

Aplicação da ozonioterapia como alternativa terapêutica em enterocolite linfoplasmocitária: relato de caso

Application of ozonotherapy as a therapeutic alternative in lymphoplasmacytic enterocolitis: case report

DOI:10.34119/bjhrv5n3-211

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Erick Unterkircher

Graduação em Medicina Veterinária

Instituição: Universidade de Sorocaba (UNISO)

Endereço: Rua Ana Laura de Almeida Martini, 69, Jardim Residencial Deolinda
Guerra - Sorocaba

E-mail: erick_unterkircher@hotmail.com

Ana Carolina Rusca Correa Porto

Doutor em Ciências

Instituição: Universidade de Sorocaba (UNISO)

Endereço: Rod. Raposo Tavares, km 92,5, Vila Artura, Sorocaba - SP, CEP:18023-000

E-mail: carolvet.porto@gmail.com

Regiane Rosa Fogaça

Graduação em Medicina Veterinária

Instituição: Universidade de Sorocaba (UNISO)

Endereço: Walter Luiz D'avilla, 178, Central Parque Sorocaba

E-mail: regianefogaca@hotmail.com

RESUMO

A doença inflamatória intestinal caracteriza um distúrbio gastrointestinal inflamatório mediado pelo sistema imune. Nos cães, a forma mais frequentemente relatada é a enterite linfoplasmocitária, caracterizada por um infiltrado celular que resulta em alterações na estrutura da camada mucosa, que pode se estender até a camada submucosa e muscular do intestino. Animais acometidos por essa inflamação apresentam diarreia de intestino delgado, podendo apresentar episódios de vômito decorrentes de quadros de gastrite crônica, já a colite causa diarreia de intestino grosso com muco e sangue vivo sem que ocorra perda de peso. O objetivo desse relato foi descrever a eficiência da ozonioterapia como um tratamento promissor, visto que, eliminou os sinais clínicos decorrentes da inflamação intestinal, assim como, garantiu a consistência do bolo fecal e controle da incontinência fecal. Embora não tenham sido encontrados na literatura relatos consistentes associando a terapia nesse relato foi possível observar um efeito promissor associado ao tratamento.

Palavras-chave: ozonioterapia, enterite linfoplasmocitária, imunomodulação.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease characterizes an immune-mediated inflammatory gastrointestinal disorder. In dogs, the most frequently reported form is lymphoplasmacytic enteritis, characterized by a cellular infiltrate that results in changes in the structure of the mucosal layer,

which can extend to the submucosal and muscular layer of the intestine. Animals affected by this inflammation have small bowel diarrhea and may present vomiting episodes resulting from chronic gastritis, whereas colitis causes large bowel diarrhea with mucus and live blood without weight loss. The objective of this report was described as an efficiency of ozone therapy as a promising treatment, as it eliminated the signs resulting from intestinal inflammation, as well as ensuring the consistency of the fecal bolus and control of fecal incontinence. Although consistent reports associating the therapy were not found in the literature, in this case, it was possible to observe a promising effect associated with the treatment.

Keywords: ozone therapy, lymphoplasmacytic enteritis, immunomodulation.

1 INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal canina e felina é um complexo de distúrbios gastrointestinais inflamatórios crônicos idiopáticos que são mediados imunologicamente. Em cães, a forma mais frequentemente relatada de doença inflamatória intestinal é a enterite linfoplasmocitária (MARSILIO et al., 2014).

A marca registrada da doença é uma infiltração celular aumentada da lâmina própria intestinal constituída principalmente de linfócitos e células plasmáticas (enterite / colite linfoplasmocitária) que pode ser acompanhada por quantidades salientes de granulócitos eosinofílicos (gastroenterite eosinofílica), assim denominado por causa de achados histopatológicos (WAGNER et al., 2018). O infiltrado celular resulta em alterações na estrutura da camada mucosa, que pode se estender até a camada submucosa e muscular do intestino. As lesões observadas na mucosa variam de acordo com a gravidade da doença, podem ser observados além do próprio infiltrado linfoplasmocitário, atrofia ou fusão de vilosidades, fibrose da lâmina própria, lesão epitelial (hiperplasia, degeneração, necrose, erosão, ulceração, perda de células calciformes, dilatação glandular) e edema da lâmina própria. (DE SOUZA, 2019). Segundo Guímaro (2010), animais acometidos por essa inflamação apresentam diarreia de intestino delgado como sinal mais frequente, no entanto podem ocorrer quadros clínicos apenas com perda de peso e fezes normais, acredita-se que o vômito nestes cães seja devido à presença de gastrite crônica, secundária a refluxo gastroduodenal e incompetência pilórica, possivelmente provocada pela inflamação do intestino delgado. Já a colite causa diarreia de intestino grosso com muco e sangue vivo sem que ocorra perda de peso. Apesar de as respostas inflamatórias do intestino delgado e grosso serem similares, pensa-se que no cólon predomine a resposta Th1, levando à sobre-regulação de IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-12 enquanto que no intestino delgado a resposta será mista.

Não há predisposição sexual, acomete animais de meia idade e algumas raças caninas, como o Yorkshire, Bulldog Francês, Pastor Alemão, Shar-pei e Rottweilers, que parecem ser mais predispostas (GOUVÊA et al., 2020).

Hematologicamente, pode ser observado hipoalbuminemia e hipoglobulinemia, característicos de enterite linfoplasmocitária, e a hipocolesterolemia, sugerindo um quadro de má absorção. A inflamação intestinal em cães pode causar ainda uma hepatopatia reativa, com moderada elevação das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e fosfatase alcalina) (SILVEIRA et al., 2013)

2 HISTÓRICO

Fêmea canina, Bulldog Frances, 10 meses de idade, foi encaminhada á consulta, para uma segunda opinião, por um quadro de incontinência fecal e diarreia crônica refrataria ao tratamento alopático.

3 ACHADOS EM EXAME FÍSICO E DIAGNÓSTICO

Anamnese: Cadela vacinada e vermifugada, habitava ambiente interno sem coabitantes. Não tinha acesso a lixo, tóxicos ou plantas na sua habitação. Apresentava episódios de diarreia e incontinência fecal. Os sinais clínicos perduravam de forma crônica e progressiva, apresentando uma diarreia muito líquida de coloração acastanhada, sem presença muco, prostração, frequência de defecação aumentada e urgência ao defecar, episódios de hematoquezia, desconforto abdominal à palpação, borborigmos, flatulência, assaduras na região perianal, ao defecar apresentava prolapso retal que posteriormente reduzia fisiologicamente após término da defecação, contudo, apresentou dois episódios onde foi necessária a intervenção veterinária.

Como tratamento, foi instruído um protocolo medicamentoso no qual o animal não respondeu de forma satisfatória. Foi indicada alimentação com proteína de cordeiro e posteriormente ração gastroentérica. Na tentativa de controle e reposição da microbiota intestinal foram utilizadas diferentes classes de medicamentos, em diferentes fases, ainda sem resposta. Ao todo, foram utilizados antibióticos (Metronidazol + Sulfadimetoxina; Sulfadimetoxina + Ormetoprim; Amoxicilina + Clavulanato de Potássio), vermífugos (Febendazol; Praziquantel + Pamoato de Pirantel + Febantel), suplemento alimentar e probióticos (Nuxcell®; Globion Pet®; Pet Organnact®), anti-inflamatório esteroideal (Prednisolona), anti-inflamatório não esteroideal (Meloxicam).

O diagnóstico definitivo da foi baseado na avaliação histológica de biópsias intestinais, recolhidas por colonoscopia, onde foi definido o diagnostico de enterocolite linfoplasmocitária.

Figura 1: Incontinência fecal aquosa.



4 TRATAMENTO

Como alternativa terapêutica foi indicada o tratamento de ozonioterapia visando induzir efeito imunomodulador e reconstrução do epitélio a nível intestinal, visto que o animal em questão apresentava-se refratário ao tratamento alopático.

O equipamento utilizado para as aplicações do ozônio foi o Ozone & Life, gerador de ozônio – Modelo O&L1.5 RM.

O tratamento foi efetuado durante o período de 46 dias, totalizando 14 sessões de ozonioterapia, na frequência de 1-3x/semana. As vias escolhidas para a aplicação do gás ozônio foram à insuflação retal na concentração de 08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ em 60 mL, aumentando 02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por semana, 1-3 x/semana, hemoterapia menor: apenas no ponto de acupuntura VG14, 1-2 x/semana, (3 ml de O₃ á concentração de 40 ug/ml + 2ml de sangue), fluidoterapia (250 mL ringer lactato á 50 ug/ml de O₃ ozonizado por 7 minutos) 1-2 x/semana, infiltrações locais de ozonio: 8ug/ml em pontos de acupuntura relacionado ao sistema digestório (volume de 0,5- 1ml por ponto), 1-3x/semana, seguindo o delineamento descrito a seguir:

D1 (19/06/2020): Retal: 8 ug/ml, 60 ml ; Protocolo completo

D2 (22/06/2020): Retal: 10 ug/ml, 60 ml; infiltração local de O₃

D3 (26/06/2020): Retal: 10 ug/ml, 60 ml ; Protocolo completo

D4 (29/06/2020): Retal: 12 ug/ml, 60 ml ; Protocolo completo

D5 (01/07/2020): Retal: 12 ug/ml, 60 ml ; infiltração local de O₃

D6 (03/07/2020): Retal: 12 ug/ml, 60 ml ; Protocolo completo

D7 (06/07/2020): Retal: 14 ug/ml, 60 ml ; Protocolo completo
D8 (08/07/2020): Retal: 14 ug/ml, 60 ml ; infiltração local de O3
D9 (10/07/2020): Retal: 14 ug/ml, 60 ml ; infiltração local de O3
D10 (13/07/2020): Retal: 17 ug/ml, 60 ml ; Protocolo completo
D11 (15/07/2020): Retal: 17 ug/ml, 60 ml ; infiltração local de O3
D12 (17/07/2020): Retal: 17 ug/ml, 60 ml ; Protocolo completo
D13 (27/07/2020): Retal: 19 ug/ml, 60 ml ; infiltração local de O3
D14 (04/08/2020): Retal: 20 ug/ml, 60 ml ; infiltração local de O3

5 EVOLUÇÃO

Foram realizados registros de imagem para avaliação da evolução do tratamento, nos seguintes tempos experimentais: D1 (figura 1), D7 (figura 2), D10 (figura 3) e ao final do tratamento (figura 4). Na segunda sessão da ozonioterapia já foi possível observar uma pequena redução na fluidificação das fezes, com início de uma melhoria na consistência e diminuição da prostração. Com as aplicações subsequentes essa evolução foi se confirmando, assim como o controle da incontinência fecal (Figura 2, 3 e 4).

Figura 2: Início da consolidação das fezes, pedaços aerados.



Figura 3: pedaços aerados, pouco consistentes, contornos nítidos.



Figura 4: Aspecto normal, consistente, com fendas na superfície.



6 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Embora a causa exata da enterite linfoplasmocitária ainda não seja bem esclarecida, acredita-se que sua patogênese seja mediada por fatores imunológicos, ambientais e genéticos, que contribuem para a expressão da doença. Os fatores que têm maior probabilidade de desempenhar um papel patogênico importante incluem alterações na função de barreira da mucosa e disfunção do sistema imunológico da mucosa, perda de tolerância à microflora endógena, antígenos dietéticos ou auto antígenos, resultando em inflamação crônica no trato gastrointestinal (KLEINSCHMIDT et al., 2007). Dessa maneira, na presença de um antígeno, ocorre a ativação de receptores Toll-like presente nas células epiteliais, assim como nas células da linha mielóide (monócitos, granulócitos e linfócitos) localizados na lâmina própria intestinal. A ativação destas células resulta na produção e expressão de mais receptores Toll-like, bem

como na produção de diversas citocinas pro-inflamatórias, as quais não só ativam outras células inflamatórias presentes na mucosa intestinal, como também exercem efeitos quimiotáticos sobre outros linfócitos, monócitos e outros leucócitos inflamatórios presentes na circulação sistêmica (MAGALHÃES, 2008).

Em contrapartida, a tolerância imunológica é caracterizada por uma hiperatividade local com proliferação de células Treg, pela produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- β) e de IgA secretória (protetora de mucosa), concomitante à hiporresponsividade sistêmica com baixa produção de IgG e IgE específicas. Esse fenômeno é o oposto ao observado em desordens inflamatórias presentes nas hipersensibilidades alimentares e em doenças autoimunes, cujo predomínio é de células T efectoras e citocinas inflamatórias (NERCOLINI, 2019)

A ozonioterapia destaca-se como uma potencial abordagem terapêutica para modulação da resposta imune, podendo levar a benefícios clínicos em pacientes com doença inflamatória intestinal, Nercolini (2019), obteve resultados promissores ao associar a ozonioterapia e o transplante de microbioma fecal, em um paciente com colite histiocítica ulcerativa, onde foi possível observar uma melhora significativa em relação ao aspecto das fezes (consistência firme e coloração normal), assim como uma nítida remissão dos sinais clínicos e o status geral do paciente.

Embora poucos estudos sobre as aplicações do ozônio em doença inflamatória intestinal estejam descritos na literatura, é sabido que o ozônio possui efeito imunomodulador, visto que, este regula a síntese de citocinas em monócitos e linfócitos, devido à ativação de fatores nucleares de transcrição genica (SCASSELLATI et al., 2020). A ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), induz a transcrição de RNA mensageiros em uma variedade de citocinas e induz a produção e liberação de interferons (INF- α ; INF- β e INF- γ); fator de necrose tumoral α (TNF- α); fator transformador de crescimento transformador β (FGT- β); fator estimulador de colônia de granulócitos-monócitos (G-CSF) e interleucina (IL-1,2,4,6,8,10), sendo um mediador da imunidade e resposta inflamatória (DÍAZ LUIS et al., 2013). O papel das citocinas pró-inflamatórias, interleucina (IL)-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-12 e interferon gama (IFN- γ), em iniciar e manter a inflamação da mucosa há muito foi estabelecido. O fator nuclear kappa B (NF- κ B) é o principal regulador da expressão dessas citocinas, e está fortemente ativado na doença inflamatória intestinal, sugerindo importante função na patogênese da doença (COELHO, 2019)

Nesse sentido, a utilização do ozônio nas respostas inflamatórias torna-se um potencial terapêutico promissor, desde que, seja utilizado de forma criteriosa, vários estudos foram conduzidos com o uso do ozônio em concentrações adequadas, denominado uma “janela terapêutica”, diante disso é sabido que, o estresse oxidativo produzido pela técnica, quando induzido de forma intensa, ativa o fator nuclear kappa B (NF- κ B), levando a respostas inflamatórias e lesão tecidual pela produção de COX2, PGE2 e citocinas. Por outro lado, o estresse oxidativo moderado ativa o fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 (Nrf2) e reprime o NF- κ B e as respostas inflamatórias (DE SÁ ANDRADE, 2020) bem como ativar outro fator de transcrição nuclear, o fator-1 α induzível por hipóxia (HIF-1 α), que desempenha um papel crítico no tratamento de doenças vasculares e degenerativas (DE SÁ ANDRADE, 2020; ZENG & LU, 2018).

Nesse sentido, segundo Izadi et al., (2020), a terapia com ozônio pode regular as respostas do sistema imunológico e manter o equilíbrio por meio do acionamento ou da supressão do sistema imunológico com base no tipo e condição das doenças, visto que, em seu estudo clínico terapia com ozônio pode contribuir para o tratamento da esclerose múltipla (EM), uma doença autoimune neurodegenerativa com inflamação crônica, reduzindo o estresse oxidativo e a inflamação, além de manter a autotolerância imunológica dos pacientes.

Delgado-Roche et al., (2017), demonstrou que a terapia com ozônio diminui os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias TNF α , IL-1 β , e IL-10, garantindo efeito anti-inflamatório nos pacientes com EM, após o tratamento com ozônio.

Embora não tenham sido encontrados na literatura relatos demonstrando a eficácia ozonioterapia associada ao tratamento da enterite linfoplasmocitária, nesse paciente foi possível observar um efeito imunomodulador associado ao tratamento, neste relato, a ozonioterapia tornou-se um tratamento promissor, visto que, eliminou os sinais clínicos decorrentes da inflamação intestinal, assim como, garantiu a consistência do bolo fecal e controle da incontinência fecal. O ozônio atua como uma terapia destrutivamente contra bactérias, fungos e vírus, regulando o sistema imunológico celular e humoral, além de atuar como antioxidante para defender várias condições patológicas. No entanto, poucas pesquisas foram feitas âmbito das doenças inflamatórias intestinais. Contudo, neste relato foi possível observar um efeito sinérgico promovido pela integração de técnicas associadas a ozonioterapia, na qual foi possível observar uma evidente melhora clínica de um animal refratário ao tratamento alopático. Notavelmente, os efeitos terapêuticos do ozônio dependem de sua concentração, portanto, um gerador de ozônio preciso torna-se muito essencial.

REFERÊNCIAS

COELHO, M.R. O uso da curcumina como terapia complementar nas doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados. Dissertação de mestrado, Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) 2019.

DELGADO-ROCHE, L., RIERA-ROMO, M., MESTA, F., HERNÁNDEZ-MATOS, Y., BARRIOS, JM, MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G., AL-DALAIEN, SM. O ozônio medicinal promove a fosforilação do Nrf2, reduzindo o estresse oxidativo e as citocinas pró-inflamatórias em pacientes com esclerose múltipla. *Jornal Europeu de Farmacologia*, v. 811, p. 148-154, 2017.

DE SÁ ANDRADE, L. Estado d'Arte da Ozonioterapia em feridas: a contribuição do enfermeiro. Monografia (Especialização), Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem, 2020.

DE SOUZA, A. D. C. F. Colonoscopia e histopatologia do intestino grosso e íleo de cães: série de casos. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais. 2019

DÍAZ LUIS, J; MACÍAS ABRAHAM, C; MENÉNDEZ CEPERO, S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, v. 29, n. 2, p. 143-153, 2013.

GOUVÊA, F., PENNACCHI, C., ASSAF, N., ARANTES, E., STEFANISZEN, A., VIEIRA, E., MELCHERT, A. Doença inflamatória intestinal em cães—relato de casos. *Ars Veterinaria*, v. 36, n. 4, p. 332-336, 2020.

GUÍMARO, J. D. O. M. Doença inflamatória crônica do intestino: estudo comparativo entre a imagem endoscópica e o resultado histopatológico em 73 canídeos. Dissertação de Mestrado, Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária. 2010

IZADI, M., TAHMASEBI, S., PUSTOKHINA, I., YUMASHEV, A. V., LAKZAEI, T., ALVANEGH, A. G., ROSHANGAR, L., DADASHPOUR, M., YOUSEFI, M., AHMADI, M. Changes in Th17 cells frequency and function after ozone therapy used to treat multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 46, p. 102466, 2020.

KLEINSCHMIDT, S., MENESES, F., NOLTE, I., HEWICKER-TRAUTWEIN, M. Characterization of mast cell numbers and subtypes in biopsies from the gastrointestinal tract of dogs with lymphocytic-plasmacytic or eosinophilic gastroenterocolitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. v. 120, n 3-4, p. 80-92, 2007

MAGALHÃES, T.M.L.P. Enterite linfoplasmocítica canina. Dissertação de Mestrado, Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária. 2008

MARSILIO, S., KLEINSCHMIDT, S., NOLTE, I., HEWICKER-TRAUTWEIN, M. Immunohistochemical and Morphometric Analysis of Intestinal Full-thickness Biopsy Samples from Cats with Lymphoplasmacytic Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Comparative Pathology*, v. 150, n.4, p. 416-423, 2014.

NERCOLINI, N. A. M. Tratamento convencional associado ao transplante de microbioma fecal e ozonioterapia em colite histiocítica ulcerativa em um cão: relato de caso. TCC (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Curitibanos. Medicina Veterinária., 2019

SCASSELLATI, C., CIANI, M., GALOFORO, A. C., ZANARDINI, R., BONVICINI, C., & GEROLDI, C. Molecular mechanisms in cognitive frailty: potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. *Mechanisms of ageing and development*, v. 186, p. 111210, 2020.

SILVEIRA, M. F., DE OLIVEIRA GAMBA, C., GUIM, T. N., BONEL-RAPOSO, J., FERNANDES, C. G. Enterite linfocítica-plasmocítica idiopática na síndrome do intestino irritável canina. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, v. 11, n. 2, p. 131-136, 2013.

WAGNER, A., JUNGINGER, J., LEMENSIECK, F., HEWICKER-TRAUTWEIN, M. Immunohistochemical characterization of gastrointestinal macrophages/phagocytes in dogs with inflammatory bowel disease (IBD) and non-IBD dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 197, p. 49-57, 2018

ZENG, J., LU, J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *International immunopharmacology*