

Resposta inflamatória em cães com dermatite atópica

Inflammatory response in dermatitis atopic dogs

Liege Teixeira - Médica Veterinária, Mestre. Pós-Graduada do Curso de Dermatologia Veterinária do Instituto Qualittas de Pós-Graduação. Porto Alegre, RS
lialumel@gmail.com

Cristiano Gomes - Professor Doutor de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, Universidade Federal de Santa Catarina - Campus Curitibanos
cristiano.gomes@ufsc.br

Luciano Trevisan - Professor Doutor de Nutrição Animal, Departamento de Zootecnia, Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
ltrevisan@ufrgs.br

Teixeira L; Gomes C; Trevisan L. Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 5 (14); 38-44.

Resumo

A dermatite atópica canina é uma doença inflamatória crônica pruriginosa de caráter genético, na qual a pele apresenta hiper-reatividade a alérgenos ambientais diversos. As principais alterações genéticas estão associadas à perda da função de barreira protetora da pele e a ativação de mediadores pró-inflamatórios, com prevalência da resposta humoral mediada por imunoglobulinas da classe E IgE. Os ácidos graxos poli-insaturados das séries ômega 3 e ômega 6 têm importante papel na fluidez das membranas celulares e na modulação da resposta inflamatória, além de participarem na constituição da epiderme. A suplementação com ácidos graxos poli-insaturados pode servir para aliviar os sinais clínicos da doença, reduzir a resposta inflamatória e melhorar a qualidade de vida dos animais portadores dessa dermatopatia.

Palavras-chave: ácidos graxos, atopia, mediadores inflamatórios, pele, prurido.

Abstract

Canine atopic dermatitis is a chronic pruritic inflammatory disease of genetic character, in which the skin has hyper-reactivity to environmental antigens. The major genetic changes are associated with loss of skin barrier function and activation of inflammatory mediator with immunoglobulin E (IgE) mediated type 1 hypersensitivity responses. Polyunsaturated fatty acids omega 3 and omega 6 participate in the constitution of the epidermis, membranes fluidity and in the inflammatory responses. The polyunsaturated fatty acids supplementary can minimize clinical signs, reduce inflammatory response and increase the life quality of atopic dogs.

Keywords: atopic, fatty acids, inflammatory mediators, pruritus, skin.

Introdução

A pele é o maior órgão de um organismo e além de recobrir o corpo e atuar como barreira anatômica e fisiológica, tem importantes funções como a reservatório de água, eletrólitos e macromoléculas, produção de vitamina D, termorregulação e imunomodulação (1). Desse modo, ela é exposta a vários desafios, refletindo na alta prevalência de casos dermatológicos na clínica veterinária, entre eles a dermatite atópica (1,2). A dermatite atópica canina é uma doença inflamatória crônica, pruriginosa, recorrente, que afeta indivíduos com predisposição genética e está associada com a produção de anticorpos IgE contra alérgenos ambientais (3,4,5). Sua patogênese não está completamente compreendida, sendo associada à hipersensibilidade tipo I (imediate), apresentando hiper-reatividade cutânea a alérgenos de diferentes tipos, entre eles os antígenos microbianos, irritantes ambientais e trofo-alérgenos (4,5). Alterações genéticas causam distúrbios na função de barreira tegumentar e defeitos na resposta imune antimicrobiana contribuindo para seu caráter multifatorial (3,4).

Pesquisas têm sido direcionadas para compreender o papel dos ácidos graxos como mediadores inflamatórios nos cães com dermatite atópica. Neste sentido o uso de suplementos ou ingredientes ricos em ácidos graxos poli-insaturados fornece uma nova ferramenta para aliviar os sinais clínicos da doença e melhorar a qualidade de vida dos animais portadores dessa dermatopatia. Esse trabalho visa revisar o papel dos ácidos graxos poli-insaturados na modulação da resposta inflamatória e como a suplementação dietética pode contribuir para melhorar as funções da pele.

Resposta inflamatória

A epiderme é a primeira linha de defesa entre o ambiente e o organismo. Ela é dividida em estratos, conforme o estágio da diferenciação dos ceratinócitos basais (2). A sua integridade é mantida por desmossomos modificados, queratinócitos diferenciados e lipídios intercelulares. Grânulos lamelares contendo uma matriz lipídica composta por ceramidas, colesterol, ácidos graxos e ésteres de colesterol, são eliminados no espaço extracelular, o que garante a hidratação, a flexibilidade e a impermeabilidade da camada córnea (6). Além disso, há

liberação de metabólitos de peptídeos e de lipídeos pelas células da epiderme, que possuem atividades antimicrobianas (1).

Na dermatite atópica defeitos genéticos na codificação das proteínas de adesão levam à descamação prematura dos corneócitos, adelgaçamento da camada córnea e aumento do espaço intercelular (4,6). Há redução na extrusão de lipídios para o meio extracelular e na produção de ceramidas, perda de água transepidermal (TEWL - transepidermal water loss) e redução da função de barreira física da epiderme, facilitando o contato com alérgenos e irritantes, amplificando a resposta inflamatória e o prurido (4,7).

A atopia é uma reação de hipersensibilidade do tipo I, mediada principalmente pela imunoglobulina E (IgE) (Figura 1). Essas reações envolvem predisposição genética, produção de anticorpos reagentes, degranulação dos mastócitos e iniciam após o segundo contato com o antígeno, sendo também chamadas de reações imediatas (1). A ação contínua de irritantes reduz o limiar de prurido, facilitando o trauma e conseqüente prejuízo de barreira (6). O trauma gerado pelo prurido ativa a cascata de citocinas secretadas pelos ceratinócitos, promovendo a proliferação de células dendríticas na epiderme, aumentando e perpetuando o processo inflamatório (6). Ao serem ativadas, as células de Langerhans migram para os linfonodos e, a partir da liberação das interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, conduzem a diferenciação de linfócitos T auxiliar (Th0) em T auxiliar 2 (Th2), os quais migram para a pele (8). As células de Langerhans apresentam os antígenos às células Th2, as quais estimulam a proliferação de linfócitos B e a produção de IgE alérgeno-específica, que se ligam aos mastócitos dérmicos através de receptores de alta afinidade (9,10,11,12). Exposições subsequentes aos alérgenos resultam em ligações cruzadas de IgE adjacentes, levando a degranulação dos mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios (11).

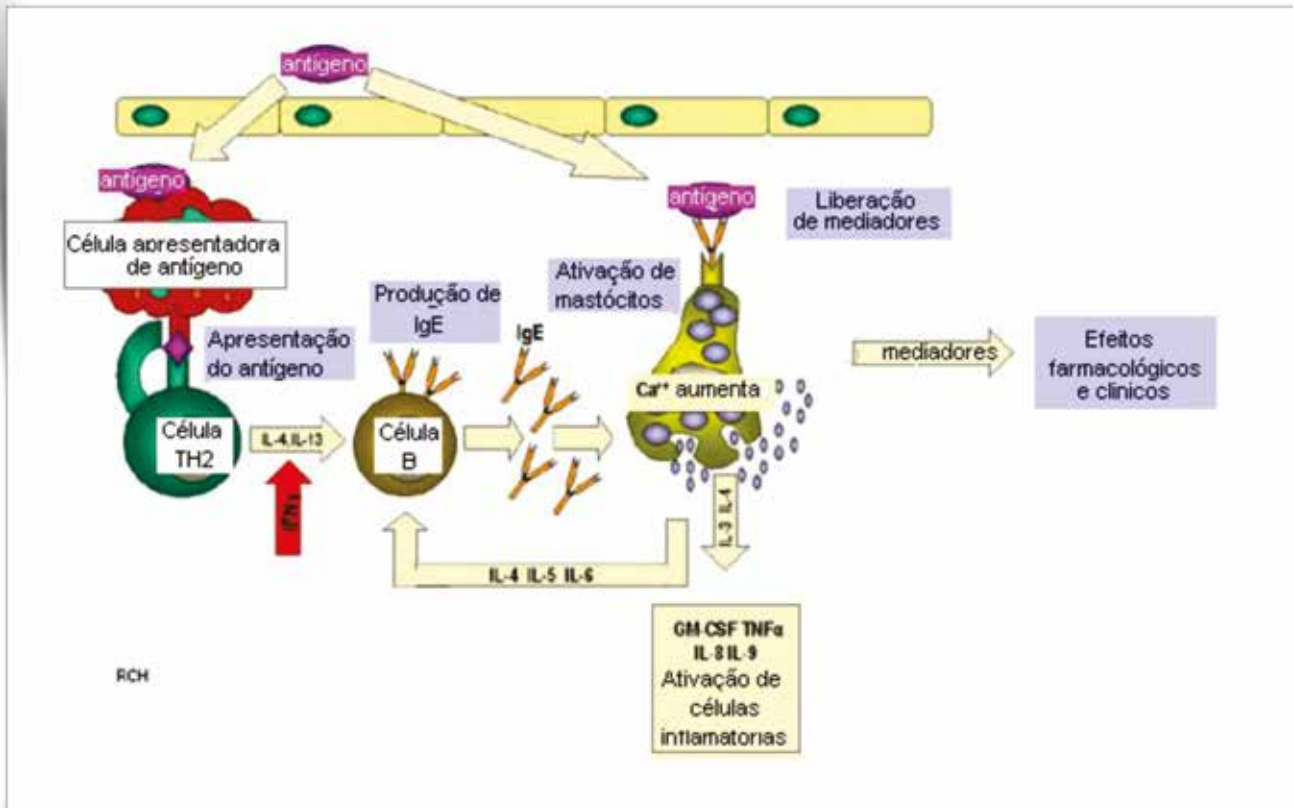


Figura 1 - Indução e mecanismos efetores em hipersensibilidade tipo I. Fonte: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-port-chapter17.htm>

Os mediadores inflamatórios presentes nos grânulos mastocitários são a histamina, serotonina, heparina, proteases neutras, citocinas, e os derivados do ácido araquidônico. Este último é ativado por uma das duas vias de degradação: a via das lipoxigenases, que leva à formação de leucotrienos, ou a via das cicloxigenases que forma as prostaglandinas (10,11,12). A combinação dos mediadores inflamatórios com os derivados do ácido araquidônico resulta no desenvolvimento dos sinais iniciais da inflamação como eritema, edema e prurido (8,9,13). Os mediadores sintetizados após a ativação dos mastócitos incluem os leucotrienos, as prostaglandinas, as citocina e as quimiocitocinas (8,11), que estão associados à fase tardia da reação que ocorrem de 4 a 6 horas após o evento inicial, sendo responsáveis pelo recrutamento das células inflamatórias, como as células Th2 e os eosinófilos, levando a inflamação crônica (8,11).

Ácidos graxos poli-insaturados e inflamação

Os ácidos graxos (AG) existem no corpo na forma livre, não esterificada ou na forma de triacilgliceróis (três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol) esterificada que serve como reserva de energia do organismo (14). Os AG variam no tamanho da cadeia carbonada e podem ser saturados ou insaturados. Ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) são constituídos por uma cadeia longa de carbonos com um grupamento carboxila terminal, possuindo uma região hidrofílica e uma hidrofóbica (14). São denominados baseando-se no número de átomos de carbonos, no número de duplas ligações (0 a 6) e na localização das duplas ligações – no terceiro, sexto, sétimo ou nono carbono a contar do carbono ômega (14,15). São duas classes de PUFA's, representados pelo ácido linoleico (LA) e ácido li-

linolênico (ALA) e todos os seus derivados (Figura 2). Os PUFA's possuem várias funções no organismo, sendo importantes constituintes dos fosfolípidos de membrana, agindo na ligação de substâncias com os receptores celulares e na transmissão dos sinais, além das propriedades físicas como fluidez, estabilidade e suscetibilidade ao dano oxidativo

(14,15). Os AG ômega 6 são considerados pro-inflamatórios enquanto os ômega 3 são anti-inflamatórios. Os EPA e DHA têm efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios e seus derivados retardam a neuro-inflamação, o estresse oxidativo e a morte de células apoptóticas.

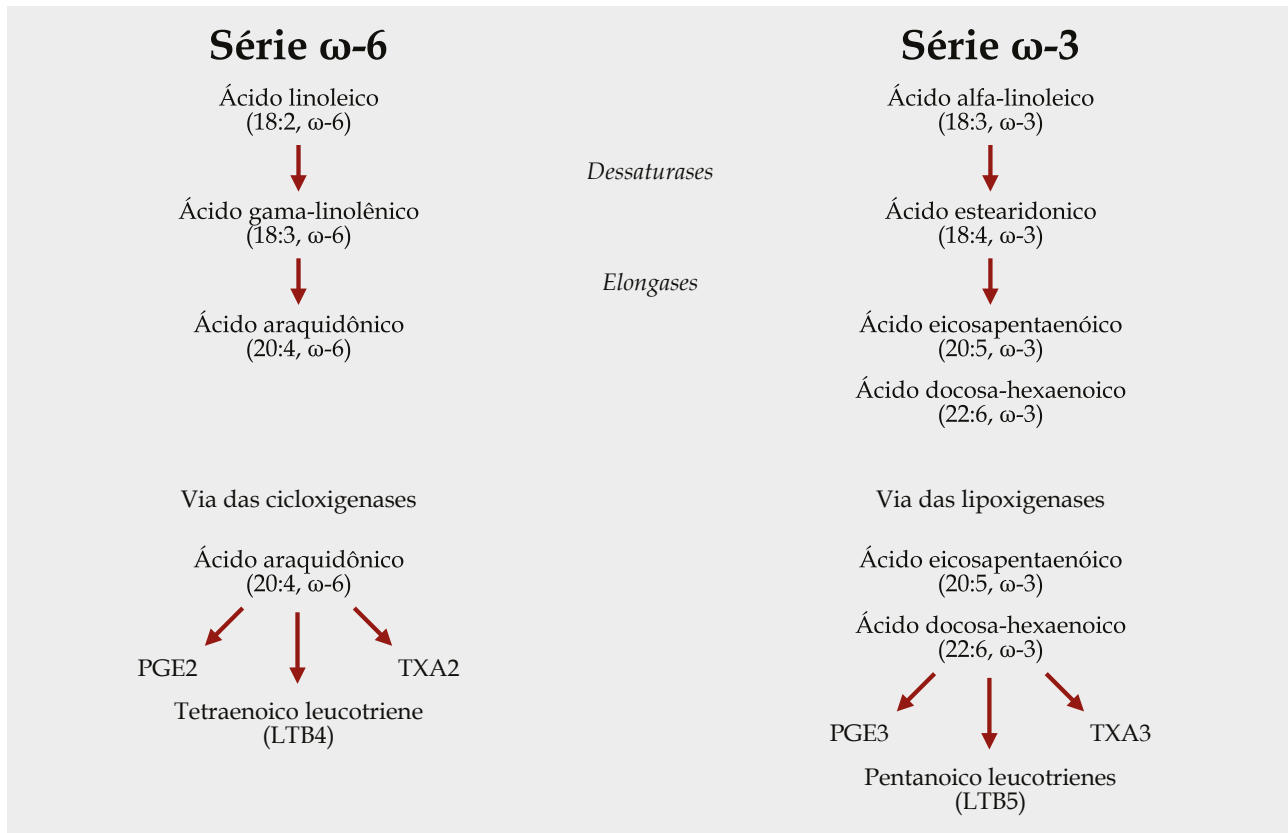


Figura 2 - Biossíntese dos ácidos graxos poli-insaturados e formação de eicosanóides. Fonte: <http://biobiocolesterol.blogspot.com.br/2011/11/eicosanoides.html>

Na epiderme, os PUFA's possuem funções estruturais, como a ligação da água ao estrato córneo conferindo elasticidade e maleabilidade à pele, formação e manutenção da função de barreira permeável e proliferação das células da epiderme (16). O LA é um importante componente das ceramidas que são necessários para manter a função de barreira lipídica, enquanto AA influencia a proliferação celular da epiderme através da produção de prostaglandinas (PGE2). A pele armazena AA, mas não consegue converter LA em AA porque não possui

a enzima que faz a elongação (16). Existe evidências que cães com dermatite atópica possuem limitada capacidade para metabolizar AG ômega 6, devido a reduzida atividade da enzima delta 5 e/ou delta 6 desaturase (17,18).

A elevação nos níveis de ômega 3 na pele e em outros tecidos leva ao decréscimo na produção e atividade de eicosanóides pró-inflamatórios e aumenta a síntese de metabólitos menos inflamatórios (19,20). Isso se deve ao caráter competitivo entre esses dois ácidos pelo mesmo sistema de enzimas.

Desse modo, ao aumentar o nível de ômega 3 há a inibição do metabolismo de ômega 6 quando ácidos graxos são liberados das membranas durante uma reação inflamatória (16). Além disso, os componentes produzidos pelo metabolismo do EPA são menos inflamatórios que os produzidos pelo AA (19,20) e influenciam a resposta inflamatória por alterar a sinalização celular e inibir a secreção de citocinas (16). Nas células com respostas inflamatórias, os níveis de AA são altos em relação aos demais AG, atuando como precursor para a biossíntese dos eicosanóides que estarão envolvidos na modulação da intensidade e duração das respostas inflamatórias (19,21). Os eicosanóides são uma família de moléculas biológicas sinalizadoras potentes, com meia-vida curta e ação local (autócrina) ou próxima (parácrina), que incluem as prostaglandinas, leucotrienos, prostaciclina e tromboxanos (20,22). Participam também de reações imunorregulatórias e de proliferação celular da epiderme (20). A sua síntese depende da disponibilidade e tipo de ácido graxo precursor originário da membrana celular, pela atividade de dois sistemas metabólicos de enzimas, ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase (LOX) e pela competição dos substratos por esses sistemas (15,19,22).

Os produtos da via das COX, as prostaglandina, tromboxano e prostaciclina, são envolvidos na regulação de vários processos fisiológicos no sistema vascular, tanto nas respostas inflamatórias quanto nas anti-inflamatórias (15,22). Os derivados do AA são poderosos mediadores vasoativos e desenvolvem uma importante função na angiogênese e no processo de reparo vascular, controlando a migração e proliferação de células endoteliais. Porém em níveis elevados são mediadores potentes de inflamação nas reações de hipersensibilidade tipo 1 que ocorrem nos casos de dermatite atópica (20). A prostaglandina PGE2 tem diversos efeitos pró-inflamatórios, incluindo indução de febre, aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, além de dor e edema causado por substâncias como a bradicinina e histamina (23). Por outro lado, a PGE2 também parece ser imunossupressora, visto que reduz a proliferação de linfócitos e a atividade das células Natural Killer (NK) e inibe a produção do Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), das interleucinas 1, 2 e 6 e de interferon-gama (IFN- γ) (15,22).

Como os produtos da COX, os metabólitos derivados da via das LOX desempenham importantes

funções no desenvolvimento e na resolução da inflamação. Estes incluem os leucotrienos, lipoxinas e hepoxilinas. Os leucotrienos constituem um grupo de eicosanóides acíclicos originalmente isolados de leucócitos (15,19). Estimulam o acúmulo de leucócitos, a sua capacidade de fagocitose e eliminação de eventuais micro-organismos, além da geração de outros mediadores inflamatórios (19,22). Os leucotrienos da série 4 (LBT4, LTC4, LTD4 e LTE4), derivados do AA, agem na modulação da intensidade e duração da resposta inflamatória, através do aumento da permeabilidade vascular e do estímulo ao fluxo sanguíneo local. São importantes agentes quimiotáticos para os leucócitos, induzem liberação de enzimas lisossomais, estimulam a geração de espécies reativas de oxigênio, de TNF-alfa, IL-1 e IL-6, e inibem a proliferação de linfócitos (22,23). Já os leucotrienos da série 5, derivados do EPA, apresentam ação anti-inflamatória, portanto, são potencialmente protetores no caso de enfermidades em que a resposta imune compreende a etiologia do quadro, como na asma, psoríase, doença inflamatória intestinal, entre outras (19,22).

Suplementação de ácidos graxos

A deficiência de AG em cães é caracterizada bioquimicamente na pele pela ausência de LA e AA e pelo acúmulo de ácidos monoinsaturados como o ácido oleico (16). Em cães, LA e ALA são considerados ácidos graxos essenciais e seus níveis podem ser modulados através da dieta (24). As principais fontes de ômega 6 são as sementes de plantas oleaginosas, óleos de soja, milho, girassol e nas castanhas. O ômega 3 é encontrado em plantas e animais marinhos, principalmente fitoplâncton, algas, peixes de águas frias e profundas e óleos de peixe; também podem ser encontrados nos óleos de canola e linhaça, porém nestes últimos são encontrados somente o ALA (15) (Tabela). A inclusão de ômega 3 na dieta influencia a estrutura lipídica das membranas celulares e as respostas fisiológicas, podendo colaborar para a redução dos processos inflamatórios (22). A incorporação de AG na dieta altera a composição de AG os tecidos animais (25). Esta mudança no perfil lipídico é crescente até 28 dias, depois se torna estável mediante o consumo do mesmo alimento.

Ômega 3	Ômega 6
Óleo de milho (70% ácido linoléico)	Óleo de peixes de água fria (12 a 15% de EPA)
Óleo de cártamo (78% ácido linoléico)	Linhaça (57% ácido alfa-linolênico)
Óleo de girassol (69% ácido linoléico)	Óleo de canola (8% ácido alfa-linolênico)
Óleo de semente de algodão (54% ácido linoléico)	Óleo de grão de soja (7% ácido alfa-linolênico)
Óleo de grão de soja (54% ácido linoléico)	

Tabela - Fontes de ácidos graxos ômega 3 e ômega 6 em alguns alimentos utilizados na alimentação de animais de estimação. Adaptado de: CASE, P. L. et al. Canine and Feline Nutrition: a resource for companion animal professionals. 3. ed. Elsevier, 2011; p. 562.

A quantidade e tipo de ômega 3 e 6 e a razão entre eles deve ser considerada para avaliar os efeitos no plasma e níveis teciduais e síntese de eicosanóides. A dose inicial para suplementação em cães deve suprir 175 mg de ômega 3 (EPA, DHA) por quilo de peso corporal por dia (20). Segundo Hillier 2002 (26) doses de 40 mg/kg de ácido graxo ômega 3 e 60 a 138 mg/kg de ácido graxo ômega 6, podem ser administrados por via oral uma vez ao dia. Em estudo conduzido por Wander e colaboradores em 1997 (27) utilizando Beagles idosos saudáveis alimentados com dietas contendo óleo de peixe na proporção ômega 6 : ômega 3 de 1,4:1, apresentaram aumento de DHA e EPA e decréscimo de AA no plasma, produção reduzida de PGE2 pelas células mononucleares sanguíneas e aumento da produção de LBT5 pelos neutrófilos. O aumento no consumo de ácidos graxos poli-insaturados eleva a exigência de vitamina E tanto para suprir as exigências nutricionais, quanto para exercer sua função antioxidante (28). Existe, assim, um limite ideal para ingestão de ômega 3, e uma proporção entre ômega 6: ômega 3 satisfatória na dieta, que modifique a produção de substâncias pró-inflamatórias mas que não cause impacto negativo em outras funções do sistema imune ou ao status da vitamina E (23).

Conclusão

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica pruriginosa de base genética e múltiplos fatores perpetuantes, na qual a estrutura e função da epiderme estão comprometidas. O tratamento requer uma abordagem multidisciplinar e a suplementação de ácidos graxos poli-insaturados, pode modular a resposta inflamatória, reduzir o prurido e recuperar as funções teciduais e imunológicas. Essa suplementação em cães atópicos propicia mudanças na composição dos fosfolípides das membranas celulares e em mediadores inflamatórios, podendo reduzir a resposta inflamatória exacerbada. Ainda não há consenso sobre qual a melhor concentração e proporção entre as séries de ácidos graxos ômega 6 e ômega 3 a ser suplementada, assim como as respostas obtidas em estudos clínicos são variáveis devido às características individuais de cada animal. Espera-se que os efeitos dos ácidos graxos a partir de 15 dias do início da suplementação, uma vez que o perfil das membranas celulares é alterado a partir deste período e as concentrações somente são estabilizadas após 28 dias de consumo ininterrupto. A interrupção da suplementação altera a concentração tecidual e os efeitos alcançados podem ser perdidos. Portanto, recomenda-se que pacientes atópicos devam ser suplementados continuamente para controle dos sintomas.

Referências

1. Lucas, R. Semiologia da Pele. In: Feitosa, FLF. Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico. São Paulo: Roca, 2008; 2.ed. p.641-687.
2. Scott, WD. et al. Muller & Kirk's: Small Animal Dermatology. Saunders: London, 2001; 6.ed. 1552 p.
3. DeBoer, DJ, Hillier, A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2001; 81:271-276.
4. Olivry, T. et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Veterinary Dermatology, 2010; 21:233-248.
5. Nutall, T, Uri, M, Halliwell, R. Canine atopic dermatitis – what have we learned? Veterinary Record, 2013; 172:201-207.
6. Addor, FAS, Aoki, V. Skin barrier in atopic dermatitis. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2010; 85(2):184-94.
7. Solomon, SEB. et al. Piodermite bacteriana em cães com dermatite atópica – revisão de literatura. Medvop Dermato – Revista de educação continuada em dermatologia e alergologia veterinária, 2011. 1(1):57-62.
8. Marsella, R. Atopy: New targets and new therapies. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 2006; 36(1):161-174.
9. Alberts, B. et al. Biologia Molecular da Célula. Porto Alegre: Artes Médicas, 2004, p. 1394-1396.
10. Gross, TL. et al. Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis. 2 ed. Blackwell:Oxford, 2005. p.200-206.
11. Patel, A. Forsythe, P. Dermatologia em pequenos animais. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 379p.
12. Day, MJ, Shaw, SE. Immune-mediated skin disease. IN: Day, M. J. Clinical Immunologia of the dog and cat. London: Manson Publishing, 2008. 2 ed, p.121-170.
13. Farias, MR. Dermatite atópica canina: da fisiopatologia ao tratamento. Clínica Veterinária, 2007; 69:48-62.
14. Lehninger, A.L, et al. Lehninger - Princípios de Bioquímica. São Paulo: Sarvier, 2006. 4 ed. 907p.
15. Andrade, PMM, Carmo, MGT. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. Revista de metabolismo e nutrição, 2006; 8(3):125-142.
16. Outerbridge, CA. Nutritional Management of Skin Diseases. In: Fascetti, AJ.; Delaney, S J. Applied Veterinary Clinical Nutrition. Oxford:Wiley. 2012. p.157-174.
17. Saevik, BK. et al. Fatty acid composition of serum lipids in atopic and healthy dogs. Research in Veterinary Science, 2002; 73:153-158.
18. Fuhrmann, H. et al. Erythrocyte and plasma fatty acid patterns in dogs with atopic dermatitis and healthy dogs in the same household. The Canadian Journal of Veterinary Research, 2006; 70:191-196.
19. Calder, PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. The American Journal of Clinical Nutrition, 2006; 83(suppl):1505S-195S.
20. Case, PL. et al. Canine and Feline Nutrition: a resource for companion animal professionals. Missouri: Elsevier, 2011. 2 ed. 562p.
21. Barbalho, AM. et al. Papel dos ácidos graxos ômega 3 na resolução dos processos inflamatórios. Medicina, 2011; 44(3):234-40.
22. Gomes, TKC. Oliveira, SL. O papel dos ácidos graxos essenciais no perfil de eicosanóides e sua repercussão na resposta imune. Nutrire, 2010; 35(1):167-186.
23. Garófolo, A, petrilli, AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em paciente com câncer e caquexia. Revista de Nutrição, 2006; 19(5):.611-621.
24. FEDIAF. European Pet Food Industry Federation: Official Publication. Bruxelles, Belgic. 2014. Disponível em: <http://www.fediac.org/>. Acesso em: 31 abr. 2016.
25. Trevisan, L. et al. Maintenance of Arachidonic Acid and Evidence of D5 Desaturation in Cats Fed c-Linolenic and Linoleic Acid Enriched Diets. Lipids, 2012; 47: 413-423.
26. Hillier, A. Definitely diagnosing atopic dermatitis in dogs. Journal of Veterinary medicine, 2002; 97(3):198-208.
27. Wander, RC. et al. The ratio of dietary (n-6) to (n-3) fatty acids influences immune system function, eicosanoid metabolism, lipid peroxidation and vitamin E status in aged dogs, The Journal of Nutrition, 1997; 127:1198-1205.
28. Watson, DGT. Diet and Skin Disease in Dogs and Cats. The journal of nutrition, 1998; 26:2783-2789.

Recebido para publicação em: 10/06/2016.

Enviado para análise em: 23/06/2016.

Aceito para publicação em: 06/12/2017.