

VETScience[®]
GUIDES

O GUIA DEFINITIVO SOBRE

DIAGNÓSTICO DAS ALERGIAS

TECSA[®]

TECNOLOGIA EM SANIDADE ANIMAL

O QUE É ATOPIA OU DERMATITE ATÓPICA?

Olá! Meu nome é Natália Lemos, médica veterinária do TECSA.

Para começar quero te falar sobre um assunto corriqueiro na clínica de animais de companhia e que merece um destaque especial no seu tempo: Atopia.

As ocorrências dermatológicas constituem uma das maiores razões de visita dos animais à rotina clínica, pois são facilmente percebidos pelos tutores.

A Atopia ou Dermatite Atópica é uma dermatopatia inflamatória e com prurido em cães geneticamente predispostos, ou seja, tem fundo genético. Ela apresenta alta incidência

em cães, é crônica e recorrente. Por se tratar de uma desordem genética, não tem cura, mas tem controle eficaz a partir de um diagnóstico preciso.

Ela pode apresentar maiores sintomas clínicos em determinadas épocas do ano. Diversos autores relatam o período de meses mais quentes como aqueles em que ocorre agravamento dos sintomas. O prurido é o primeiro e mais duradouro sinal clínico, podendo ser discreto a moderado, generalizado ou localizado. Infecções secundárias decorrentes desse sintoma podem aparecer, agravando o quadro. É comum a visualização de máculas, pústulas, hiperpigmentação e edema.



Sintomas relacionados com sistema respiratório, distúrbios urinários e gastrointestinais também podem estar presentes.

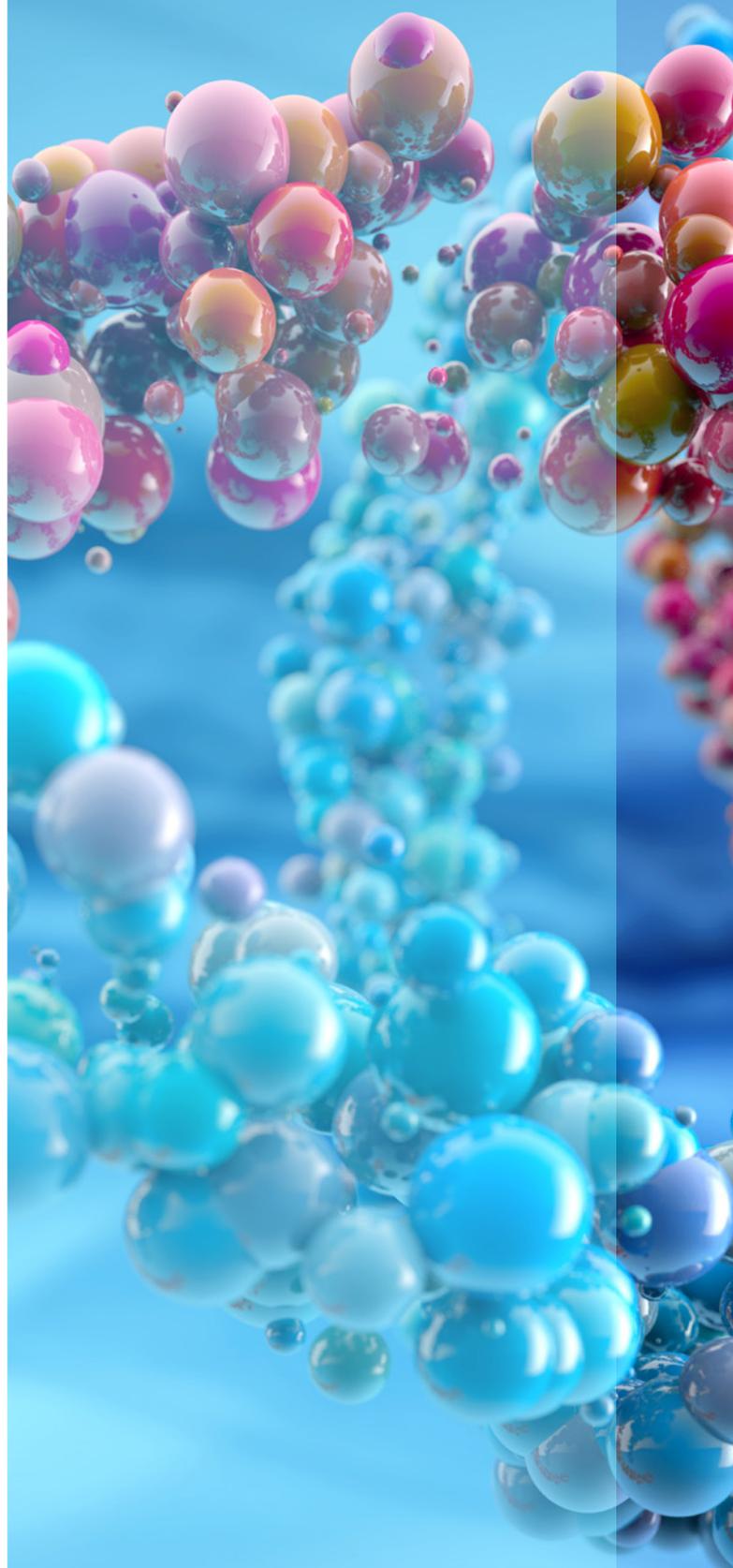
Essa afecção tem etiologia multifatorial, relacionada com problemas na barreira tegumentar, reatividade exacerbada cutânea ou a alérgenos ambientais/aéreos, irritantes e alimentares (também conhecido como trofoalérgenos).

De forma geral, tem características específicas e está ligada à produção de IgE específico contra os alérgenos.

Os alérgenos mais comuns são ácaros de poeira (pó domestico), pólen (árvores, gramíneas), sementes de gramíneas, esporos de bolor, descamações, insetos (pulgas) e fungos leveduriformes (*Malassezia* spp).

Estima-se que entre 3% e 15% dos casos de prurido e piodermatites devem ser suspeitos de dermatite atópica.

Viu como esse tema é importante? Acompanhe os próximos tópicos com dicas de identificação e diagnóstico de ocorrências alérgicas.



O QUE É Dermatite Alérgica à Picada de Pulga?

Nesse tópico vamos falar das dermatites causadas por parasitos, em especial a causada pela saliva de pulga, conhecida como Dermatite Alérgica à Picada de Pulga (DAPP).

Como já disse anteriormente, as dermatites alérgicas representam uma proporção significativa nos casos atendidos na rotina de cães e gatos.

Na verdade, não é a picada que causa a reação, mas os componentes salivares da pulga que desencadeiam um processo inflamatório e vários componentes alérgicos são liberados. A saliva da pulga é irritante e alergênica, contém enzimas, polipeptídeos, aminoácidos e compostos aromáticos, que podem gerar no animal os seguintes mecanismos imunopatogênicos: reação de hipersensibilidade imediata mediada por IgE, reação de hipersensibilidade retardada, infiltração basofílica.

O padrão de exposição às pulgas influencia no desenvolvimento ou não da dermatite, além da predisposição genética individual. Cães expostos continuamente desenvolvem tolerância imunológica. Por outro lado, se cães com exposição constante passam a ter exposição intermitente, pode desenvolver hipersensibilidade, indicando que a tolerância se perde.

É muito importante distinguir a dermatite causada pela picada da pulga e a dermatite alérgica à saliva de pulga. A primeira varia a gravidade de acordo com a quantidade de parasitos que o animal hospeda, já a segunda, não existe correlação entre o número de pulgas e a sintomatologia observada.

O quadro de prurido, não sazonal, com consequente auto traumatismo é o sinal clínico mais presente. Esse prurido é variável com o status imunitário do animal, quantidade de antígeno inoculado, tratamentos prévios e presença de outras dermatites. As lesões de pele são concentradas comumente no abdômen, zona dorso lombar e região dorsal da base da cauda. Alguns animais muito sensíveis podem desenvolver lesões generalizadas, principalmente, quando apresenta uma dermatite atópica ou hipersensibilidade alimentar associada.

Alguns sinais clínicos adicionais incluem anemia, eosinofilia, perda de peso ou de condição corporal e infecção por *Dipylidium caninum*.

O diagnóstico de doenças de pele é muitas vezes difícil devido à semelhança clínica entre as várias dermatites. Alguns diagnósticos diferenciais são: atopia,



alergia alimentar, sarna sarcóptica, hipersensibilidade medicamentosa ou parasitos, além de foliculites.

O diagnóstico envolve exame físico rigoroso, histórico e observação direta das pulgas e/ou ovos na pele e no pelo, principalmente no abdômen ventral e região perineal. Muitos cães alérgicos à saliva de pulga têm pouquíssimas pulgas, porque a atividade excessiva de limpeza remove esses ectoparasitos e os indícios da sua presença.

O diagnóstico definitivo acaba sendo dificultado, devido à quantidade de

diagnósticos diferenciais e aos testes rotineiramente utilizados com extrato bruto da pulga, com a saliva representando menos de 0,5% do total.

Entretanto, o TECSA Laboratórios dispõe de um teste de ELISA (HESKA[®]) que mensura in vitro, a partir do soro do animal, IgEs específicos contra a saliva de pulga, de forma altamente sensível e específica, oferecendo a vocês clínicos uma ferramenta na investigação diagnóstica dessa enfermidade tão importante.



DICAS SOBRE DERMATITE ATÓPICA

Estou de volta para mais uma dica sobre processos alérgicos. No tópico anterior conversamos sobre a Dermatite Alérgica à Saliva de Pulga, um dos principais processos alérgicos que deparamos na rotina clínica, juntamente com esse que conversaremos hoje: Dermatite Atópica!

Os problemas dermatológicos são de grande preocupação por parte dos tutores, uma vez que qualquer alteração na pele, são facilmente percebidos.

A dermatite atópica é uma doença altamente pruriginosa, crônica e recorrente. Tem etiologia multifatorial, mas sabe-se que a fisiopatologia está relacionada a mutações genéticas que conduzem a alterações e sinais correlacionados. Os animais desenvolvem o quadro clínico a partir da sensibilização a alérgenos ambientais em reações de hipersensibilidade do tipo I, mediada por IgE – através da degranulação de mastócitos. Após uma prévia sensibilização do animal ao alérgeno, este liga-se aos IgEs presente nas células inflamatórias, desencadeando a

degranulação dos mastócitos com liberação de substâncias inflamatórias, como citocinas, leucotrienos, histamina, TNF- α .

Essa afecção afeta a barreira epidérmica, apresentando defeitos na mesma e na codificação das proteínas de adesão. Os alérgenos dos ácaros que produzem reação são proteínas de alto peso molecular encontradas tanto no corpo quanto nas fezes desses, e a principal via de entrada é através da pele dos animais. As áreas mais finas são onde as lesões mais ocorrem, sugerindo que essas sejam susceptíveis à penetração de alérgenos. Mas sabe-se que a penetração no corpo do animal pode ser por via percutânea, inalatória ou ingestão via oral.

A maioria dos autores afirma não haver predisposição sexual, com ocorrência normalmente entre 6 meses e três anos de idade e em algumas raças, percebe-se uma maior incidência, a saber: Boxer, Chihuahua, Yorkshire, Sharpei, West Highland White Terrier, Scottish terrier,

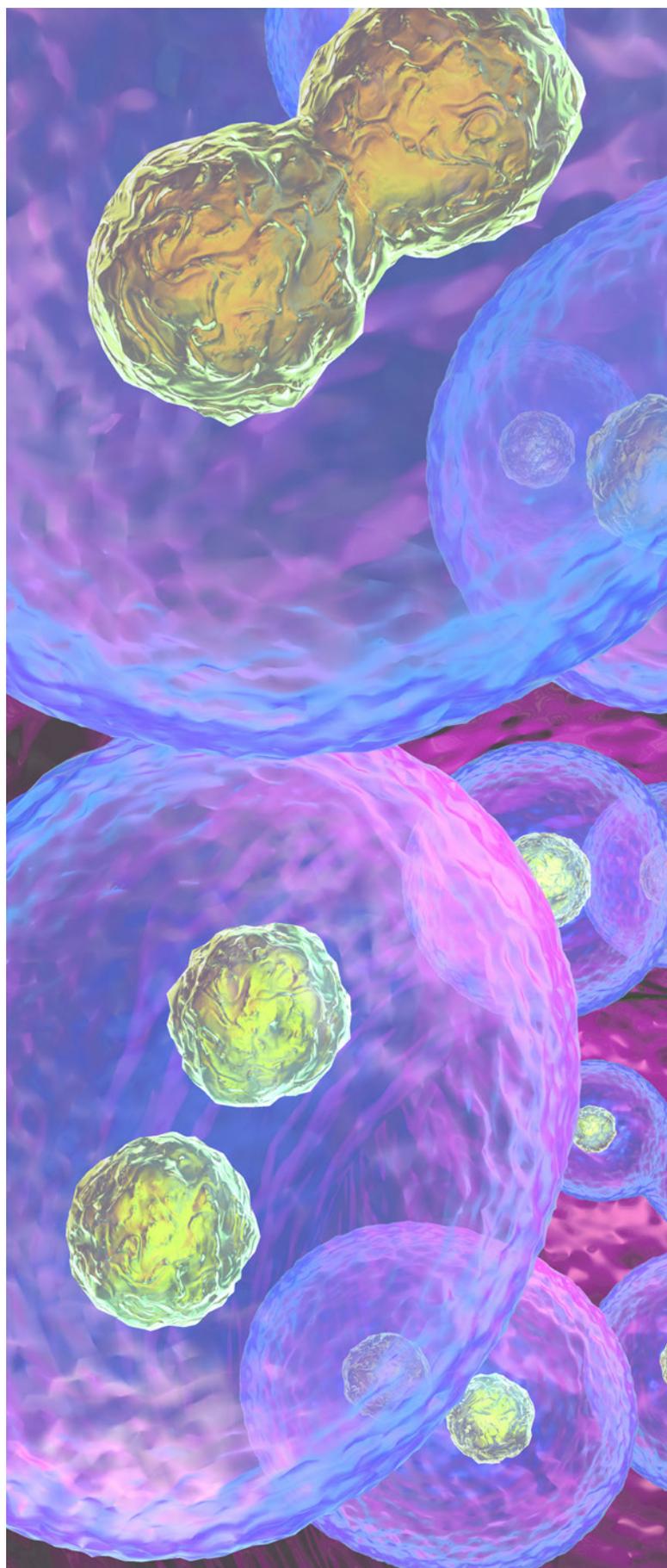


Lhasa Apso, Shih tzu, Fox terrier, Pug, Dálmata, Setter, Boston terrier, Golden Retriever, Labrador Retriever, Cocker Spaniel, Beagle, Poodle, Schnauzer, Turveren Belga, Shiba Inu e Beauceron.

*As principais fontes de alérgenos envolvidos são ácaros de poeira domiciliar, produtos armazenados (produzindo ácaros de estocagem), pólenes, esporos de fungos, bolores, antígenos epidermais e insetos. Dentre os ácaros da poeira encontra-se o *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, que são considerados os mais importantes, afetando entre 30 e 100% dos cães portadores de dermatite atópica.*

O principal sintoma da dermatite atópica é o prurido, responsivo a corticoides, generalizado ou localizado em regiões como face, queixo, focinho, região periocular, regiões flexoras e/ou articulares, interdígitos, abdômen, virilha, pavilhões auriculares e região perianal. O animal pode desenvolver sinais secundários, decorrentes do prurido e autotraumatismo.

O diagnóstico é baseado no histórico e sinais clínicos, complementados por testes intradérmicos e teste de ELISA, esse último testando IgEs alérgeno-específicos, apresentando boa especificidade e sensibilidade. Para iniciar o diagnóstico, deve-se excluir as demais afecções que cursam com prurido, como escabiose, foliculites superficiais,



transtornos autoimunes e malasseziose. Para diagnóstico diferencial, deve avaliar também a possibilidade de ocorrência da dermatite alérgica à saliva de pulga e dermatite trofoalérgica (reação adversa ao alimento).

O TECSA dispõe do teste ELISA da Heska®, que mensura os IgE alérgeno-específicos de 24 alérgenos, incluindo os *indoors* (ácaros de estocagem e poeira, fungos, saliva de pulga e *Malassezia pachydermatis*) e *outdoors* (gramíneas, plantas rasteiras, ervas e plantas arbóreas). O teste é liberado em unidades HERBU e os valores encontrados não necessariamente correlacionam-se com a severidade da doença, sendo que valores iguais ou maiores que 11 HERBU já apresentam nocividade, devendo ser considerados no tratamento do paciente.

Para o tratamento, deve-se levar em consideração a complexidade da afecção e agir nos processos que podem causar a dermatopatia. Com auxílio do teste diagnóstico deve-se evitar contato com os alérgenos (uso de substância acaricidas; evitar objetos que acumulem poeira; evitar de levar o animal com vegetação abundante; banhos regulares para tirar o pólen e/ou ácaros do pelo). Pode ser associado o uso de xampus ricos em ácidos graxos essenciais e ceramidas, que não alteram o pH da pele e auxiliam no tratamento, fortalecendo a barreira lipídica epidérmica.



A partir do perfil alérgico do animal, é possível realizar também o tratamento com imunoterapia que consiste na administração de doses crescentes dos alérgenos aos quais o paciente é sensível. Em média, a melhora de sinais ocorre entre seis meses a um ano. A imunoterapia consiste no único tratamento em que resulta na remissão parcial ou completa dos sinais clínicos sem utilização de medicamentos anti-inflamatórios. Mas é importante ressaltar que a dermatite atópica não tem cura! Para manutenção da boa resposta clínica são necessárias medidas por todo o tempo de vida do animal.

HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR OU DERMATITE TROFOALÉRGICA

Dando continuidade falaremos da Hipersensibilidade alimentar ou Dermatite trofoalérgica, uma das causas de visitas à clínica. Juntamente com a dermatite atópica e dermatite alérgica à saliva de pulga, essas são as principais dermatites que os clínicos se deparam. A hipersensibilidade alimentar pode estar associada ou não à dermatite atópica, uma vez que essa última, por ter etiologia genética, pode favorecer o aparecimento dos sintomas de origem alimentar.

Nomeia-se como Reação Adversa ao Alimento (RAA) qualquer resposta clínica anormal ao alimento e pode ser de origem imunológica ou não imunológica. As reações adversas imunológicas podem ser mediadas por IgE (reações imediatas) ou por IgG (reações tardias). As reações mediadas por IgE são as chamadas alergias verdadeiras, mas no processo de hipersensibilidade alimentar pode ter participação de imunocomplexos mediados por IgG. O mecanismo de amplificação e desenvolvimento da hipersensibilidade ainda não está bem elucidado, mas sugere-se a diversidade de proteínas oferecidas aos nossos companheiros como possível gatilho.

Qualquer proteína pode-se tornar um potencial alérgeno e ainda não se sabe quais proteínas são os alérgenos mais importantes. Apenas um percentual da proteína total induz a reação e essa capacidade de indução está ligada à imunogenicidade e a permeabilidade intestinal do animal.

As RAAs podem ter apresentação dermatológica e/ou apresentação gastrointestinal, lembrando que uma significativa parcela de animais pode apresentar as duas sintomatologias. Essas reações adversas não têm predisposição racial, sexual ou relação com idade. Os sinais dermatológicos são similares com a dermatopatia atópica a alérgenos ambientais.

Os sintomas incluem: prurido, intenso, não sazonal, constante, generalizado ou localizado, responsivo variavelmente à corticoide. Quando localizado, ocorre nas orelhas, patas, região inguinal e/ou axilar e face. Muitos animais apresentam otite (uni ou bilateral). Os sintomas gastrointestinais incluem: diarreia, vômito, tenesmo, flatulência, perda de peso, prurido anal, inapetência e desconforto/dor abdominal.

Os diagnósticos diferenciais abrangem a dermatite atópica e dermatite alérgica à saliva de pulga, principalmente. Mas devem ser consideradas também as erupções medicamentosas, dermatites alérgicas por contato, infecção bacteriana primária, malasseziose, escabiose, pediculose, doenças autoimunes e linfomas epiteliotrópicos.

Nos próximos tópicos veremos como diagnosticar, mitos e verdades a respeito da alergia alimentar e como prevenir. Teremos bastante informações e dicas!

3 VERDADES SOBRE

A ALERGIA ALIMENTAR

Quero conversar com vocês sobre 3 verdades sobre a alergia alimentar.

VERDADE 1:

A primeira delas é que não se sabe quais alimentos tem maior relevância na alergia alimentar. O motivo ou gatilho para o desenvolvimento da alergia alimentar ainda não está bem elucidado. A grande variedade de alimentos que oferecemos aos nossos animais podem ser a razão. Uma ração super premium pode ter até 50 ingredientes diferentes, nos mostrando a

quantidade e variedade de ingredientes que oferecemos a eles em uma única refeição. Entretanto, oferecer somente um alimento aos companheiros também não diminui a chance de desencadear o processo. As proteínas possuem diversos epítomos, e até mesmo a utilização de somente uma fonte proteica pode levar o animal à hipersensibilidade alimentar. Além disso, os animais podem apresentar reações a mais de um grupo de alérgenos ou ter reações cruzadas com outros antígenos alimentares do mesmo grupo.

VERDADE 2:

A segunda verdade é que a cocção por si só não constitui uma forma de prevenção. Cozinhar os ingredientes pode aumentar ou diminuir a imunogenicidade do alérgeno. Algumas proteínas animais são termoestáveis, o que não mudaria a sua capacidade antigênica, e outras são termolábeis, o que poderia contribuir

para mudanças na antigenicidade, expondo mais epítomos. Em relação aos vegetais, os compostos proteicos desses ingredientes são facilmente inativados pelo cozimento e pelo congelamento por algumas semanas. Os alimentos vegetais apresentam imunogenicidade somente quando frescos e costumam causar uma certa confusão na interpretação dos testes cutâneos. Dessa forma, para proteínas de origem animal, a cocção poderá não trazer auxílio, sendo a exclusão de tal fonte a única forma de fato eficaz.

VERDADE 3:

A terceira é em relação a um sintoma que ocorre nas hipersensibilidades alimentares: a otite. Como dito anteriormente, a otite pode ser uni ou bilateral, e em uma parcela de animais esse pode ser o único sintoma. Afecções auriculares resistentes, não resolutivas aos tratamentos estabelecidos, com prurido, pode ser um sinal para investigação da alergia alimentar.

Viu como esse tema é importante? A hipersensibilidade alimentar deve estar entre as possibilidades diagnósticas nas afecções dermatológicas que chegam à clínica veterinária. Fique ligado nos próximos e-mails.



3 Mitos sobre

A ALERGIA ALIMENTAR

Olá mais uma vez! Espero que estejam sendo úteis as dicas que estou passando ao longo desses tópicos. Acredito que você já tenha percebido como a hipersensibilidade alimentar é uma afecção importante e que deve ser considerada nos diagnósticos diferenciais de alterações cutâneas e digestivas dos nossos pacientes.

Quero te contar três mitos em relação ao aparecimento e desenvolvimento da alergia alimentar.

MITO 1:

A primeira delas é que não se sabe quais alimentos tem maior relevância na alergia?

Não. As reações adversas podem ter origem imunológica ou não imunológica. As reações imunológicas envolvem a hipersensibilidade (tipo I, tipo III e tipo IV) e processos anafiláticos (hipersensibilidade do tipo I, porém aguda). Já os processos adversos não imunológicos, envolvem as intoxicações e as intolerâncias, que podem ser originadas da deficiência de enzimas digestivas, reações farmacológicas ou reações idiossincráticas, essas últimas tendo sintomas clínicos similares à alergia alimentar, porém, sem

envolvimento imunológico. As intolerâncias não requerem amplificação imunológica e podem ocorrer após uma única exposição a um ingrediente.

MITO 2:

Oferecer um único alimento para o animal pode prevenir o desenvolvimento da alergia alimentar?

Não. A sensibilização ao antígeno alimentar (geralmente um componente da dieta básica) pode levar mais de um ano – até dois anos ou mais – com os sinais clínicos aparecendo tardiamente. Essa capacidade de induzir a sensibilização ao antígeno, como disse anteriormente, depende da característica imune do composto proteico ou de alguma falha na permeabilidade intestinal. Além disso, não é somente a qualidade do alimento que pode predispor a problemas alérgicos, mas também características individuais do animal.

MITO 3:

Os animais com hipersensibilidade alimentar apresentam os sintomas logo após a ingestão do alimento? Não. Uma vez que os mecanismos imunológicos envolvidos no processo não são unicamente mediados por IgE, mas também por imunocomplexos formados por IgG, o animal pode ter manifestação clínica após dias da ingestão do alimento potencialmente agressor. As reações imediatas (hipersensibilidade do tipo I) envolvem predisposição genética, produção de IgE e degranulação de mastócitos. Essa reação acontece minutos ou horas após o contato com o alérgeno alimentar, sendo mais visível para o tutor, com consequente relato na clínica. Já a reação de hipersensibilidade mediada por

IgG, envolve imunocomplexos que fixam complemento. Esses complexos podem se depositar em tecidos, e casos esses se depositem na pele, eles desencadeiam resposta inflamatória e sinais relacionados (principalmente prurido). Ao depositarem no sistema gastrointestinal, observa-se sintomas ligados ao trato gástrico, e o animal pode ter diarreia e vômito, principalmente.

A hipersensibilidade alimentar parece complexa, né? Mas não é. Depois de verificado os casos onde deve ser avaliado esse diferencial, e com auxílio de exames complementares adequados, você vai perceber que esse diagnóstico será descomplicado. Até a próxima!



Como Prevenir e Tratar a Alergia Alimentar

Vou explicar a vocês como prevenir e tratar a alergia alimentar. Existe formas de resguardar meu paciente dessa afecção? Como posso tratar meu paciente com alergia alimentar? Vamos lá!

Fatores que contribuem para a tolerância imunitária podem favorecer o desenvolvimento da hipersensibilidade alimentar. Como dito anteriormente, não só a qualidade do alimento que pode predispor a alergia alimentar, mas também fatores individuais, dificultando a prevenção dessa afecção. Ter conhecimentos sobre fatores predisponentes pode auxiliar no direcionamento e uma menor chance de sensibilização, lembrando que mesmo com todos os cuidados sobre esses fatores, a possibilidade de ocorrência da hipersensibilidade alimentar não pode ser excluída. Tais fatores são: má digestão, problemas de permeabilidade intestinal, vacinações e atopia.

Um defeito na digestão pode expor o sistema imune a uma maior quantidade de antígenos, além de proteínas com maiores pesos moleculares, que exibem maior número de epítopos. Isso explica porque doenças que levam a má absorção, como doença inflamatória ou pancreatite exócrina, podem levar ao desenvolvimento de alergia alimentar. As vacinações provocam um aumento da síntese de IgE, o que pode elevar a chance de aparecimento da alergia. De maneira similar, os animais atópicos podem desenvolver mais facilmente a hipersensibilidade, uma vez que a atopia tem fundo genético e esses animais são mais predispostos a reações alérgicas, seja de origem ambiental ou alimentar.

O tratamento mais efetivo consiste em evitar os alimentos imunógenos identificados como agressores. Deve ser baseado em controle diário da alimentação do animal alérgico. Brinquedos mastigáveis, medicações e vitaminas devem ser certificadas de que contenham substâncias seguras conhecidas. Os animais que têm acesso a rua devem ser rigorosamente controlados para não ingerirem alimentos desconhecidos.

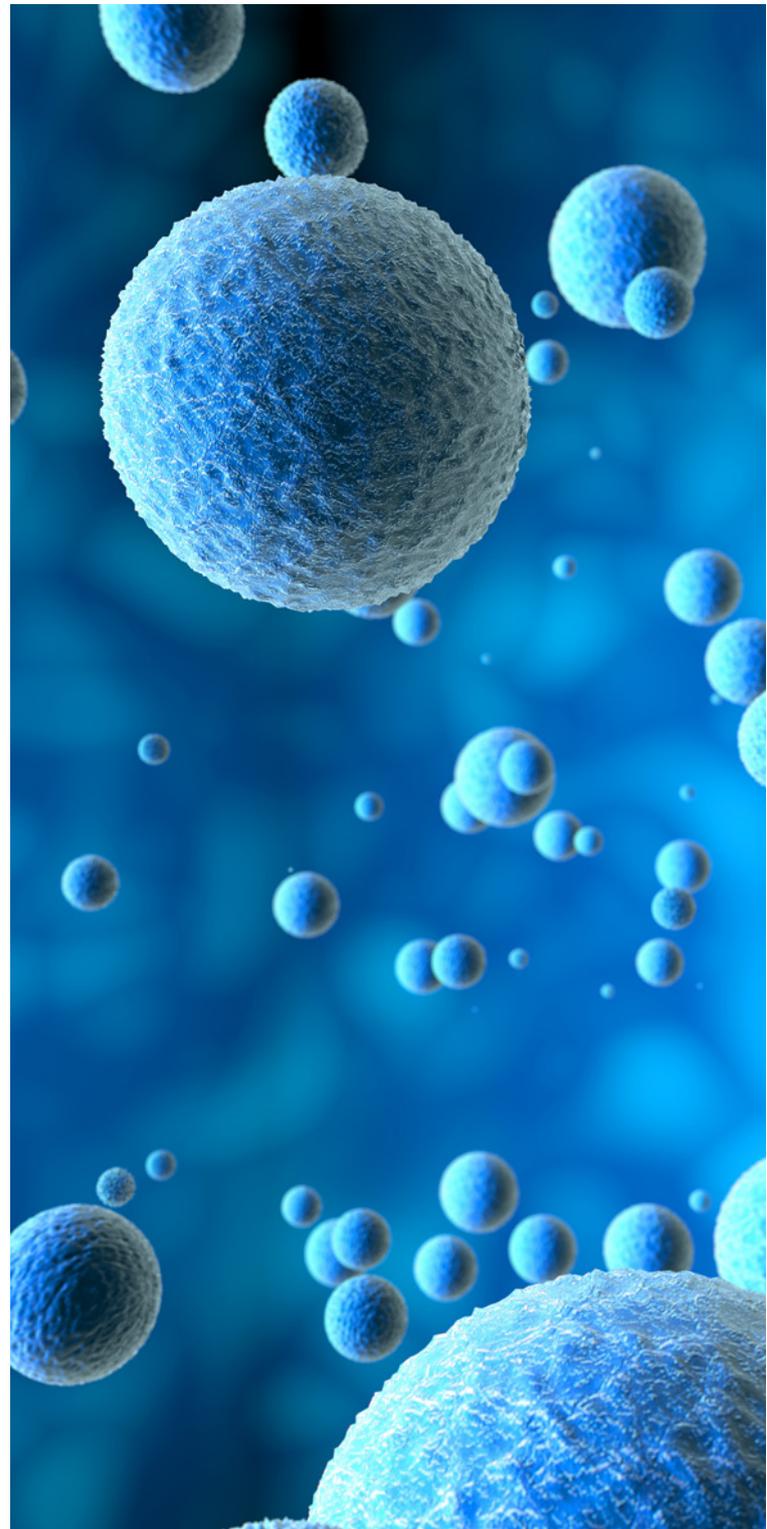


Para manutenção dos pacientes alérgicos podem ser utilizadas dietas caseiras ou dietas comerciais hipoalergênicas. As dietas caseiras devem ser suplementadas com vitaminas, minerais e ácidos graxos, garantindo uma dieta nutricionalmente adequada. Associado a dieta apropriada podem ser utilizadas terapias secundárias para tratamento dos sintomas relacionados ao prurido ocorrente, como controle e prevenção de infecções secundárias, banhos periódicos com controle de infecções auriculares, controle efetivo de ectoparasitos e terapia com anti-histamínicos, caso necessário. Suplementos orais com ácidos graxos podem reduzir a sintomatologia clínica. A terapia com corticoides deve ser evitada uma vez que podem desenvolver efeitos colaterais secundários ou sistêmicos, além da hipersensibilidade alimentar ser variavelmente responsiva a esse tipo de terapia.

Lembrando que animais diagnosticados com alergia alimentar não devem ter contato com o alimento agressor, uma vez que o animal já sensibilizado pode desenvolver sintomas ao menor contato com esse alérgeno, e devem realizar consultas periódicas para assegurar que continue assintomático.

Espero ter ajudado!

Até a próxima!



5 DIFERENCIAIS DO TECSA NA ALERGIA ALIMENTAR

Olá! Agora que já sabemos a importância das reações adversas ao alimento e como podemos fechar o diagnóstico dessa afecção, vamos conversar sobre os diferenciais do teste de reação alimentar canino e porque você pode contar com o TECSA para auxiliar o direcionamento clínico.

1

Agilidade

: O exame com 24 compostos (12 de origem animal e 12 de origem vegetal) é entregue em até 7 dias úteis. O painel é liberado em score que varia de 0 a 200, já em ordem crescente para a escolha dos compostos para alimentação adequada do paciente.

2

Precisão no diagnóstico

O painel é individual e baseado no perfil específico do paciente. Ao ter em mãos quais ingredientes são os que apresentam menor reatividade, o procedimento da dieta de exclusão/eliminação fica mais preciso e acurado, agregando rapidez diagnóstica. O teste possui bloqueio dos anticorpos anti-CCD presentes nos soros dos pacientes. Os CCDs (*Cross-reactive Carbohydrate Determinants*) são encontrados na maioria dos alimentos vegetais e podem induzir reações IgE e IgG, desencadeando reações cruzadas inespecíficas irrelevantes, por isso, a importância de bloquear tais determinantes carboidratos de reações cruzadas.

3

Exame minimamente invasivo

Para a realização do exame, são necessários somente 2 mL de sangue total em tubo de tampa vermelha ou 1 mL de soro. Dessa forma, o painel pode ser solicitado sem a necessidade de o animal ficar por muito tempo na clínica, com um procedimento simples de coleta venosa. Além disso, não há necessidade de realização de testes intradérmicos, que podem ser inconclusivos.

4

Confiança

O TECSA possui mais de 20 anos de atividade na área laboratorial diagnóstica, atuando fortemente na execução e inovação, lado a lado com o veterinário clínico, oferecendo opções confiáveis e precisas nas conclusões clínicas.

5 Qualidade

O teste de reação alimentar canino é produzido na Suíça, pela HESKA®, empresa amplamente conhecida na produção de kits para detecção de processos alérgicos (ambientais e alimentares), além da qualidade na produção de imunoterapias para tratamento de alergias ambientais.

Viu como contar conosco é a melhor opção? Nós, do TECSA Laboratórios, permanecemos à disposição para o esclarecimento de maiores dúvidas e prontos para auxiliá-lo (a) na melhor

conduta diagnóstica. Aqui você conta com um corpo gabaritado de veterinários, prontos para assessorar e orientar nas diversas situações clínicas. Você pode sanar as suas dúvidas através dos nossos canais: sac@tecsa.com.br – (31) 98488 2599 (whatsapp) – (31) 3281 0500 (dúvidas sobre exames, coletas, instruções gerais).

Espero ter ajudado com informações e dicas importantes para você. Nossa função é sempre trazer o melhor em soluções diagnósticas, oferecendo conforto e qualidade de vida para o seu paciente.

Até breve!



ALERGIAS ALIMENTARES: ABORDAGEM LABORATORIAL PARA DIAGNÓSTICO

Dr. Eduardo Braghirolli

Médico Veterinário Especialista em Nutrologia e Metabologia Animal

Mestre em Nutrição de Cães e Gatos pela Universidade de São Paulo

E-mail para correspondência: nutrovvet@gmail.com

A reação alérgica alimentar ocorre quando o sistema imune do animal reconhece na **proteína alimentar** um possível agente invasor. Estas reações imunes ocorrem após a sensibilização dos linfócitos periféricos aos alérgenos alimentares e podem ser do tipo I (mediada por IgE) de resposta imediata ou anafilática e do tipo III (mediada por IgG) de resposta tardia por formação de imunocomplexos. Após a sensibilização, estas imunoglobulinas ligam-se aos receptores dos mastócitos e em menor frequência, dos basófilos. A ligação promove a degranulação mastocitária e a liberação de mediadores químicos como a histamina, a serotonina, as proteases e os proteoglicanos, que **dão** início a cascata inflamatória e promovem o prurido e a inflamação cutânea e intestinal. Apesar de ainda não totalmente compreendidos, os fatores de risco para a ocorrência de reação adversa ao alimento incluem proteínas alimentares de baixa qualidade, doenças que alteram a permeabilidade da mucosa intestinal, deficiência de IgA, defeitos na barreira mucosa e tolerância oral, defeitos genéticos, idade e ocorrência concomitante de dermatite atópica (ACKERMAN, 1998). Estima-se que a hipersensibilidade alimentar é responsável por 10-20% entre as dermatopatias alérgicas de gatos e cães atualmente (SCOTT, et al, 2001). Os sinais clínicos de hipersensibilidade alimentar não são sazonais. A manifestação dermatológica mais comum é o eritema e o auto traumatismo secundário ao prurido.

Lesões secundárias são comuns e incluem alopecia, escoriações, pápulas, crostas, foliculite, liquenificação, hiperpigmentação, infecções secundária, seborreia e otite externa recorrente. Os sinais clínicos geralmente se manifestam na face, pés e orelhas, e são indistinguíveis dos observados nos quadros de atopia. Vômitos e diarreia são os sinais gastrintestinais mais evidentes, porém menos frequentes, com prevalência de 10-12% entre os animais alérgicos. Em alguns casos, sinais dermatológicos e gastrintestinais são concomitantes (BLAKEMORE, 1994). As alergias alimentares podem ser confundidas com várias outras causas muito mais comuns de alergia que apresentam os mesmos sinais clínicos como alergias a pulgas e alergias ambientais - ácaros, pólen, gramíneas. Por isso, o diagnóstico correto e os diagnósticos diferenciais bem conduzidos são tão importantes (Fig. 1).

Diagnóstico de alergias alimentares

O método mais acurado para diagnosticar alergias alimentares é o Teste de Eliminação Dietético. Este teste implica em alimentar o animal com uma dieta comercial ou caseira utilizando apenas uma proteína ao qual o animal nunca tenha entrado em contato ou de fonte hidrolisada (proteínas “quebradas” em pedaços muito pequenos que não estimulam o sistema imune). Esta dieta deve ser utilizada como a única fonte alimentar durante um período de 4 a 8 semanas (ROSSER, 1993). Se os sinais

clínicos do animal melhorarem durante o período, pode-se confirmar a alergia alimentar. Então, faz-se o desafio alimentar, que consiste em fornecer ao animal a dieta antiga (suspeita de provocar a alergia) ou utilizar, uma a uma, as fontes de proteína que o animal já havia sido exposto anteriormente. Vale ressaltar a importância da correta interpretação e conhecimento de rótulos das dietas comerciais. Muitas empresas, com produtos intitulados “hipoalergênicos”, contêm mais de uma proteína e uma fonte de carboidratos. Elas podem conter frutas e legumes ou outros ingredientes que possam interferir em um teste. Mesmo aquelas que têm apenas um tipo de proteína e carboidrato, ainda podem estar contaminadas com outros ingredientes ou serem contaminadas devido à prática comum da indústria de manufaturar uma dieta após a outra na mesma linha de fabricação, sem uma limpeza adequada. Desta maneira, recomenda-se o uso de uma dieta coadjuvante veterinária para o teste (um ingrediente novo ou o hidrolisado) ou uma dieta caseira cuidadosamente preparada por um nutricionista veterinário, pois devem ser completas e balanceadas.

O Teste de Reação Alimentar (*Food Reaction Test*, FTR) laboratorial é utilizado como auxílio diagnóstico e serve para ajudar na elaboração e condução de uma terapia efetiva. O teste identifica combinações de diferentes reações imunes contra proteínas alimentares (por imunoglobulinas IgE,

IgG subclasses 1-4), o que permite ao clínico a possibilidade de ganho de tempo e auxilia a seleção de possíveis ingredientes utilizados para a elaboração de dietas caseiras ou na escolha das dietas comerciais disponíveis no mercado. Os resultados têm um valor preditivo negativo bastante alto, ou seja, os ingredientes com resultados inferiores (baixo score), poderão ser incluídos na alimentação do animal sem risco de desencadear a reação alérgica. Com relação a ingredientes que obtiverem resultados superiores (score elevado), indicam que o animal foi exposto a este componente, mas que não necessariamente é alérgico

a ele. Estes ingredientes devem ser descartados da utilização na dieta do animal, já que diferentes classes de anticorpos podem estar ou não envolvidas. O FTR possui bloqueadores de CCDs (Determinantes Carboidratos de Reação Cruzada). Estes carboidratos induzem reações IgE e IgG que interferem nos teste *in vitro*, sendo necessário remoção para haver acurácia dos testes realizados. Estudos recentes demonstram que a alergia alimentar e a atopia concomitante são muito mais comum do que imaginamos. É sempre importante fazer o diagnóstico diferencial quando não há uma melhora completa ou se há uma melhora parcial

dos pacientes com suspeita de alergia alimentar. Pacientes atópicos podem ter as crises induzidas por alérgenos alimentares e estes casos, se beneficiam pela utilização de dietas hipoalergênicas. O objetivo do manejo alimentar nos casos de alergias é fornecer ao paciente fontes estritamente inéditas de proteínas ou, preferencialmente, proteína de baixo potencial alergênico que possua alta digestibilidade, visto que a utilização destas dietas é feita por todo o período de vida do animal e a terapia alimentar é o tratamento de eleição para estes casos, melhorando a qualidade de vida de pacientes e tutores.

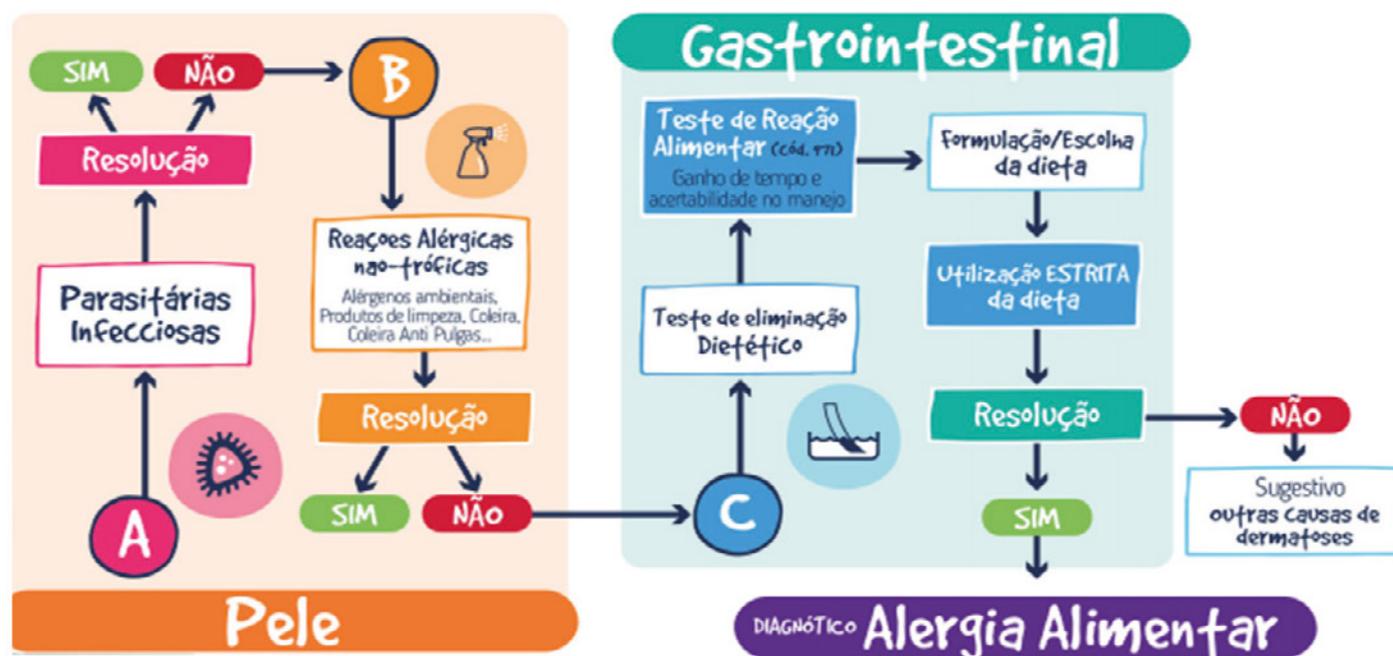


Figura 1. Fluxograma para Diagnóstico de Alergia Alimentar. Se houver suspeitas de alergia alimentar, considere antes descartar as causas mais comuns de dermatoses (parasitárias, infecciosas e reações alérgicas não-tróficas).

Referências Bibliográficas

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. *Diagnosics methods*. In: SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; KIRK, R.W., et al., editors. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 6th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders, 2001.
 BLAKEMORE, J.C. *Gastrointestinal Allergy*. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 24 n. 4, p. 655-693, 1994.
 ROSSER, E.J. *Diagnosis of food allergy in dogs*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.203, p.259-262, 1993.
 ACKERMAN, L. *Food hypersensitivity: a rare but manageable disorder*. *Veterinary Medicine*, n. 83, p. 1142-1148, 1988.

COD	EXAMES	PRAZO DIAS
686	TESTE ALÉRGICO PAINEL - C/ 24 ALERGENOS	7
684	TESTE ALÉRGICO ALERGIA À SALIVA DE PULGA	7
688	TESTE ALÉRGICO ALERGIA A MALASSEZIA	7
971	TESTE DE REAÇÃO ALIMENTAR (FOOD REACTION TEST HESKA)	7
975	PAINEL ALÉRGICOS AMBIENTAIS E ALIMENTARES	7



SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY FOR PETS: A GUIDE FOR VETERINARY DERMATOLOGISTS

Mary Morris, M.D.* and Douglas J. DeBoer, D.V.M.+

*Allergy Associates of La Crosse, La Crosse, WI and +School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison, WI

Canine atopic dermatitis (AD) is a common diagnosis in veterinary dermatology, affecting as much as 3-10% of the canine population.¹ Though many treatments currently exist for AD, many have drawbacks and none are universally effective; there is clearly a need for additional therapeutic options. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) via subcutaneous injection – “allergy shots” – has efficacy in as many as 70% of treated patients; however, it requires weekly to twice-monthly injections. Owners who find injections difficult to administer, or who are frightened of needles, can be averse to use of this therapy.

Allergen-specific immunotherapy has been used in human beings for over 100 years, supported by well-controlled studies showing its effectiveness with both environmental and venom allergens. ASIT has been used in dogs, cats and horses for over 40 years. Unlike ASIT in people, there are very few randomized, controlled scientific trials available to determine the efficacy, optimal dose and frequency of injections for ASIT in companion animals. Recent reviews and commentary on treatment of AD in animals stress the lack of controlled studies on injection ASIT, yet there exists substantial empirical evidence from open trials that immunotherapy is beneficial for AD in animals.^{2,3}

Sublingual immunotherapy (SLIT) or “allergy drops” is a form of ASIT that historically has been favored in Europe more so than in North America. Like injection ASIT, SLIT has been used in humans for over 50 years. A growing body of evidence and research supports the use of SLIT for human allergy, and the World Allergy Organization endorses its use.⁴

The formulation of SLIT treatment sets is different than that of injection ASIT. Allergy “shots” use phenol-saline based allergen extracts as the starting material, whereas SLIT is formulated with glycerin-stabilized extracts prepared in a vehicle that augments uptake through the oral mucosa. In the United States, allergenic extracts for human injection are FDA-registered, and therefore SLIT represents “off-label” use. This is concerning to some physicians, and is a major factor that has limited the use of SLIT for human beings in the USA. The situation is much different in Europe, where many extracts and specific products, even including oral lozenge-type products, are registered for use in SLIT. Some of these products are undergoing regulatory review in the USA for human use, and may be available here in the near future.

Allergenic extracts sold in the USA for veterinary use are licensed by the USDA, much like a vaccine or other biological product. Because registration for veterinary extracts is not via the FDA, the same limitations on “off-label” use do not apply. The prospect of using SLIT treatment in animals represents an exciting and valuable new therapy option for AD in animals.

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY IN HUMANS

Review of Mechanism

Over the last several years, a great deal of understanding has been gained on the mechanisms involved in humans, specifically the sublingual route. Sublingual immunotherapy allows specific antigens placed under the tongue to induce immunologic tolerance. Multiple mechanisms are involved and include the

production of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and the induction of regulatory T-cells.

The mucosal area under the tongue is a privileged immunologic site with unique characteristics. It consists of a physical barrier with integrated immunologic elements that allow the uptake of antigens while preventing the invasion by pathogens.⁵ Local immune cells must constantly differentiate between harmless antigens and harmful pathogens and must tolerate a broad range of food antigens for normal function. There is a high concentration of dendritic cells and T-cells and a low concentration of mast cells, basophils and eosinophils. Dendritic cells present in the oral cavity appear to have unique functional properties as well as differences in cell surface markers compared to other dendritic cells, which may explain part of the difference in response between injection immunotherapy and SLIT.⁶ Both immediate and delayed allergic responses at this site are muted, which contrasts with other mucosal surfaces. The oral cavity is a unique, immunologically active area which tolerates foreign antigens and thus is ideal for immunotherapy.

During sublingual immunotherapy, a small portion of the antigen is taken up by dendritic cells in the mucosa. IgE bound to high affinity receptors on dendritic cells facilitates antigen uptake and has the effect of concentrating the antigen 100–1000 fold in sensitized individuals. Dendritic cells partially mature and migrate to the basal lamina where the antigen is presented to T-cells, directly inducing an effector response. Dendritic cells also migrate to regional lymph nodes where they prime naive T-cells and induce regulatory T-cell formation.⁷

Regulatory T-cells modulate Th1 and Th2 responses directly and indirectly through cell-cell contact and by cytokines including IL-10 and TGF- β . Very early effects of immunotherapy are related to mast cell and basophil desensitization.⁸ Non-specific effects of sublingual immunotherapy may be seen within the first 4 weeks of treatment

and are mediated by IL-10 produced by dendritic cells and regulatory T-cells. An important observation from Marogna's study on multiple-versus single-antigen sublingual immunotherapy was that suppression by IL-10 was non-specific; treating a major allergen sensitivity also resulted in some symptomatic benefit even to allergens that were not included in the treatment mixture.⁹

IgG4 induced by immunotherapy is thought to act as blocking antibody to antigens and is associated with immunologic tolerance.¹⁰ Secretory IgA may play a crucial role in the immunologic benefits of sublingual immunotherapy at lower doses where changes in IgG4 and IgE are not seen.^{11, 12}

A decrease in end-organ sensitivity, such as to bronchial and nasal provocation, is seen at all ranges of sublingual immunotherapy doses. As treatment progresses, increases in IgA and IgG4 induced by immunotherapy may require an increase in antigen dosing. IgE may be transiently increased during the early phase of sublingual immunotherapy, before the IgE levels eventually decline. With higher doses of immunotherapy, clonal deletion and anergy among reactive T-cells are seen.¹³

Allergen-specific immunotherapy has been shown to sustain disease-modifying effects even after discontinuation of active treatment. IgG4 develops throughout the course of treatment and has shown persistence for an additional year after SLIT (as well as SCIT) has been stopped. IgG antibodies appear protective with ability to block IgE.^{14,15}

Review of Evidence for Efficacy

Efficacy of sublingual immunotherapy depends on antigen choice, frequency, and dose, as a variety of studies over the past several decades indicate. Since 1999, more than 80 double-blind, placebo-controlled studies on SLIT were published in peer-reviewed journals, though most were European. The studies showed SLIT to be safe and effective for adults and children, indicated that SLIT



reduced asthma symptoms, sometimes prevented asthma from developing, and showed lasting benefit after treatment was stopped. Research began in the USA in 1995, with Peter Creticos of Johns Hopkins publishing a study on oral immunotherapy for ragweed. In a 1998 position paper, the World Health Organization endorsed SLIT as a “viable alternative to injection therapy.” The Allergy Rhinitis and its Impact on Asthma Guidelines (ARIA) endorsement of SLIT followed in 2001.

In 2003, a Cochrane Report panel of experts reviewed 22 “grade A” clinical trials on SLIT involving 979 patients. The experts reviewed six SLIT studies on dust mites, five on grass pollen, five on *Parietaria* (a common European pollen), two on olive pollen and one each on ragweed, cat dander, tree pollen, and cypress pollen. Each study was double-blind and placebo-controlled. Cochrane’s conclusion: For these allergies, SLIT significantly reduced symptoms and need for symptom-relieving medication. Across all trials, SLIT reduced symptoms by 42 percent and reduced medication need by 43 percent. No adverse reactions occurred. SLIT’s benefits persisted for at least three years after treatment stopped.

An update to the Cochrane review was completed in 2011. This confirmed the efficacy and safety of SLIT.¹⁶

Favorable research continues today, with ARIA noting in 2007 that there is more research being done on SLIT than there is on SCIT, and that SLIT studies are higher quality as defined by WHO study design guidelines (see table below). A full bibliography can be found at www.allergychoices.com/bibliography.

Studies on SLIT in human allergic disease have focused mostly on allergic rhinitis and asthma, and less on atopic dermatitis (eczema) – perhaps because historically there has been a feeling among physician allergists that immunotherapy in general is not as useful for atopic skin disease.

However, several recent studies have re-examined the possibilities for SLIT in human atopic dermatitis and have concluded that it can be clearly effective.^{17,18,19}

SLIT and SCIT compared ARIA Update on Allergen Immunotherapy

	SCIT	SLIT
Clinical Efficacy: Rhinitis	Ib	Ia
Clinical Efficacy: Asthma	Ia	Ia
Clinical Efficacy: Rhinitis (children)	Ib	Ia
Prevention of new sensitizations	Ib	IIa
Long term effect	Ib	IIa
Prevention of asthma	Ib	Ib

Table lists grade of evidence for each parameter with SCIT vs SLIT.

Ref: Passalacqua, G, Durham, S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. JACI. 2007; 119(4): 881-891

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY IN VETERINARY MEDICINE

Evidence for Efficacy

Studies on SLIT and other non-injection methods of ASIT for use in pets are only just being

reported. One recent study in an experimental model of canine AD failed to show evidence for efficacy of orally-administered allergen in laboratory beagles experimentally sensitized to dust mite; however in this study the allergen was fed to the dog rather than applied to the mucosa.²⁰ Another small open trial of atopic canine clinical patients with dust mite allergy treated with SLIT reported clinical benefit in 80% of dogs, and that clinical benefit was usually accompanied by measurable immunologic changes, including significant increases in allergen-specific IgG and decreases in allergen-specific IgE.^{21,22}

There are many reasons why discrepant results have been reported with non-injection ASIT methods, but central to them may be the same principle that has plagued SLIT research in human beings for decades: different studies use widely differing protocols for dosing, frequency, treatment set vehicle and preparation, etc. These protocol differences are the most obvious explanation for differing results; it makes empirical sense that variations in dosing and formulation of the treatment sets may impact effectiveness. The formulation used for Heska's ALLERCEPT® Therapy Drops was developed based on a unique, time-tested protocol that has been used with success in tens of thousands of human allergy patients over the past 40 years. In efficacy trials with hundreds of atopic dogs, treated by many veterinary dermatologists in varying geographic areas of the USA over the past 2 years, our experience has been that approximately 60% of dogs with AD that have not had prior immunotherapy attempts will have substantial improvement of their clinical signs with this formulation. Actually, the response rate for dogs that HAVE had prior immunotherapy failure is also substantial – about 50% of dogs that are “shot failures” due to lack of efficacy, difficulty with administration, or anaphylactic reactions can be successfully treated with SLIT. It's especially encouraging that we've seen dogs that completely failed “allergy shots” often respond very well to SLIT. This is consistent with

experimental evidence that shows that the mechanism of SLIT is somewhat different than that of injection immunotherapy. SLIT is not just a different route of administration to produce the same effect, it's actually in some ways a different treatment altogether.

Advantages and Disadvantages of SLIT

One big advantage of SLIT is in ease of administration. We've found that though many owners “don't mind” giving injections to their pets, most owners clearly don't relish it, and are delighted to be presented with an alternative to giving injections. Most dogs accept administration easily, even viewing it as a treat, which increases compliance. On the other hand, successful SLIT requires faithful twice-daily administration, and owners with busy travel schedules may find it much more convenient to give an infrequent injection. “Head-shy” dogs may also resist treatment.

In human beings, anaphylactic reactions to SLIT are rare to nonexistent, and SLIT can be used in humans with a prior history of reaction to allergy shots. In our experience, the same is true for dogs; we've treated numerous patients with SLIT who have had anaphylactic reactions to allergy shots.

Additionally, with SLIT you can include mold extracts with pollens in the same vial without fear of losing efficacy of non-mold allergens, and SLIT treatment bottles can be stored at room temperature for a shelf-life of 6 months; refrigeration is not necessary.

Finally, we encourage you to try SLIT in any of your patients who simply have not improved after a year of allergy shots. We've had remarkable response to SLIT in some of these “shot failures.”

Recommended Protocol for SLIT in Dogs with AD: A Practical Guide

Testing. In summary, do what you have always done! Dogs should be evaluated for different



sensitivities in exactly the same manner that the individual clinician is comfortable and familiar with for treatment using injection ASIT. Following establishment of a firm clinical diagnosis of AD, any combination of serologic or intradermal testing techniques may be used to establish the individual sensitivities of each patient.

Prescription Formulation.

Following careful testing, again, principles for choosing the allergens in the prescription are exactly the same as those employed for choice of allergens for injection ASIT mixtures, and are completely familiar to every veterinary dermatologist, including:

- History of exposure of the patient to the allergen in question
- Cross-reactivity of allergens, including consideration of botanical groups of related weed, tree, or grass pollens
- Empirical observations on the significance of a particular allergen in relation to others, such as may be suggested by the “score” of serologic or intradermal tests.

A few considerations that may be unique to formulating a SLIT prescription include the following:

- SLIT prescriptions in human beings tend to follow a “less is more” principle. There is much greater use of “mixes” of related allergens rather than combining many different individual extracts that are antigenically-related, and use of fewer allergens in the mix rather than a greater number. Consider limiting the number of allergens in your prescription to a maximum of the 10-12 you believe are most important for the patient. Remember, there is substantial documentation in other species that part of the mechanism of SLIT is allergen-specific, and part is nonspecific.
- Generally, on the prescription just indicate a list of the relevant allergens; the correct

dose of these allergens will be included in the final prescription. Typically the prescriptions do not “double-up” on a particular allergen that is felt to be more “important” than others; all treatment sets are prepared with a uniform and standard dose of relevant allergen.

- If you believe molds or fungi (including *Malassezia*) are important allergens for a patient, they may be included in the mixture – there is no need to give them by separate administration.

Dosing. As with many injection ASIT protocols, dosing is done with a set of three bottles of gradually increasing concentration. Canine patients start with the “A” dilution, using the entire contents of the bottle. Then, the patient is escalated to the “B” dilution, and then again escalated to the “C” dilution, which is the maintenance bottle. Each bottle is used until empty (and will last approximately 10 weeks) before progressing to the next dilution. The volume of allergen dispensed into the oral cavity is always the same, two ‘pumps’ twice daily, every day. The glycerin imparts a slightly sweet taste which many dogs view as a treat!

If the patient has a history of prior anaphylactic reaction to allergy shots, to be cautious we advise starting at an even weaker treatment dilution. Please contact Heska’s medical consultants for advice on procedures to follow in these situations.

Ideally, the allergen solution should remain in contact with the oral mucosa for as long as possible. Humans are instructed to hold the solution under the tongue for 1 minute before swallowing. Obviously, we cannot request the same of our canine patients, but it is important that the solution is dispensed into the oral cavity, *not in food*, and that the pet refrain from eating or drinking for a short period after the dose is given.

A key difference with SLIT is this basic principle of treatment: *the allergen must be dosed regularly and frequently*. Multiple daily administrations are required for efficacy in human beings, and we strongly recommend that owners be counseled to administer the “allergy drops” TWICE DAILY, EVERY DAY. If they forget to give a dose in the morning, give one in the afternoon and one before bed.

This twice-daily dosing schedule is indefinite for the duration of therapy. The schedule does not “taper” to once daily, every other day, etc. Administration continues twice daily for the duration of treatment.

At this time, the ideal total duration of treatment is not known in dogs. In human beings, multiple-times daily administration is continued for a period of 2-5 years. After this time, if the patient is stable, the treatment can be discontinued *and the effect appears to be permanent in nearly all cases*. Whether this is true for a canine patient is yet to be determined.

Adverse Reactions. Mostly, these won't occur. We've seen a few dogs rub or scratch at their mouth after administration, perhaps analogous to the oral itch that some human SLIT patients experience. Almost always, this will disappear after the first few treatments. Likewise, occasional vomiting has been observed in a few dogs for the first few doses. In a few cases with very sensitive animals, we've seen worsening of clinical signs with SLIT administration – actually causing a flare of the disease. If any of these reactions occur or persist, it may require lowering the allergen dose. Please contact Heska's medical consulting staff for specific instructions and advice on dealing with these potential reactions.

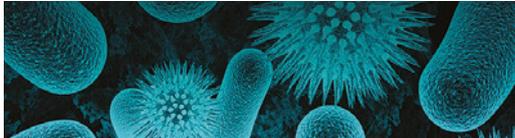
Follow-up Evaluations. As with injection immunotherapy, it is important to re-evaluate patients on SLIT on a regular basis, for example after 3, 6, and 12 months on treatment. Our subjective clinical impression is that response to SLIT often occurs quite rapidly - some dogs are

improved at 3 months, and most who will respond show at least some improvement, if not substantial improvement, by 6 months.

REFERENCES

- Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I) incidence and prevalence. *Vet Immunol Immunopathol* 81:147-51, 2001.
- Williams HC. Evidence-based veterinary dermatology – better to light a candle than curse the darkness. *Vet Dermatol* 21:1-3, 2010.
- Olivry T, Foster AP, Mueller RS, et al. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 21:4-22, 2010.
- Bousquet PJ, Cox LS, Dunham SR, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *World Allergy Organization Journal* 2:233-81, 2009.
- Novak N, Haberstick J, Bieber T, et al. The immune privilege of the oral mucosa. *Trends Mol Med* 14:191-8, 2008.
- Allam JP, Novak N, Fuchs C, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcεR1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 112:141-8, 2003.
- Akdis M, Akdis C. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 119:780-91, 2007.
- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 127:18-27, 2011.
- Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Effects of sublingual immunotherapy for 7 major or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98:274-80, 2007.
- Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:586-93, 2011.
- Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9:168-76, 2009.
- Allam JP, Novak N. Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:571-8, 2011.
- Burks W, Laubach S, Jones S. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 121:1344-50, 2008.
- Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:586-93, 2011.
- Allam JP, Novak N. Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:571-8, 2011.
- Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy. *Allergy* 66:740-52, 2011.
- Pajno GB, Camini F L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 120:164-70, 2007.
- Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7:542-6, 2007.
- Carario G, Galluccio AG, Pezza M, et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mite sensitization: a prospective study. *Curr Med Res Opin* 23:2503-6, 2007.
- Marsella R. Tolerability and clinical efficacy of oral immunotherapy with house dust mites in a model of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Dermatol* 21:566-71, 2010.
- DeBoer DJ, Verbrugge M, Morris M. Pilot trial of sublingual immunotherapy in mite-sensitized atopic dogs (abstract). Proceedings, North American Veterinary Dermatology Forum, Portland, OR, April 2010.
- DeBoer D, Verbrugge M, Morris M. Changes in mite-specific IgE and IgG levels during sublingual immunotherapy (SLIT) in dust mite-sensitized dogs with atopic dermatitis (abstract). Proceedings, European Society of Veterinary Dermatology/European College of Veterinary Dermatology Meeting, Firenze, Italy, September 2010.





A IMUNOTERAPIA COMO SOLUÇÃO PARA OS CASOS DE DERMATITE ATÓPICA CANINA (DAC)

INTRODUÇÃO

A **Dermatite Atópica Canina (DAC)** é uma dermatose inflamatória e pruriginosa de origem genética, e de alta incidência. Sua fisiopatologia é considerada complexa e envolve vários fatores de natureza imunológica e não imunológica. Acredita-se que mutações genéticas conduzam a distúrbios de função da **barreira tegumentar**, a **defeitos na resposta imune antimicrobiana** e a **hiperreatividade cutânea a aeroalérgenos, antígenos microbianos, irritantes e trofoalérgenos**. Sua prevalência tem sido estimada em **10 a 20%** da população canina. Apesar do fato da DAC ser comum, a compreensão da sua patogênese e opções de tratamento ainda é limitada.

As reações alérgicas típicas são, predominantemente, aquelas que envolvem predisposição genética, produção de anticorpos reagentes, além da degranulação de mastócitos. São reações que geralmente se iniciam após o segundo contato com o antígeno, sendo também chamadas de reações imediatas (figura 1). A DAC envolve este tipo de reação, que é mediada principalmente pela **IgE**. Uma vez feito o contato com o alérgeno, as células de **Langerhans** entram em contato com este e os linfócitos T auxiliares são requisitados para fazerem a apresentação do antígeno aos **linfócitos B**. Estes produzem anticorpos **IgE** alérgeno-específicos e células de memória. Os anticorpos **IgE** se ligam

aos **mastócitos** e **basófilos** teciduais, o que resulta em degranulação e liberação de mediadores inflamatórios pré-formados, além da estimulação da cascata do ácido aracônico. Esses mediadores pré-formados são: histamina, heparina, serotonina, cininogenase, proteases neutras, fator quimiotático eosinofílico da anafilaxia, fator quimiotático do neutrófilo, fator ativador das plaquetas e todos os derivados do ácido aracônico.

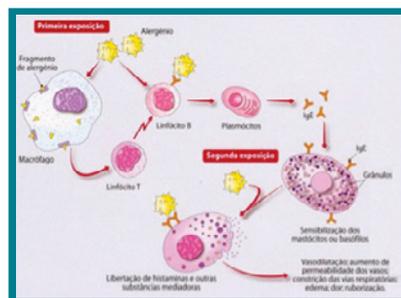


Figura 1: Cascata de resposta alérgica. – Fonte: (1)

Atualmente, os ensaios científicos remetem a especulações de que diferentes formas de **IgE** possuam diferentes potenciais patogênicos e que há mecanismos adicionais podendo exercer papéis decisivos na patogenia da dermatite atópica canina.

CARACTERÍSTICAS DA DAC

Devido ao seu **caráter genético**, esta é uma doença que na maioria das vezes não tem cura, apenas **controle**. O tratamento em geral é vitalício. Assim sendo, algumas drogas utilizadas, a exemplo dos **corticosteróides**, po-

dem causar efeitos colaterais que, em longo prazo, são capazes de diminuir a qualidade de vida do animal.

Os sinais clínicos iniciais podem manifestar-se em determinada época do ano, dividindo a **DAC** em **sazonal** e **não sazonal**. Eventualmente, alguns pacientes desenvolvem a forma de atopia não sazonal, na qual o prurido ocorre durante todo o ano, porém, há agravamento dos sinais nos meses mais quentes. Nesses pacientes a doença tende a se tornar mais crônica.

A idade em que os sinais clínicos se iniciam varia de seis meses a sete anos, sendo que, cerca de **70%** dos cães desenvolvem o problema entre **1 e 3** anos de idade. Entretanto, **Shar Peis, Akitas e Golden Retrievers** podem ocasionalmente apresentar atopia antes dos **6** meses de idade.

O sinal clínico inicial da DAC é prurido em áreas sem lesão visível ou com **máculas eritematosas**. Pode ser localizado ou generalizado. O primeiro ocorre principalmente na face, pavilhão auricular, extremidades distais dos membros, axilas e região inguinal. O segundo é relatado em cerca de **40%** dos cães atópicos. Em virtude do prurido, pode-se observar também lambedura dos membros, atrito da face contra o chão, lesões axilares, entre outros. Estas manifestações contribuem para o desenvolvimento de infecções e podem originar lesões secundárias como **alopecia focal** ou **difusa, pústulas, máculas, edema, liquenificação, hiperpigmentação**



Fonte: <http://wallpicshd.com/wp-content/uploads/2013/04/Dog-Animal-Pictures-Wallpaper-HD-Download.jpg>

e em animais de pelame claro pode ocorrer **discromia ferruginosa** devido à lambedura excessiva.

As lesões crônicas são observadas principalmente nos locais onde há prurido intenso e repetido. Diferente dos outros cães, o **Bulldog Inglês** atópico quase sempre apresenta eritema, edema e lesões cutâneas secundárias, mas pouco ou nenhum prurido. A otite externa e o prurido do pavilhão auricular ocorrem em aproximadamente **86%** dos pacientes. Conjuntivite, **epífora** e **blefaroespasm** podem estar presentes em **50%** dos casos. Seborréia acentuada é observada em **12 a 23%** dos cães atópicos.



Figura 2: Cão atópico com prurido. – Fonte: vettherapy

Alguns cães atópicos desenvolvem sinais não cutâneos, como rinite, catarrata, asma, ceratoconjuntivite seca, distúrbios urinários, gastrointestinais e hipersensibilidade hormonal. Cadelas podem apresentar ciclos estrais irregulares, taxa de concepção diminuída e incidência elevada de pseudociese.

DIAGNÓSTICO

O plano diagnóstico inicia-se com o intuito de promover o controle em relação aos fatores perpetuantes. Assim sendo, é necessário estabelecer os possíveis diagnósticos diferenciais, baseados na **resenha**, **histórico** e **sinais clínicos**. O diagnóstico definitivo da **dermatite atópica** geralmente não é dado na primeira consulta. Realizar raspado cutâneo de lugares di-



Figura 3: Cães atópicos com (a) conjuntivite, (b) alopecia e (c) pústulas. Fonte: eofdreams, dermatopet e web animal

versos para sarna e exame micológico (pesquisa direta e cultura), o controle do ambiente, o uso de rações hipoalergênicas e o controle hormonal e clínico para descarte de patologias como Hiperadrenocorticism, Hipotireoidismo e Hiperestrogenismo, são imprescindíveis para qualquer paciente portador de dermatopatia, salvo algumas exceções.

Após descartar as patologias de ordem hormonal, ectoparasitoses e distúrbios alimentares, é imprescindível que se realize um Teste alérgico. Utiliza-se usualmente o Teste Alérgico baseado em sorologia de IgE por método Elisa. A dosagem de IgE utiliza o soro do animal, onde a reação de Elisa busca **anticorpos IgE específicos para cada alérgeno**.

A superioridade da sorologia em comparação com outros testes alérgicos se deve pela reação de ELISA, que é mensurada por aparelhos calibrados e direcionados APENAS para este fim, garantindo sensibilidade e especificidade (superiores a **93%**) infinitamente superior a qualquer método macroscópico, além disto, não existe desconforto para o paciente.

Conseguir identificar o alérgeno específico que desencadeia o processo alérgico no animal é essencial para que o Médico Veterinário tenha sucesso no tratamento e na prevenção.

Para realizar a análise basta coletar 3mL de sangue total em tubo de tampa VERMELHA e manter refrigerado até o envio ao TECSA. O ideal é interromper o uso de corticóides uma semana antes da coleta, porém o uso deste medicamento não leva a resultados falso-negativos,

mesmo podendo mascarar a intensidade da leitura do ensaio.

TRATAMENTO COM IMUNOTERAPIA

A partir dos resultados obtidos no teste alérgico sorológico, nós do TECSA disponibilizamos a IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA, totalmente personalizada, desenvolvida unicamente para o animal, utilizando proteínas dos alérgenos que se mostraram positivos nos ensaios. O tratamento não é agressivo e muito raramente o animal apresenta algum tipo de reação secundária, ou seja, é uma opção muito melhor do que o uso de corticóides que a médio prazo causam efeitos colaterais irreversíveis.



Figura 4: Vacinas de IMUNOTERAPIA. Fonte: Heska, empresa Suíça parceira do TECSA

O objetivo da IMUNOTERAPIA é dessensibilizar o animal, ensinando o organismo a não montar uma res-



posta alérgica contra os alérgenos. As aplicações são fáceis já que são subcutâneas **ou orais**, com doses crescentes à medida que o protocolo é seguido (fornecemos um modelo de protocolo geral que pode ser utilizado). Sessenta a oitenta por cento dos pacientes que passam pelo tratamento Imunoterápico apresentam melhora dos sintomas em até 6 a 10 meses. As aplicações são para toda a vida do animal, com intervalos de **30 dias** em sua fase de manutenção.

A imunoterapia alérgeno-específica é um tratamento biológico tipicamente usado para pacientes atópicos, com a finalidade de amenizar os sintomas da doença quando há exposição ao alérgeno. Consiste em administrações subcutâneas de crescentes doses de alérgenos aos quais o animal é sensível. A vantagem da imunoterapia em relação ao tratamento sintomático convencional inclui a baixa frequência de administração, o baixo risco de efeitos colaterais devido à administração prolongada e o potencial de alterar permanentemente o curso da doença. O objetivo da terapia consiste em aumentar a capacidade do paciente em tolerar os alérgenos ambientais sem sinais clínicos.

A imunoterapia permite a redução significativa na terapia farmacológica sintomática e ocasionalmente sua eliminação. Acredita-se que os efeitos benéficos da imunoterapia têm relação com a teoria do anticorpo de bloqueio, que propõe que o paciente responda formando anticorpos específicos. Esses anticorpos circulantes são protetores, por se ligarem aos alérgenos invasores antes que esses atinjam as **IgE**'s.

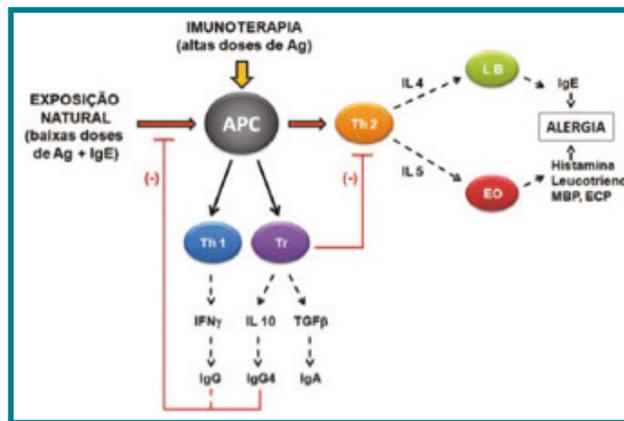


Figura 5: Indução de células Th1 e Treg pela imunoterapia específica, com consequente produção de IgG, IgG4 e IgA e inibição de linfócitos Th2. Ag = antígeno; APC = célula apresentadora de antígenos; EO = eosinófilo; IFN = interferon; LB = linfócito B; TGF = fator transformador de crescimento; Th1 = linfócito T helper 1; Th2 = linfócito T helper 2; Tr = célula T reguladora. Fonte: (3)

As reações adversas da imunização são raras, mas podem ocorrer em até 5% dos pacientes e são tratadas de acordo com os sinais. Edema localizado, eritema, dor e prurido podem ser observados no local da injeção. É bem aceito que esse tratamento é eficiente, valioso e relativamente seguro para cães atópicos.



Figura 6: Cão atópico após 6 meses de tratamento com a IMUNOTERAPIA. Fonte: Tecs laboratórios

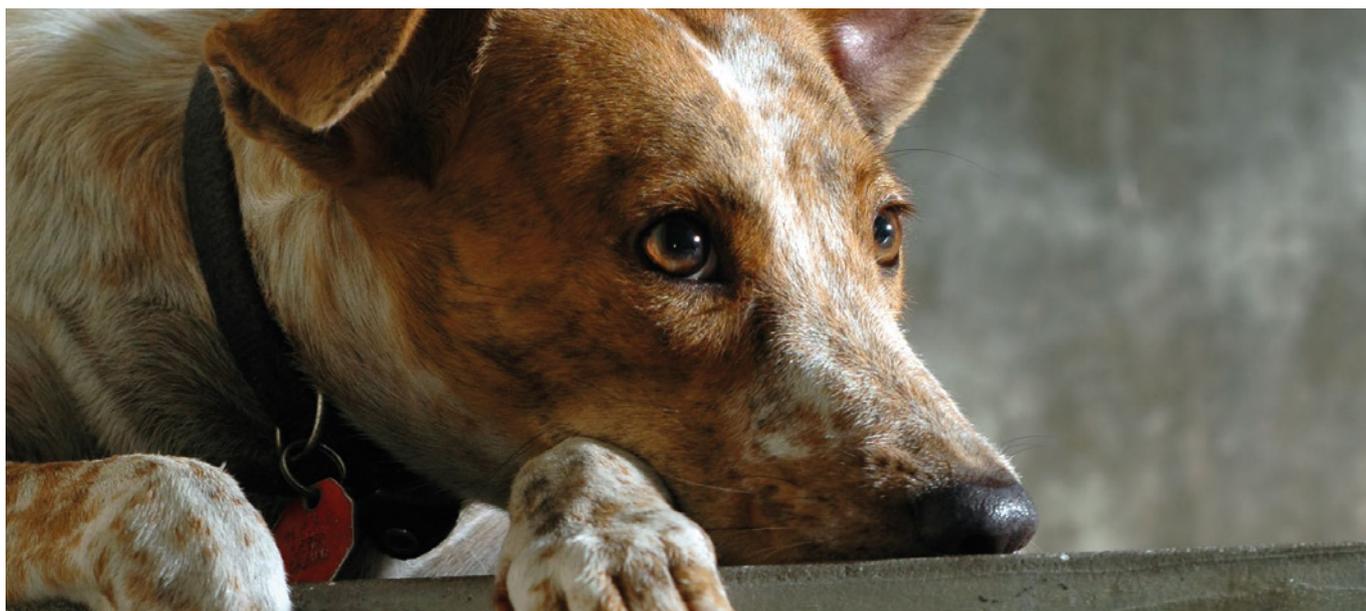
IMUNOSSUPRESSÃO DE IMUNOGLOBULINA A (IGA) EM CÃES E POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES

Aboud-Dutra A.E. - ARY ELIAS ABOUD DUTRA - Médico Veterinário, Mestre em Parasitologia Veterinária-UFRRJ, Doutor pelo PPGCTIA- UFRRJ, Alergologista Veterinária Veteservice, Prof. da UCB-Rio de Janeiro; aeadutra@hotmail.com

FELIX-CRISTIANO, S. - CRISTIANO DA SILVA FELIX - Médico Veterinário, Imunonutricionista, Membro da Sociedade Brasileira de Imunologia, Diretor P&D Nutripharme|Brazil; Av. Tancredo Neves , 428, MT/Cuiabá, Brazil ZIP CODE: 78.065-230 / Fone: +55 65 3025-1763 cf@nutripharme.com.br | www.nutripharme.com.br;

Paiva C.P.N - CLÁUDIA PAIVA PERREIRA DAS NEVES - Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Castelo Branco - UCB-RJ; claudiapaiva.n@gmail.com

Horr,C. F. - FABIANA CATHARINA HERR - Médica Veterinária - FACASTELO-ES, Especialização em Dermatologia Veterinária e em Medicina Felina - Universidad Catolica de Salta, Dermatologia Veterinária pela UNICE - Ar , Clinica Veterinária VetService



Resumo

As imunoglobulinas são a classe de proteínas envolvidas na resposta imune humoral, sendo subdividida em classes e subclasses. As classes são organizadas pela estrutura e função biológica e tem papéis distintos, muito embora a homologia entre as espécies produtoras seja pouco discutida, parece que a funcionalidade não é muito diferente. A produção e excreção da classe de imunoglobulina A (IgA) é importante nas superfícies corporais e um grande fator que minimiza as

relações infecciosas ou a tolerância. A inibição ou redução da produção de IgA compromete a resistência e facilita a infecção, mas também está relacionada ao aumento competitivo da produção de imunoglobulina E (IgE) gerando sintomatologia clínica alérgica. Alguns indivíduos são assintomáticos, pois por algum motivo não totalmente elucidado, IgM passa a assumir as funções da IgA. Já os sintomáticos podem ter manifestações clínicas como: otite, atopia, infecções fúngicas e bacterianas, sinusite, rinite, enterites, pneumonias

entre outros processos inflamatórios. É também evidenciada a relação com o desencadeamento de doenças autoimunes e o aparecimento de tumores. A regulação entre os mecanismos de resistência, de auto imunidade, de tolerância entre tantos outros é envolvido na atividade dos braços de resposta Th1, Th2 e Th17 envolve um número enorme de citocinas que precisa ser melhor elucidado. Poucos casos de deficiência de IgA em cães têm sido relatados no mundo e no Brasil, sendo uma doença ainda pouco difundida na medicina veterinária,



apesar de existir amplos estudos em humanos e da grande existência clínica de doenças relacionadas. Por ser uma imunodeficiência capaz de predispor o indivíduo a agravos como doenças auto-imunes e tumores, se dá a importância de seu conhecimento na área da medicina veterinária, prevenindo o desencadeamento desses agravos com o diagnóstico correto e busca de tratamentos efetivos. Neste trabalho oferecemos um grupo de cães que foram atendidos e apresentavam as mais diversas modalidades de sinais e sintomas. Foram selecionados 50 cães atendidos regularmente como clínica de doenças alérgicas e imunológicas no período de agosto de 2015 a janeiro de 2018, com idades, raças e sexo distintos, todos com níveis inferiores de IgA. Muito embora a técnica diagnóstica não considere a homologia entre as IgAs a correção terapêutica proposta para a supressão de IgA corrigiu a clínica apresentada.

Introdução

A relação de imunidade como resistência depende de vários fatores entre eles a ativação dos “tolls” moléculas receptoras de “PAMPS” estruturas antigênicas de relação inespecífica, estruturas de restrição natural a penetração de agentes externos e a da resposta específica celular e humoral. A regulação da atividade de resposta e reconhecimento do próprio depende de uma série de fatores intrínsecos e extrínsecos que também envolve o sistema de apresentação e a rede Th. A

produção e excreção de imunoglobulinas para fins imunes ou de auto tolerância envolve principalmente as classes de IgG e IgA.

Apesar de ser inicialmente elucidado o papel da IgA nesse papel a partir dessa década o papel da imunidade intestinal é amplamente discutido na relação de tolerância “oral”. A inibição ou redução da produção de IgA compromete a resistência facilitando a infecção e também parece estar relacionado ao aumento competitivo da produção de imunoglobulina E (IgE) gerando sintomatologias clínicas diversas.

A deficiência de IgA é apontada como a imunodeficiência primária mais frequente em humanos, podendo ser seletiva ou transitória, total ou parcial. A deficiência seletiva de IgA é a forma hereditária e os agravos clínicos aparecem ainda no início da vida, sendo a transitória ou adquirida, desenvolvida em qualquer fase da vida, sendo mais comum na fase adulta / idosa.

Em humanos A deficiência da imunoglobulina A (IgA) é a mais comum dentre as imunodeficiências congênitas conhecidas, e sua prevalência média é de 1:700 indivíduos nascidos vivos. Os pacientes podem apresentar-se clinicamente assintomáticos, com quadros de infecções de repetição graves principalmente em vias aéreas superiores e inferiores e, também, aparelho gastrointestinal. A deficiência transitória da IgA pode estar associada a diversos fatores: ambientais; exposição às drogas como sulfasalazina, penicilamina,

fenitoína; corticoideoterapia ou doenças crônicas entre outros.

Alguns indivíduos são assintomáticos, pois por algum motivo não totalmente elucidado, IgM passa a assumir as funções da IgA. Já os sintomáticos podem ter manifestações clínicas como: otite, atopia, infecções fúngicas e bacterianas, sinusite, rinite, pneumonias e parasitoses.

Além de favorecer o desencadeamento de doenças auto-imunes e o aparecimento de tumores. Poucos casos de deficiência de IgA em cães têm sido relatados no mundo e no Brasil, sendo uma doença ainda pouco difundida na medicina veterinária, apesar de existir amplos estudos em humanos e da grande existência clínica de doenças correlacionadas.

Num estudo de prevalência em cães, publicado na ELSEVIER em 2014 (OLLSSON et al, 2014), definindo um modelo genético de deficiência de IgA em Cães avaliou 1247 cães de 22 raças diferentes utilizando a técnica de ELIZA encontrou níveis abaixo de <0,07 g/l em 15% desta população.

O que demonstra a importância clínica populacional da supressão. Por ser uma imunodeficiência capaz de predispor o indivíduo a agravos como: Infecções, doenças auto-imunes e tumores, se dá a importância de seu conhecimento na área da medicina veterinária, prevenindo o desencadeamento desses agravos com o diagnóstico correto e busca de tratamentos efetivos.

Relato de Casos

Foram selecionados 50 cães, 25 machos e 25 fêmeas, 30 Bulldog Franceses, 10 SRD, 4 Labradores, 3 Poodle, 2 Bulldog Inglês e uma Fila Brasileiro, atendidos regularmente como clínica de doenças alérgicas e imunológicas no período de agosto de 2015 a janeiro de 2018 todos indicados ao serviço de atendimento especializado.

Apesar das diversas origens todas as histórias clínicas envolviam uso de antibióticos ou antiinflamatórios esteroidais com melhora da clínica e retorno dos sintomas após término do tratamento proposto inicialmente. Entre os aspectos clínicos mais comuns identificamos otites piogênicas, dermatites interdigitais, lesões perioculares, prurido, hipotricose e corrimento vaginal. A idade foi variante entre 4 meses de idade a 12 anos e foram recebidos animais de várias raças de ambos os sexos. Entre os exames pré-existentes encontramos hemogramas, descrição microbiológicas das secreções.

Durante o atendimento clínico especializado verificamos diversas formas de lesões, entre sinais de alergia ou infecção levando a solicitação de hemograma, eletroforese de proteínas, dosagem de Imunoglobulina A. Em nenhum dos casos apareceram eosinofilia, a neutrofilia sem desvios foi a mais comum alteração. Todos apresentaram redução nos índices de IgA circulante.

A eletroforese não apresentou em nenhum dos casos alterações nas bandas beta 1 ou 2, nem na fração gama que sugerisse doenças autoimunes ou hemoparasitoses.

Discussão

As manifestações clínicas de alergias ocorrem, pois aumenta a penetração alérgenos que facilmente conseguem penetrar, já que não há IgA suficiente para impedi-los, e com isso ocorre uma reação de hipersensibilidade do tipo I (IgE mediada), ou degranulação por Ag, podendo causar alguns dos quadros citados anteriormente, como de

rinite alérgica, asma, dermatite atópica, alergia alimentar, além de urticária e angioedema (LOURENÇO et al, 2012; GRUMACH et al, 1998).

Quando os pacientes são sintomáticos podem apresentar quadros recorrentes de alergias (CANELADA et al, 2007; SOUZA et al, 2007), infecções gastrintestinais (diarreias e parasitoses), infecções de trato geniturinário (MIRANDA et al, 2009; SOUZA et al, 2007; RÚPOLO et al, 1998) e de vias aéreas (amigdalites, otites, sinusites, rinites, asma, pneumonias e bronquiectasia), (MIRANDA et al, 2009; CORDEIRO et al, 2007; RÚPOLO et al, 1998), além de atopia (MIRANDA et al, 2009; GRUNACH et al, 1998; RÚPOLO et al, 1998), hipersensibilidade a alguns alimentos, principalmente o glúten (RÚPOLO et al, 1998) todos os pacientes analisados se enquadravam no descrito.

Uma proposta terapêutica com uso de um Suplemento Nutracêutico produzido com IgY de Aves previamente estimulada com antígenos de cães, associado a Prebióticos, Probióticos e Glutamina corrigiu a clínica apresentada dos pacientes analisados e está sob estudo.

Conclusão

Apesar de ainda não ser bem elucidada a supressão de IgA em cães precisa ser levada em consideração em doenças alérgicas ou infecções crônicas, e sua elevada prevalência em cães.

Referências

ALMEIDA, L. S. B. et al. *Influência da Ig A nas doenças periodontais. Periodontia. v.17, n. 03, p. 30-34. 2007*
 CANELADA, S. et al. *Doenças auto-imunes e deficiência de IgA. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. v. 30, n. 4, p. 163. 2007*
 CORDEIRO, E. et al. *Deficiência de IgA evoluindo para Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) associada a deficiência de C4. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. v. 30, n. 4, p. 166. 2007*
 COSTA, I. C., FELIPE, I., GAZIRI, L. C. J.; *Resposta imune a Candida albicans. Ciências Biológicas e da Saúde v. 29, n. 1, p. 27-40, 2008*
 GRUMACH, A. S., JACOB, C. M. A., PASTORINO, A. C.; *Deficiência de IgA: avaliação clínico-laboratorial de 60 pacientes do*

Instituto da Criança. Rev Ass Med Brasil v. 44 n. 4, 277-282. 1998
 MIRANDA, L. B. C., CUNHA, L. A. O., PINTO, J. A. *Deficiência de IgA associada a artrite reumatóide juvenil. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. – v. 32, nº 5. 2009*
 RÚPOLO, B. S., MIRA, J. G. S., JUNIOR, O. K.; *Deficiência de IgA. Jornal de Pediatria v. 74 n. 6, p. 433-440. 1998*
 MIZOBE-ONO, L., ARAÚJO, J. L. P., DOS-SANTOS, M. C. *Componentes das imunidades inata e adaptativa presentes na saliva humana. Revista de Odontologia da UNESP v. 35 n. 4, p. 253-261. 2006*
 OLSSON, M et al. *The dog as a genetic model for immunoglobulin A (IgA) deficiency: Identification of several breeds with low serum IgA concentrations/Veterinary Immunology and Immunopathology 160 (2014) 255–259 doi: 10.1016/j.vetimm.2014.05.010.*
 SOUZA, M. C. A. et al (A). *Deficiência de IgA e Múltiplas Exostoses Hereditárias. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. v. 30, n. 4, p. 160. 2007*
 TIZARD, I. R. *Imunologia veterinária. 8ª edição. Editora Elsevier. p. 587. 2009*
 MEIRELES, P. W., *Giardia sp. / Giardíase em animais de companhia. Mestrado. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2007*
 TRINDADE, S. C., *Avaliação dos níveis séricos de anticorpos IgG e subclasses e IgA, reativos a Porphyromonas gingivalis em indivíduos com periodontites crônica e agressiva. Mestrado. Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador. p. 80. 2005*

CÓD	EXAMES	PRAZO DIAS
280	IMUNOGLOBULINA A (IGA)	2
592	IMUNOGLOBULINA E (IGE)	2
264	ELETROFORESE DE PROTEÍNAS SÉRICAS	4
686	TESTE ALÉRGICO (PAINEL COM 24 ALÉRGENOS)	7
971	TESTE DE REAÇÃO ALIMENTAR	7

HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR

A Hipersensibilidade Alimentar, conhecida também como Dermatite Trofoalérgica ou Alergia Alimentar é uma desordem cutânea pruriginosa que pode ocasionar também desconfortos intestinais. Está associada a antígenos (alimento ou aditivo alimentar) presentes na dieta do paciente que desencadeiam reações imunológicas (hipersensibilidade) por exposição prolongada, bem como reações não imunológicas (intolerância) que ocorrem após uma única exposição. Idiossincrasia alimentar, intoxicação alimentar, anafilaxia alimentar e reação farmacológica e metabólica ao alimento são formas de intolerância alimentar.

Embora não se compreenda completamente a fisiopatologia da hipersensibilidade alimentar, a reação de hipersensibilidade do tipo I está bem

documenta. Nesta, a imunoglobulina E (IgE) se liga à mastócitos e basófilos sanguíneos, ocasionando a liberação de substâncias mediadoras responsáveis pelos danos aos tecidos (imediatos/anafiláticos) como nos exemplos clássicos de angioedema, urticária e anafilaxia, levando a danos dos tecidos. Mastócitos IgE-ativados decorrentes da hipersensibilidade tipo I, podem liberar citocinas e serem capazes de promover reações tardias (hipersensibilidade tipo III e IV). A deposição de imunocomplexos circulantes (hipersensibilidade tipo III) atraem células inflamatórias que liberam enzimas proteolíticas causando danos aos tecidos a exemplo do que ocorre na hipersensibilidade bacteriana, nas erupções por medicamentos e no lúpus. Reações tardias (hipersensibilidade tipo

IV) mediadas por células, ocorrem por uma reação dependente de linfócitos T, que em circulação ao ser apresentado a antígenos liberam linfocinas que causam danos aos tecidos como ocorre nas dermatites alérgicas à picada de insetos.

Alguns fatores podem ser apontados como predisponentes a hipersensibilidade alimentar, como a qualidade do alimento, má digestão, problemas na permeabilidade intestinal, vacinações recentes e a imaturidade do sistema imune de cães jovens. O diagnóstico pode ser auxiliado com exames como: parasitológicos de raspado cutâneo e micológico de pelame e de escamas, testes intradérmicos, seguidos da dieta de eliminação e/ou exposição e desafio. Diversos diagnósticos diferenciais devem ser levantados e



investigados, descartando-se a relação com infestação por ectoparasitas e/ou alergia a substâncias de contato ao quadro cutâneo manifestado pelo paciente. Sendo assim, o processo de investigação é longo demandando observação ampla as possíveis causas de alergia.

A dieta de eliminação é uma forma de identificar quais alimentos causam alergia, sendo bastante utilizada quando há suspeita de hipersensibilidade alimentar. Consiste em retirar os ingredientes que o paciente já tenha ingerido. Reformulando a dieta introduzindo alimentos ainda desconhecidos pelo paciente. Deve-se limitar os ingredientes da dieta, fornecendo uma fonte de carboidrato e uma de proteína. Essa nova dieta deve ser realizada por determinado tempo (p.e. 4-12 semanas). Havendo a melhora clínica do animal, pode ser realizado um teste de contraprova, onde a dieta original é reintroduzida, no caso de recidivas num período de 72 horas a 10 dias, o diagnóstico é confirmado. Com isso, uma dieta específica e restritiva deverá ser desenvolvida. Também é importante considerar que, durante o período inicial de adaptação, o animal pode desenvolver reações similares a alergia, como coceiras, fezes amolecidas, que pode ser um sinal benéfico dentro do “processo de desintoxicação”.

Alguns fatores podem dificultar o diagnóstico da hipersensibilidade alimentar, pois o animal pode apresentar reação a mais de um alérgeno, dificultando a identificação do fator desencadeante. Além disso,

o envolvimento e dedicação do proprietário do animal é essencial, uma vez que, a dieta de eliminação demanda tempo e observação das manifestações clínicas do paciente.

O tratamento requer uma readequação na dieta do paciente (caseira ou comercial), na qual devem ser introduzidos ingredientes de maneira balanceada e retirado o alimento alérgeno. O objetivo será buscar ingredientes que apresentem características físicas diferentes das moléculas que promovam resposta imune. Moléculas grandes de proteínas podem ocasionar reações de hipersensibilidade, uma opção viável é a introdução de proteína hidrolisada na dieta do animal, pois, suas moléculas são menores.

A hipersensibilidade alimentar não pode ser curada. O objetivo do tratamento consiste em controlar o transtorno. Além disso, podem coexistir outras enfermidades secundárias. Estas podem exigir tratamento alopáticos (antibióticos, corticóides ou outros medicamentos). O acompanhamento veterinário é essencial para avaliação do paciente e dos tratamentos instituídos. Uma vez encontrada a dieta adequada e restabelecido a condição clínica alérgica, o paciente deve ser reavaliado. O nutricionista veterinário é o profissional ideal para o acompanhamento da dieta e adequação da mesma conforme necessidades do paciente.

Para auxílio diagnóstico o Tecsa Laboratórios disponibiliza as seguintes análises:

COD	EXAMES	PRAZO DIAS
686	TESTE ALÉRGICO PAINEL C/ 24 ALÉRGENOS	7
971	TESTE DE REACAO ALIMENTAR (FOOD REACTION TEST HESKA)	7
688	TESTE ALÉRGICO ALERGIA A MALASSEZIA	7
684	TESTE ALÉRGICO ALERGIA A PICADA (SALIVA) DE PULGA	7



DERMATITE ATÓPICA: COMO OS NOVOS ACHADOS CIENTÍFICOS ESTÃO MUDANDO NOSSA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Dr. Douglas J. DeBoer

Doutorado em Medicina Veterinária, Diplomado do Colégio Americano de Dermatologia Veterinária (ACVD). Professor do Departamento de Ciências Médicas, Escola de Medicina Veterinária, Universidade de Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA.

Patogênese da Dermatite Atópica: interior-exterior?

A. A patogênese da dermatite atópica (DA) é completa, multifacetada e apenas parcialmente compreendida, inclusive para o homem. A pesquisa moderna revela continuamente novos achados sobre DA, e esses achados estão mudando nosso entendimento do diagnóstico lógico e tratamento dessa doença. Inicialmente, vamos discutir a visão histórica dessa patogênese.

B. Historicamente, a doença primária era considerada como uma resposta de hipersensibilidade mediada por IgE direcionada para um alérgeno inalado, sendo chamada “dermatite inalante alérgica”. Pensava-se que a maioria dos sinais clínicos de DA, ao menos inicialmente, eram causados pela resposta IgE, responsável pela reação dermatológica de hipersensibilidade tipo I (imediate). Para revisão:

1. Indivíduos predispostos desenvolvem quantidades inapropriadas de anticorpos IgE contra alérgenos ambientais (resposta Th2 inapropriada).

2. Fase de sensibilização: os anticorpos IgE circulantes se ligam aos mastócitos na derme superficial. A partir desse momento, o animal é “sensibilizado”.

3. Exposição subsequente ao alérgeno (mais frequentemente relacionada com via percutânea ao invés da rota de inalação): o alérgeno se liga a IgE específica nos mastócitos e ocorre a degranulação dessas células.

4. Os sinais clínicos da DA

são resultado direto da liberação pelos mastócitos de substâncias biologicamente ativas na pele. Esses mediadores produzem inflamação imediata (em minutos) e prurido, e em alguns casos, atuam no aumento da magnitude da resposta inflamatória.

C. Dando um passo atrás: a anormalidade imunológica básica é provavelmente relacionada com resposta linfocitária alterada

1. Durante uma resposta imunológica à substâncias estranhas, os anticorpos são gerados sob o controle de citocinas, produzidas por diferentes subpopulações de linfócitos T helper (auxiliares).

a. A resposta “normal” é chamada “T-helper-1” (Th1). Os linfócitos produzem citocinas, tais como interleucina 2 e interferon gama. Essas citocinas direcionam a diferenciação de linfócitos B para células secretoras de anticorpos IgG. Esse tipo de resposta é desejado quando nós vacinamos nossos pets, como por exemplo, para cinomose.

b. Na alergia, a resposta linfocitária que ocorre é a “T-helper-2” (Th2). Os linfócitos produzem citocinas, tais como interleucinas 4, 5 e 13. Essas citocinas direcionam a diferenciação de linfócitos B para células secretoras de anticorpos IgE.

c. Há um tipo de equilíbrio da resposta imune entre Th1 e Th2, e existem vários fatores que podem influenciar potencialmente qual resposta predomina. O alvo de tratamentos como a imunoterapia alérgeno-específica é a modulação do equilíbrio IgG/IgE e

normalizar a resposta IgG.

D. Dessa forma, nós enxergamos a DA como uma doença que inicia no “interior” do indivíduo – o sistema imune – e em decorrência disso, influências do “exterior”, tais como alérgenos, agentes irritantes, bactérias e fungos, poderiam desencadear ou agravar os sintomas (“interior-exterior”). Milhares de estudos, conduzidos ao longo de muitos anos, focaram na definição das anormalidades do “interior” – sistema imune e resposta inflamatória. Nossa abordagem diagnóstica era focada na avaliação da resposta de hipersensibilidade imediata (IgE), e a condução terapêutica consistia principalmente na tentativa de modificar o sistema imune e a resposta inflamatória.

Patogênese da Dermatite Atópica: exterior-interior?

A. Mais recentemente, essa visão “interior-exterior” começou a ser questionada e uma nova visão está surgindo. Por exemplo, nós começamos a reconhecer que a dermatite atópica nem sempre é mediada por IgE, ou ao menos, que não conseguimos provar isso em alguns pacientes.

B. Em humanos, cerca de 70-80% dos pacientes com DA demonstram envolvimento de resposta IgE, e sobre os 20-30% restantes, nós não encontramos anormalidades “interiores”! Portanto, outros mecanismos estão claramente envolvidos, ao menos em alguns pacientes. Alguns exemplos de outros

mecanismos importantes para DA humana, e que são alvos de investigação para alergia animal, incluem:

1. Decréscimo na função de barreira epidérmica: alterações na composição do estrato córneo resultam em aumento da permeabilidade da pele para alérgenos e agentes irritantes. Atualmente, esse é um “tema quente” em alergia canina.

2. Produção reduzida de peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos, conduzindo a uma maior predisposição às infecções de pele.

3. Aumento da resposta inflamatória resultante da ação de substâncias secretadas por microrganismos na pele, tais como as exotoxinas estafilocócicas.

4. Identificação de polimorfismos genéticos (mutações) altamente associados com DA e alergia, alguns dos quais envolvem genes codificantes para proteínas estruturais da epiderme.

5. Reconhecimento de que as condições ambientais podem afetar

ou modificar o desenvolvimento da resposta alérgica em um indivíduo geneticamente predisposto – a “hipótese da higiene”. Há uma prevalência muito maior de alergia nas regiões do mundo que são “mais limpas” e que tem cuidados médicos melhores. Acredita-se que a exposição precoce de crianças aos microrganismos promova um estímulo Th1 ou não-alérgico ao sistema imune. Ao limitar a exposição a esses organismos, esse processo não ocorre.

C. Notamos então que muitos dos fatores que estão sendo descobertos envolveram a epiderme em si e as influências “exteriores”. Em decorrência, houve o desenvolvimento de uma nova visão – talvez a DA possa iniciar como detectada no “exterior” – por exemplo, na barreira epidérmica – e em sequência, os problemas de função da barreira resultam em desenvolvimento de uma resposta imune alterada e de cascata inflamatória. Dessa forma, a visão

“exterior-interior” começa a existir.

D. Para os clínicos, a importância de toda essa discussão é que agora, nós reconhecemos que a DA possui uma patogênese muito complexa. Nós vemos agora claramente como o diagnóstico e o tratamento serão mais difíceis do que costumávamos pensar!

A Barreira Epidérmica

A. Uma vez que muitas das anormalidades recentemente identificadas em pacientes com DA envolvem alguns aspectos da barreira epidérmica, é útil que esse conceito seja examinado mais profundamente.

1. A “barreira epidérmica” é primariamente uma função do estrato córneo, a camada superior da epiderme composta de células mortas e queratinizadas intimamente justapostas por uma “cola” intercelular, que é composta de uma mistura de lipídeos e proteínas. Essa estrutura





é frequentemente comparada a uma parede de “tijolos e cimento”.

B. O estrato córneo é formado por um processo de cornificação (ou queratinização), que corresponde a um processo complexo de divisão celular, maturação e diferenciação durante o qual, dúzias de novas proteínas são sintetizadas para produção de corneócitos ou queratinócitos resistentes e completamente maduros (“tijolos”), e de material intercelular (“cimento”), que mantém a justaposição celular e previne a passagem de material através dessa forte barreira.

1. O material intercelular é produzido pelos queratinócitos. “Corpúsculos lamelares” intracelulares ricos em lipídeos são transportados para a superfície celular e ejetados para o espaço intercelular para formar uma camada estrutural regular de “lamela lipídica”, que age como vedação física entre as células.

C. A barreira epidérmica possui muitas funções, incluindo proteção contra traumas mecânicos e radiação ultravioleta, prevenção de perda de água pela pele e da entrada de substâncias externas (toxinas, drogas, irritantes, alérgenos, entre outros) dentro do corpo. Um consenso mais recente define a barreira epidérmica em dois elementos básicos:

1. Uma barreira de impermeabilidade física, como descrito acima, mas também ...

2. Uma barreira antimicrobiana. Atualmente, é reconhecido que a epiderme e as estruturas glandulares associadas são também muito ativas na secreção de uma ampla variedade de substâncias envolvidas na defesa contra microrganismos cutâneos. Essas substâncias incluem lipídeos antimicrobianos e imunoglobulinas específicas, assim como, peptídeos antimicrobianos, tais como defensinas e catelicidinas. Juntamente com a estrutura mecânica robusta do estrato córneo, essas moléculas constituem uma defesa formidável contra colonização e infecção ... ou ao menos, vão caracterizar essa função em indivíduos normais!

D. Não há dúvidas de que as funções de barreira epidérmica são anormais em pessoas atópicas!

1. Pesquisas anteriores sobre avaliações morfológicas (realizadas por microscopia eletrônica), análises de componentes lipídicos da epiderme e avaliações funcionais (realizadas pela técnica de perda de água transepidérmica) demonstraram de forma consistente que o estrato córneo em humanos atópicos torna-se defeituoso ou “mal vedado” comparado com pessoas normais.

2. Conforme averiguado com o avanço

das pesquisas, determinou-se que não apenas a permeabilidade de barreira, mas também a barreira antimicrobiana sofre comprometimento – a pele de pessoas atópicas produz muito menos peptídeos antimicrobianos do que o normal.

3. Mais recentemente, análises genéticas revelaram a existência de defeitos genéticos específicos em proteínas funcionais críticas da epiderme. Em destaque, recentemente, a mutação no gene codificante para a proteína epidérmica filagrina demonstrou elevada associação com alergia em certos grupos de pessoas. De fato, quanto mais o conceito de “função de barreira” é examinado, mais se torna óbvio que a função de barreira é anormal na DA, e essa é parte crítica da patogênese da doença.

E. Os mesmos conceitos se aplicam em alergia em animais?

1. Estudos morfológicos anteriores mostraram diferenças notáveis na estrutura lamelar lipídica intercelular entre cães normais e atópicos.

2. Estudos sobre composição lipídica e avaliações funcionais estão em estágios iniciais, mas à medida em que os resultados se tornam disponíveis, sinalizam que a situação provavelmente ocorre exatamente em paralelo ao observado para seres humanos.

3. Alguns grupos de investigadores também estão iniciando a avaliação de peptídeos antimicrobianos, filagrina, e outros defeitos específicos na pele canina.

F. A partir de um ponto de vista do clínico, surge a questão óbvia “nós podemos atenuar os sinais clínicos da DA através da otimização da função de barreira?”

Pesquisas Recentes e Implicações para o Futuro da Terapia

A. As pesquisas mais recentes descobriram vários novos alvos moleculares potenciais na DA, para os quais, algumas drogas estão sendo desenvolvidas.

1. Inibidores de Janus Kinase (JAK, *Janus Associated Kinase*)

2. Antagonistas de esfingosina-1-fosfato

3. Antagonistas de neurocinina-1

4. Antagonistas de receptor histamina H4

B. Um exemplo é o foco recente na interleucina-31 (IL-31) como um importante mediador de inflamação e

prurido.

1. Secretado pelos linfócitos Th2 durante a ativação da inflamação

2. Níveis elevados na pele em muitas doenças pruriginosas

3. Pró-inflamatório

4. Estímulo direto ao prurido através de ligação ao receptor Janus Kinase (JAK) nos nervos sensoriais; também estimula o brotamento de novas fibras de nervos sensoriais

5. Os nervos sensoriais podem então, liberar fatores tais como neurocininas, que irão ativar a resposta inflamatória, em um círculo-vicioso de interação neuroimune

6. A oclacitinib é uma droga que vem sido investigada por seus efeitos no prurido e na DA. Ensaios clínicos iniciais mostraram excelentes benefícios, tão bons ou superiores aos corticosteroides.

Para auxílio no diagnóstico o TECSA Laboratórios disponibiliza as seguintes análises:

COD	EXAMES	PRAZO DIAS
686	TESTE ALÉRGICO PAINEL - C/ 24 ALERGENOS	7
684	TESTE ALÉRGICO ALERGIA À SALIVA DE PULGA	7
688	TESTE ALÉRGICO ALERGIA A MALASSEZIA	7
971	TESTE DE REAÇÃO ALIMENTAR (FOOD REACTION TEST HESKA)	7
975	PAINEL ALÉRGICOS AMBIENTAIS E ALIMENTARES	7



PARA AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO DAS ALERGIAS O TECSA LABORATÓRIOS DISPONIBILIZA OS SEGUINTE EXAMES:

MATERIAL	COD/EXAMES	PRAZO DIAS
Sangue total ou soro / Tubo de tampa vermelha	686 - TESTE ALÉRGICO PAINEL - C/ 24 ALERGÉENOS	7
Sangue total ou soro / Tubo de tampa vermelha	684 - TESTE ALÉRGICO ALERGIA À (SALIVA) DE PULGA	7
Sangue total ou soro / Tubo de tampa vermelha	688- TESTE ALÉRGICO ALERGIA A MALASSEZIA	7
Sangue total ou soro / Tubo de tampa vermelha	971 - TESTE DE REAÇÃO ALIMENTAR (FOOD REACTION TEST HESKA)	7
Sangue total ou soro / Tubo de tampa vermelha	975 - PAINEL ALÉRGENOS AMBIENTAIS E ALIMENTARES	7

ASSISTA OS VÍDEOS DOS NOSSOS ESPECIALISTAS NO YOUTUBE



<https://bit.ly/2zvDtnK>



TECSA LABORATÓRIOS

Referência desde 1994



9001:2015



1º LABORATÓRIO VETERINÁRIO
CERTIFICADO DA AMÉRICA LATINA

Ensaios
NBR ISO/IEC
17025



AVALIADO COM ÊXITO NO ESCOPO
DE AIE E SANIDADE AVÍCOLA



LABORATÓRIO CADASTRADO
NA FEAM - N° 583/2011



Comissão Nacional
de Energia Nuclear
Registro 15.899



(31) 3281-0500



Agendamento de Coletas:
(31) 99156-0580



Assessoria Veterinária:
(31) 98488-2599



sac@tecsa.com.br



www.tecsa.com.br



TECSALaboratorios



TECSALaboratorios



Tecsa Laboratórios



tv tecsa