., 2003)

Ocorrência de Vômitos

Não foi possível realizar uma análise estatística desse parâmetro, uma vez que muitos animais não chegaram a apresentar episódios eméticos. Contudo a diferença numérica da taxa de ocorrência de êmese entre os grupos foi expressiva. No grupo G2 que recebeu o Entero Fort® apenas 1 animal (5,88% do total) apresentou vômitos, enquanto que no grupo controle G1, 7 animais (41,18%) reportaram episódios de êmese.

Os quadros de vômito estão geralmente associados ao grau de severidade das lesões na mucosa provocadas pela colite. A diminuição de ocorrências pode estar associada à recuperação clínica mais rápida apresentada pelos animais que receberam a suplementação.

Grupo	Dia 0		Dia 14	
	Média	D.P	Média	D.P
G1 Mesalazina	13,54	11,54	12,93	12,70
G2 Mesalazina + Entero Fort®	12,57	5,62	12,05	6,26

Tabela 2 – Resultados das dosagens de folato feitas antes e depois do início do tratamento.

Discussão

A filosofia mais empregada na terapêutica atual objetiva modular o microbioma a favor do paciente. Ao promover o crescimento de uma população de bactérias benéficas com uso de suplementos simbióticos, podemos reduzir a necessidade do uso de antibióticos e favorecemos a formação de uma microbiota intestinal mais saudável. Na grande maioria das vezes, os processos inflamatórios crônicos do cólon nos quadros de colite, estão associados a um desequilíbrio nessa microbiota intestinal – os chamados quadros de disbiose.

A disbiose é definida como um desequilíbrio na microbiota intestinal que promove efeitos prejudiciais, com potencial interferência à regulação intestinal. É caracterizada por uma disfunção no intestino – principalmente no cólon – onde ocorre um predomínio dos microrganismos patogênicos sobre as bactérias benéficas, ocasionando assim, quadros diarreicos (ALMEIDA et al., 2009). Esses quadros diarreicos nos cães trazem graves consequências como a redução das vilosidades intestinais, levando a má absorção de nutrientes, perda de peso e desidratação (FIGUEIREDO et al., 2021).

Alterações nas populações dos microrganismos intestinais alteram de forma importante a homeostase do animal. Dentre as diversas funções que são alteradas no organismo nestes quadros, destacam-se a produção e absorção de vitaminas, a metabolização de compostos químicos, a inibição da proliferação de microrganismos patogênicos, e a regulação do sistema imune (HONNEFFER, 2014).

Os resultados clínicos e laboratoriais observados neste teste parecem refletir os efeitos positivos

da utilização do Entero Fort® sobre a modulação da microbiota intestinal, que potencialmente modulou positivamente o estabelecimento de uma população de bactérias benéficas.

A seguir discutiremos os efeitos dessa modulação em cada um dos parâmetros observados.

Dias até a resolução do quadro diarreico

A expressiva redução nos dias necessários para a resolução dos quadros de diarreia e a melhora da qualidade das fezes observadas nos animais do grupo G2, que foram tratados com Mesalazina e Entero Fort®, parece refletir a ação do Entero Fort® sobre a redução da disbiose.

A disbiose ocasiona um aumento das secreções de fluídos nas mucosas em decorrência das enterotoxinas produzidas pelas bactérias patogênicas. O quadro de infecção também leva a redução das vilosidades, a perda de área da superfície, redução da capacidade de absorção, tudo isso contribui para a perpetuação de um quadro de diarreia intermitente (SUCHODOLSKI, 2016). Assim, o Entero Fort® ao reduzir a disbiose, contribui favoravelmente para a redução nos dias observados para a resolução desse quadro, conforme comprovado pelos dados aqui apresentados.

Dosagem de Vitamina B12 e de Folato

Uma das consequências da disbiose em cães com enteropatias crônicas é a deficiência de vitamina B12. A microbiota anormal presente nos quadros de disbiose produz ácido fólico que compete pela absorção intestinal da vitamina B12 proveniente dos alimentos ingeridos (TORESSON et al., 2019). Dessa forma, a dosagem sérica de folato e cobalamina tornaram-se uma ferramenta na

Grupo	Dia 0		Dia 14	
	Média	D.P	Média	D.P
G1 Mesalazina	545,82	358,91	485,88	324,78
G2 Mesalazina + Entero Fort®	551,41	324,05	678,71	344,12
Diferença estatística			p < 0,05	

Tabela 3 – Resultados das dosagens de Vitamina B12 feitas antes e depois do início do tratamento.

detecção de disbiose, pois os animais com colites crônicas tendem a apresentar um aumento da concentração de ácido fólico e diminuição da vitamina B12 (GERMAN et al., 2003).

Assim, o aumento da vitamina B12 observado nos animais do G2 ocorreu em decorrência da normalização da microbiota intestinal, promovendo assim, melhora na sua absorção e aumento em sua concentração.

Ocorrência de Vômitos

Nas colites é possível que a êmese seja causada por diversos fatores, não só pelo compartilhamento da inflamação a outras partes do trato gastrointestinal (estômago, duodeno) como por redução da motilidade (inflamações causam falha no esvaziamento gastrointestinal), pelo desconforto (dor) e pelas consequências das lesões em mucosa de cólon associadas a disbiose (flatulências e empachamento favorecendo os vômitos). Portanto o tratamento da disbiose, o incentivo do reparo tecidual e o controle da dor estão diretamente ligados na remissão dos quadros eméticos em cães com colite (alguns casos precisarão de procinéticos e antieméticos).

Considerações finais

A suplementação com o Entero Fort® para animais em quadros diarreicos é recomendada por modular positivamente a microbiota intestinal, através do estímulo do crescimento e atividade dos microrganismos benéficos do trato intestinal. Sua utilização impede a adesão de microrganismos patogênicos à mucosa intestinal, e favorece a formação de uma microbiota mais saudável. Além disso ele atua como substrato para as bactérias anaeróbicas, promovendo a sua fermentação e formação de ácidos graxos de cadeia curta (acético, propiônico e butírico), fornecendo energia às células da mucosa intestinal e ao próprio hospedeiro, auxiliando assim a recuperação nos quadros patológicos.

A atividade imunoestimulante dos betaglucanos presentes na fórmula do Entero Fort® ativam os macrófagos intestinais e promovem um *burst* oxidativo, o que contribui para a eliminação da microbiota patogênica. Também se verifica aumento da IgA plasmática, redução da citocina pró-inflamatória interleucina-6 e aumento da citocina anti-inflamatória interleucina-10 (RYCHLIK et al., 2013). Desse modo, a suplementação com Entero Fort® em cães com diarreia causada por colite favorece o reestabelecimento da população microbiana normal no intestino, promove a modulação da atividade imune e otimiza o aproveitamento de nutrientes.

O ácido butírico é um ácido graxo de cadeia curta produzido naturalmente no organismo através da fermentação de fibras, porém os microrganismos capazes de realizar esta fermentação tornam-se ausentes em quadros de disbiose.

Um outro fator importante a ser considerado na ação do Entero Fort® é a suplementação direta com o butirato no local onde a lesão está ocorrendo. O produto tem uma tecnologia que permite com que este butirato chegue intacto e ativo no local onde ele é mais necessário nestes casos: no colón lesado. As células dos colonócitos utilizam o ácido butírico como fonte preferencial de energia. Ao fornecermos seu precursor diretamente nos locais lesionados, estamos auxiliando as células afetadas pelo processo inflamatório da colite e favorecendo a recuperação do tecido intestinal lesionado e o reestabelecimento do equilíbrio da microbiota.

Conclusão

A suplementação com o Entero Fort® mostrou efeitos claros na promoção de uma resposta mais rápida e efetiva na recuperação dos sinais clínicos em animais acometidos de colite crônica. O favorecimento do estabelecimento de uma população microbiana mais saudável promovida pelo uso do Entero Fort® parece ter proporcionado uma mucosa intestinal mais íntegra e mais capaz de manter suas funções fisiológicas com um menor nível de alteração, o que explica a redução nos dias necessários para a recuperação do quadro diarreico.

O menor número de ocorrência de episódios eméticos, os melhores resultados nos indicadores biológicos de disbiose como as dosagens de folato e da vitamina B12 corroboram os achados clínicos, e fortalecem a conclusão de que o uso do Entero Fort® em animais acometidos de colite crônica ajuda a aumentar a velocidade de recuperação, diminuindo a severidade dos sinais clínicos e favorecendo a recuperação geral dos animais acometidos.

Referências Bibliográficas

ALMEIDA, L.B.; MARINHO, C.B.; SOUZA, C.S.; CHEIB, V.B.P.; Disbiose Intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.24, n.1, p.58-65, 2009.

CANANI, R.B.; COSTANZO, M.; LEONE, L.; PEDATA, M.; MELI, R.; CALIGNANO, A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v.17, n.15, p.1519-1528, 2011.

FIGUEIREDO, K.B.W.; PEREIRA, J.A.; MORANTE, N.J.; PEREIRA, T.K.; MELZER, A.B.; KAIZER, D.L.G. Uso de imunonutriente para tratamento de episódio diarreico em cão. **PUBVET**, v.15, n.01, p.1-5, 2021.

GERMAN, A.J.; DAY, M.J.; RUAUX, C.G.; STEINER, J.M.; WILLIAMS D.A, HALL E.J. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.17; p.33-43, 2003.

HONNEFFER, J.B.; MINAMOTO, Y.; SUCHODOLSKI, J.S. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. **World Journal of Gastroenterology**, v.20, n.44, p.16489-16489, 2014.

KROLL, F.S.A.; PUTAROV, T.C.; ZAINI, L.; VENTURINI, K.S.; AOKI, C.G.; SANTOS, J.P.F.; PEDRINELLI, V.; VENDRAMINI, T.H.A.; BRUNETTO, M.A.; CARCIOFFI, A.C. Active fractions of mananoproteins derived from yeast cell wall stimulate innate and acquired immunity of adult and elderly dogs. **Animal Feed Science and Technology**, v.261, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2020.114392>.

PIVA, A.; PRANDINI, A.; FIORENTINI, L.; MORLACCHINI, M.; GALVANO, F.; LUCHANSKY, J.B. Tributyrin and lactitol synergistically enhanced the trophic status of the intestinal mucosa and reduced histamine levels in the gut of nursery pigs **Journal of Animal Science**, v.80, p.670-680; 2002.

RYCHLIK, A., NIERADKA, R.; KANDER, M.; NOWICKI, M.; WDOWIAK, M.; KOŁODZIEJSKA-SAWERSKA, A. THE Effectiveness of natural and synthetic immunomodulators in the treatment of inflammatory bowel disease in dogs. **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 61, n.3, p.297-308, 2013.

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

TORESSON, B.L.; STEINER, J.M., SPODSBERG, E.; OLMEDALB, G.; SUCHODOLSKIC, J.S.; LIDBURYC, J.A.; SPILLMANNA, T. Effects of oral versus parenteral cobalamin supplementation on methylmalonic acid and homocysteine concentrations in dogs with chronic enteropathies and low cobalamin concentrations. **The Veterinary Journal**, v.243, p. 8-14, 2019.

Seu aliado no tratamento das colites



Entero Fort é um suplemento alimentar simbiótico que contém nutrientes importantes para a manutenção do bom funcionamento do trato intestinal. Pode ser utilizado em cães e gatos de qualquer idade e porte, inclusive para animais neonatos.

Sua composição com butirato de sódio, prebióticos (MOS, FOS e betaglucanos), probióticos (Lactobacillus acidophilus) e aminoácidos (arginina e glutamina) promove a regularização da flora intestinal e a proliferação de células intestinais saudáveis, sendo especialmente indicado para animais com quadros diarreicos.

