

Suporte nutricional em dermatite atópica

A dermatite atópica (dermatite por inalação dos caninos ou atopia canina) é de origem multifatorial e envolve defeitos de barreiras cutâneas, infecções microbianas e outros fatores de ataque. A maioria dos cães manifesta os primeiros sinais alérgicos entre os primeiros 6 meses e o 3º ano de vida. Devido a esse aspecto, determinadas raças de cães, como *retrievers*, *setters*, dálmatas, *boxers*, *bulldogs*, *poodles* e pastores alemães, são mais predispostas a serem atópicas, contudo outras raças também podem desenvolver atopia. A sua incidência tem aumentado nos últimos anos.

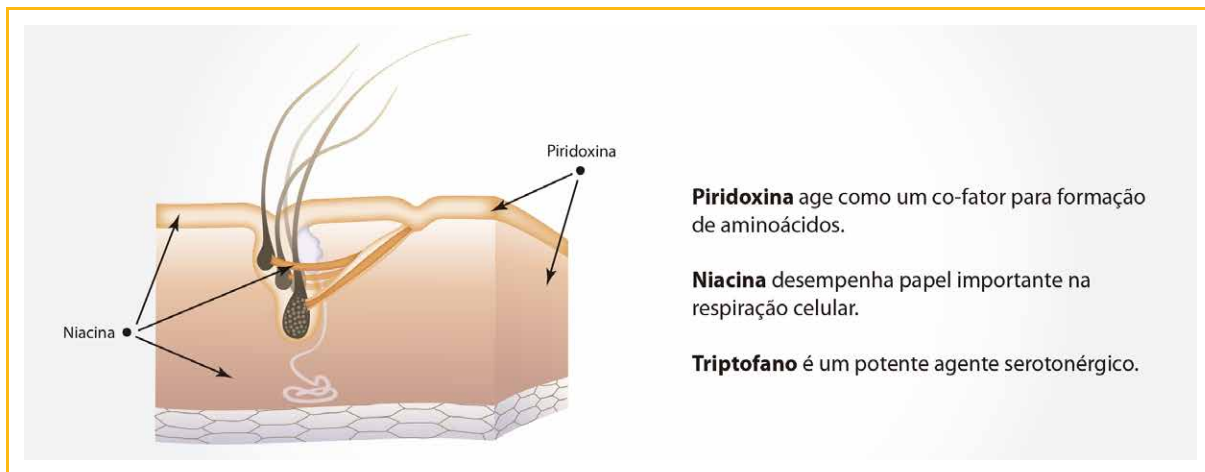
A atopia é uma reação de hipersensibilidade do tipo I, o que significa que vários alérgenos são capazes de promover anticorpos específicos (IgE e IgGd). A reação desses anticorpos, fixados às superfícies dos mastócitos, com os alérgenos específicos induz a liberação de mediadores responsáveis pela reação inflamatória e pelo prurido. Enzimas proteolíticas, histamina e leucotrienos são os mediadores mais comuns (WILLEMSE, 1994). Dependendo dos fatores envolvidos, a atopia pode ser estacional ou perene. Das alergias não estacionais, 30% resultarão em problemas alérgicos perenes (WILLEMSE, 1994).

O tratamento deve ser adaptado aos problemas clínicos individuais, ao temperamento e às finanças do proprietário. Além disso, é importante que seja bem definido e explicado, pois, provavelmente será para a vida toda do animal, e seu sucesso depende de vários fatores, incluindo o estado geral de saúde do animal, as causas (iden-

tificação de alérgenos e redução de concentração destes no ambiente) e a gravidade da sintomatologia, da alergia e da própria resposta do paciente aos tratamentos instituídos. Outra condição importante é o diagnóstico ser feito com muito rigor e controle observando-se:

1. o histórico do animal (em geral, manifesta-se entre 6 meses e três anos de idade);
2. uma anamnese correta, pois os sinais clínicos são específicos – prurido e eritema difuso que afetam orelhas, focinho, olhos, espaços interdigitais, pés e corpo ventral. Fungo recorrente e infecções bacterianas são comuns. Lesões crônicas incluem alopecia, liquenificação e hiperpigmentação;
3. entre 10% e 20% dos cães clinicamente atópicos terão os resultados dos testes de alergias intradérmicas e sorológicos negativos, segundo SCOTT (2001).
4. fatores externos como ectoparasitas (pugas) secundárias, estresse e variação ambiental (temperatura, umidade, produtos irritativos) podem levar a sérias complicações.

Algumas terapias são sugeridas para animais atópicos. Entre elas, a alergênica específica, a anti-inflamatória (em geral com glicocorticoides), a antimicrobiana e a anti-histamínica. Essas terapias têm uma característica comum: efeitos colaterais severos devido ao longo período de tratamento e recidivas. Demonstrou-se que o uso concomitante de ácido eicosapentaenoico por via oral é parcialmente efetivo em apenas 11% dos cães atópicos.



Muitos animais com dermatopatias têm apresentado melhora significativa com a suplementação de algumas substâncias que atuam também em distúrbios nutricionais, carenciais, metabólicos, ambientais e miscelâneas, além de colaborar com associações medicamentosas.

Vitaminas

Niacina

Niacina é o termo genérico para a nicotinamida, ou ácido nicotínico. Sua absorção ocorre no intestino delgado e um pequeno armazenamento ocorre no organismo. Qualquer excesso é eliminado pela urina.

Está presente em coenzimas essenciais para as reações de óxido-redução envolvidas na liberação de energia por carboidratos, gorduras e proteínas. Niacina é uma vitamina solúvel com propriedades hipolipemiantes; reduz triglicérides (20%-50%) e LDL (5%-25%), e aumenta HDL (15%-35%). O estudo Coronary Drug Project (1975) mostrou que o uso de niacina foi associado à redução de eventos coronários e mortalidade total. Mais recentemente, foi demonstrado que a niacina, combinada com outras drogas hipolipemiantes, pode atenuar a progressão da aterosclerose coronária e parece reduzir a mobilização de ácidos graxos livres dos adipócitos ao agir em receptores específicos e diminuir a formação de lipoproteínas ricas em triglicérides pelo fígado. Existem duas formas de niacina, uma de absorção rápida (cristalina), mais comumente associada com *flushing* e outra de liberação estendida, recentemente referida como de melhor tolerabilidade. O uso de niacina pode associar-se à dispepsia, ao aumento dos níveis plasmáticos de enzimas hepáticas e também a modestas elevações na glicose e ácido úrico, ao menos na utilização de doses de até 2g/dia da forma de liberação prolongada.

A niacina atua na maioria das coenzimas importantes no metabolismo de carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos (NAD e NADP); mantém crescimento físico normal e suprimento adequado de energia; promove a síntese de sais biliares que são necessários para a digestão de gorduras e a absorção de nutrientes lipossolúveis (vitaminas A, D, E) e regula a síntese de hormônios (tiroxina, insulina, somatropina ou STH); principalmente ativa no fígado, pele, intestinos e medula óssea, promove o metabolismo de gorduras e contribui para a inibição da formação de colesterol e trigli-

cerídeos é também conhecida como fator preventivo da *Pelle agra*, termo italiano para pele áspera, doença conhecida há séculos na Itália, e atribuída à deficiência de niacina. Influencia, ainda a formação de colágeno e a pigmentação da pele, provocada pela radiação ultravioleta. No cérebro, age na formação de substâncias mensageiras como a adrenalina, influenciando a atividade nervosa.

Manifestações de carência da niacina

A língua do paciente pode apresentar cor avermelhada, ulcerações e edema; salivação excessiva e aumento das glândulas salivares; podem aparecer dermatites parecidas com queimaduras de pele, diarreia, esteatorreia, náuseas e vômitos. No sistema nervoso, aparecem manifestações como cefaleia, tonturas, insônia, depressão, perda de memória e, nos casos mais severos, alucinações, demência, alterações motoras e neurológicas com períodos de ausência e sensações nervosas alteradas.

O estresse emocional pode induzir a um aumento dos níveis de ácidos graxos associado a um aumento da frequência cardíaca e da pressão diastólica, e dos níveis de adrenalina e de noradrenalina no sangue. O incremento dos níveis de ácidos graxos pode ser inibido mediante um tratamento de 0,5 g de ácido nicotínico, seis vezes ao dia. Bons resultados foram constatados no tratamento das enxaquecas e das cefaleias vasomotoras com doses diárias de 1 g de nicotinamida durante 2 a 3 meses. Essa vitamina pode ser utilizada com o recurso para diminuir a incidência de perturbações digestivas do tipo glossite ou estomatite, nas colites e enterocolites, assim como em casos de diarreia profusa ou esteatorreia idiopática, regra geral, associada a vitaminas do complexo B.

Piridoxina (vitamina B6)

A piridoxina, ou vitamina B6, é representada por três substâncias com estruturas diferentes: a **piridoxina**, um álcool primário; o seu correspondente aldeído, o **piridoxal**; e a **piridoxamina**, do grupo aminoetil. Para serem aproveitados no organismo dos animais, os três devem ser convertidos, no fígado, na forma ativa da vitamina, o fosfato de piridoxal (DRI, 1998). Age na forma de coenzima participante de uma série de reações metabólicas e transformações de aminoácidos, sendo muito importante no metabolismo

do triptofano. O fosfato de piridoxal atua como coenzima essencial para a ação de enzimas envolvidas no metabolismo dos aminoácidos como as transaminases, as sintetases e as hidroxilases. A vitamina tem importância especial no metabolismo da glicina, da serina, do triptofano, do glutamato e dos aminoácidos sulfurados (contendo enxofre na fórmula). Age na descarboxilação do 5-hidroxitriptofano, portanto, na síntese do neurotransmissor serotonina que, entre outras ações, está associada com a atenção, a energia e a motivação. O fosfato de piridoxal é coenzima para duas enzimas importantes do metabolismo cerebral: a transaminase ácida gama-aminobutírica e a descarboxilase glutâmica. O fosfato de piridoxal também funciona como quelato de metais, participa da síntese do ácido aracdônico (a partir do ácido linoleico), atua decisivamente nos processos inflamatórios, participa no transporte ativo de aminoácidos através das membranas celulares, entre outras ações. O fosfato de piridoxal é essencial para a síntese do ácido gama-aminolevulínico, precursor do heme (uma porfirina que contém ferro e que, unido à globina, forma a hemoglobina; o heme também faz parte de vários pigmentos respiratórios de muitas células, tanto vegetais como animais). Embora ainda seja nebuloso, o fosfato de piridoxal parece ter parte na excitabilidade dos neurônios, possivelmente por sua ação no metabolismo do ácido gama-aminobutírico (GABA). Dietas ricas em proteínas exigem maiores quantidades de piridoxal. A piridoxina, o piridoxal e a piridoxamina são prontamente absorvidos após a hidrólise dos seus derivados fosforilados. Uma grande parte do estoque corporal está na enzima fosforilase muscular, onde exerce mais ação de estabilizador da enzima do que qualquer papel catalítico (modificação na velocidade de uma reação química). Mais da metade da vitamina B6 circulante está sob a forma de piridoxal.

Carência de piridoxina

A deficiência dessa vitamina acarreta lesões seborreicas acima dos olhos, boca e nariz; inflamação da língua (glossite) e estomatite; convulsão, neurite periférica, irritabilidade; anemia microcítica (com hemácias pequenas). Há outros sinais atribuídos à falta da vitamina B6, como cálculos urinários de oxalatos, hiperglicemia e diminuição da síntese de anticorpos (DUTRA, 1998).

Triptofano

O triptofano é o aminoácido neutro precursor da síntese do neurotransmissor serotonina. Variações nos níveis séricos do triptofano podem alterar a concentração de serotonina no cérebro. Desse modo, os níveis plasmáticos de triptofano têm sido manipulados como um meio de potencializar os efeitos de drogas antidepressivas e para auxiliar no entendimento da fisiopatologia da depressão (MEESUEN, 1988). O triptofano destaca-se dos demais por pertencer ao grupo dos aminoácidos essenciais, sendo um dos menos abundantes na dieta (MEESUEN, 1988).

Uma vez absorvido é, em parte, levado para o sistema nervoso central (SNC), onde é convertido em 5-HT, ou poderá permanecer na periferia. O triptofano destinado ao SNC terá seu primeiro obstáculo na barreira hematoencefálica, pois sua baixa permeabilidade ao triptofano exige que este utilize a proteína transportadora de aminoácidos neutros grandes num processo de transporte ativo. O triptofano não é o único representante desse grupo e sua vaga no transportador será disputada com os demais aminoácidos (OLDENDORF e SZABO, 1976). A importância do transportador é fundamental porque por meio dele é explicado o efeito paradoxal da dieta nos níveis de triptofano do líquido. Quando o indivíduo ingere uma refeição hiperproteica, deveria ocorrer aumentos nos níveis séricos de triptofano ofertado pelas proteínas, possibilitando uma passagem maior dele ao SNC; entretanto na maioria dos casos, ocorre diminuição dos níveis desse aminoácido no líquido (FERNSTROM e FALLER, 1978). Esse efeito é explicado pelo transportador que será saturado pelos demais aminoácidos (SZABO, 1976). A ingestão de carboidratos também causa um efeito paradoxal nos níveis de triptofano. Apesar de sua ausência nos carboidratos, estes, quando ingeridos, provocam um aumento no triptofano do SNC. O mecanismo desse processo parece estar ligado ao fato da ingestão de carboidratos provocarem a liberação de insulina. Esse hormônio anabólico estimula a captação dos aminoácidos de cadeia ramificada, leucina, isoleucina e valina pelos músculos. Desse modo, diminui a competição pelo transportador (FERNSTROM e WURTMAN, 1971).

Quando o triptofano é impossibilitado de alcançar o SNC, seu metabolismo periférico ocor-

re de duas maneiras – uma reversível e outra não. A rota reversível compreende incorporação do triptofano na síntese protéica no fígado e em outros tecidos (CHRISTENSEN, 1964; MUNRO, 1970). Esses depósitos de triptofano podem ser mobilizados, sendo ele posteriormente ofertado ao SNC (BLOXAM et al, 1974). A rota irreversível compreende a enzima hepática L-triptofano-2,3-dioxigenase, ordinariamente conhecida como triptofano pirrolase. A secreção dessa enzima é estimulada pelos níveis séricos de triptofano e corticoides, ou seja, quanto maiores os níveis séricos dessas substâncias maior será a secreção da pirrolase. O triptofano também é responsável pela regulação da meia-vida da pirrolase, agindo sobre a enzima da seguinte maneira: o triptofano tem uma ação estimulante sobre a triptofano pirrolase – um aumento na concentração do triptofano sérico aumentará a produção hepática da enzima diminuindo a meia-vida do aminoácido. Ou seja, a meia-vida do triptofano é inversamente proporcional ao tamanho da dose administrada (JOSEPH et al, 1976, YOUNG e ORAVEC, 1979; GREEN et al, 1980). A maioria dos estudos propostos a correlacionar o triptofano com o sistema serotoninérgico utiliza a metodologia de depleção de triptofano na dieta. Quando se administra uma dieta de restrição de triptofano a animais, ocorre uma diminuição do seu nível sérico, assim como e redução dos níveis cerebrais de triptofano, 5-HT e ácido 5-hidroxi-indol-acético/5-HIAA (BIGGIO et al, 1974).

A transformação de triptofano em 5-HT ocorre dentro dos corpos dos neurônios serotoninérgicos, principalmente aqueles localizados no núcleo da rafe (GALLAGHER e AGHAJANTAN, 1976). O processo envolve a enzima triptofano hidroxilase, enzima limitante da síntese de 5-HT, que se encontra somente 50% saturada nos sítios do SNC, onde a 5-HT é produzida e converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano. Esse composto intermediário é encontrado em pequena quantidade, pois sua conversão a 5-HT é rápida. A enzima responsável por essa eficiente transformação, a descarboxilase dos aminoácidos aromáticos, é amplamente distribuída e age sobre um grande espectro de substratos, tendo reservas capazes de responder a cargas de 5-hidroxitriptofano, muitas vezes superiores ao normal (YOUNG e GALTHIER, 1981). Uma vez produzida, a 5-HT é armazenada em vesículas pré-sinápticas localizadas nos terminais

axônicos. Estudos demonstraram que a atividade de liberação dessas vesículas obedece a um padrão rítmico lento (GALLAGHER e AGHAJANTAN, 1976) e que a liberação é dependente da atividade neuronal. Esse padrão parece ser uma variação fisiológica, visto que em gatos essa atividade diminui durante o sono (PUIZILLOUT et al, 1979). Após a liberação da serotonina na fenda sináptica para a ação como neurotransmissor, pode ser recaptado para o terminal axônico pelos receptores pré-sinápticos ou, então, ser degradado na sinapse.

O metabolismo da 5-HT envolve outra enzima encontrada em quantidade abundante e com propriedades sobre vários substratos, a monoaminoxidase (MAO), que inicia o processo de degradação da 5-HT a ácido 5-HIAA. Como na síntese, o metabolismo de 5-HT envolve uma rota de dois passos. A MAO oferece à enzima aldeído desidrogenase o primeiro metabólito da 5-HT, 5-hidroxiindol acetaldéido, e esta o converte em 5-HIAA; o último é um metabólito facilmente medido e considerado um marcador da função serotoninérgica. Seus níveis estão elevados quando há um aumento na produção de 5-HT. Em decorrência das teorias que associam a diminuição dos níveis de serotonina à etiologia da depressão, o triptofano tem sido testado como antidepressivo, mas não há consenso sobre sua eficácia. Isso se deve, muito provavelmente, ao fato de que os estudos utilizam diferentes metodologias e número pequeno de pacientes MELTZER et al, 1987).

O primeiro estudo sobre o efeito do triptofano no sono foi publicado em 1966 (OSWALD et al, 1966). A partir de então, mais de 40 estudos foram publicados. O efeito mais frequente e significativo foi a diminuição no período de latência do sono. Todavia, alguns estudos falharam em demonstrar tal fato. Para explicar essa discrepância entre os estudos, foram identificados dois fatores que influenciaram o aparecimento desse efeito: a dose e o grau de severidade da insônia. A dose ideal deve ser acima de 1 g. Também foi evidenciado que o triptofano é mais efetivo em insônias leves a moderadas, e menos efetivo em insônias severas ou crônicas (HARTMANN et al, 1984). O pico de efeito do triptofano é de aproximadamente 45 minutos após a sua administração (ASHCROFT et al, 1965). Uma das vantagens do triptofano é que, em geral, apresenta poucos efeitos adversos (SOURKES, 1983; YOUNG, 1994). Vários trabalhos que o utilizaram (MURPHY et al, 1974) ou que os

efeitos adversos do seu uso foram comparados com placebo (THOMSOM et al, 1982) não se mencionaram efeitos adversos ou estes não foram significativamente diferentes dos efeitos adversos apresentados no grupo placebo.

Referências

1. ASCHCROFT, G. W.; ECLLESTON, D. & CRAWFORD, T.B-5-Hydroxyindole metabolism in rat brain: a study of intermediate metabolism using the technique of tryptophan loading. *J Neurochem* 12: 483-492, 1965.
2. BIGGIO, G.; FADDA, F.; FANNI, P. et al; Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5-hydroxyndoleacetic acid by tryptophan-free diet. *Life Sci* 14: 1321-1329, 1974.
3. BLOXAM, D. L.; WARREN, W. H. & WHITE, P. J. – Involvement of the liver in the regulation of tryptophan availability: possible role in the responses of liver and brain to starvation. *Life Sci* 15: 1443-1445, 1974. Coronary Drug Project Research Group. coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360-381.
4. CHRISTENSEN, H. N. – Free amino acids and peptide in tissues. In: Munro, H.N. & Allison, J.B. (eds.) – *Mammalian Protein Metabolism*. vol. 1. New York, Academic Press, 1964, p. 105-124.
5. DRI, Institute of Medicine, Dietary reference intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Panthotenic Acid, Biotin and Choline, <http://www.nap.edu>, copyright 1998, The National Academy of Science.
6. DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. O.; MARCHINI, J. S. *Ciências Nutricionais*, São Paulo: Savier, 1998.
7. FERNSTROM, J. D. & WURTMAN, R. J. – Brain serotonin content: increase following ingestion of a carbohydrate diet. *Science* 174: 1023-1025, 1971.
8. FERNSTROM, J. D. & FALLER, D. V. – Neutral amino acids in brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem* 30: 1513-1538, 1978
9. GALLAGHER, D. W.; AGHAJANTAN, G. K. – Inhibition og firing of raphe nucleus by tryptophan and 5-hydroxytryptophan blockade by inhibiting serotonin syntesis with Ro-4-4602. *Neuropharmacol* 15: 149-156, 1976.
10. GOLDBERGER, J.; TANNER W. F. Amino-acid deficiency probably the primary etiological factor in Pellagra. *Publ Health Rep* 37:462-486, Mar. 1922.
11. GREEN, A. R.; ARONSON, J. K.; CURZON, G. & WOODS, H. F. – Metabolism of an oral tryptophan load. II. Effect of pretreatment with the putative tryptophan pyrrolase inhibitors nicotinamide or allopurinol. *Br J Clin Pharmacol* 10: 617-619, 1980.
12. HARTMANN, E.; GREENWALD, D. – Tryptophan and human sleep: an analysis of 43 studies, In: SCHLOSSBERGER, H.G.; KOHEN, W.; LINZEN, B. & STEINHART, H. (eds.) – *Progress in Tryptophan and Serotonin Research*. Berlin, Walter and Gruyter, 1984, p. 297-304.
13. JOSEPH, M. H.; YOUNG, S. N. & CURZON, G. – The metabolism of a tryptophan load in rat brain and liver: the influence of hydrocortisone and allopurinol. *Biochem Pharmacol* 25: 2599-2604, 1976.
14. MEEUSEN, R.; DE MEIRLEIR, K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med* 1995;20:160-88.
15. MELTZER, H. Y. & LOWY, M. T. The serotonin hypothesis of depression. In: MELTZER, H.Y. (ed.) *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1987, p. 513-526.
16. MUNRO, H. N. Free amino pools and their role in regulation. In: MUNRO, H.N. (ed.) – *Mammalian Protein Metabolism*. vol. IV. New

- York, *Academic Press*, 1970, p. 299-386.
17. MURPHY, D. L.; BAKER, M.; GOODWIN, F. K. et al; L-tryptophan in affective disorders. Indoleamine changes and differential clinical effects. *Psychopharmacol* 34: 11-20, 1974.
 18. OLDENDORF, W. H.; SZABO, J. Amino acids assignment to one of three blood-brain Barrier amino acid carriers. *Am J Physiol* 230: 94-98, 1976.
 19. OSWALD, I.; ASHCROFT, G. W.; BERGER, R. J. et al. Some experience in the chemistry of normal sleep. *Br J Psychiatry* 112: 391-399, 1966.
 20. PEREZ-CRUET, J.; CHASE, T.N.; MURPHY, D. L. Dietary regulation of brain tryptophan metabolism by plasma ratio of free tryptophan and neutral amino acids in humans. *Nature* 148: 693-695, 1974.
 21. PUIZILLOUT, J. J.; GAUDIN-CHAZAL, G.; DASZUTA, A. et al. Release of endogenous serotonin from "encephale isole" cats. II. Correlations with raphe neuronal activity and sleep and wakefulness. *J Physiol (Paris)* 75: 531-537, 1979.
 22. TAUGBOL, O. B.; SAAREM, K. Fat and blood plasma in pruritic dogs and dogs without skin problems. *Can J Vet Res* 1998; 62: 275-278.
 23. SCOTT, D. W., MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. allergic skin disease. In: Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*. Philadelphia, WB Saunders 2001, p. 543-666.
 24. SOURKES, T.L. H.M; Mendlewicz, J. (eds.) *Management of Depressions with Monoamine Precursors: Advances in Biological Psychiatry*. vol. 10. Karger, Basel, 1983, p.160-175.
 25. THOMSON, J.; RANKIN, H.; ASHCROFT, G. W. et al. OF depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychol Med* 12: 741-751, 1982.
 26. WARBURG, O. 1956.
 27. YOUNG, S. N. BEHAVIOR. In: KOCHEN, W.; STEINHART, H. (eds.) *Progress in Tryptophan and Serotonin Research*. Berlin, Walter de Gruyter, 1994, p. 37-64.
 28. YOUNG, S. N.; ORAVEC, M. Metabolism of a tryptophan load in liver and brain of hypophysectomized rats. *Can J Biochem* 57: 517-522, 1979.