

**INSTITUTO
FEDERAL**
Amazonas

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO
AMAZONAS
CAMPUS MANAUS ZONA LESTE
CURSO: MEDICINA VETERINÁRIA**

LETÍCIA COSTA DOS SANTOS

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA DERMATITE ATÓPICA CANINA: REVISÃO DE
LITERATURA**

MANAUS – AM

2021

LETÍCIA COSTA DOS SANTOS

RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA DERMATITE ATÓPICA CANINA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas, Campus Manaus Zona Leste como requisito para obtenção do título de Bacharelado em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Volpato Vieira

MANAUS – AM

2021

LETÍCIA COSTA DOS SANTOS

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM NA DERMATITE ATÓPICA CANINA: REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas, Campus Manaus Zona Leste como requisito para obtenção do título de Bacharelado em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Volpato Vieira

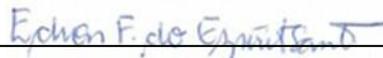
Aprovado em 11 de janeiro de 2022

BANCA EXAMINADORA



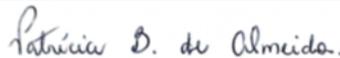
Prof. Dra. FLÁVIA VOLPATO VIEIRA

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas (IFAM)



Prof. Dr. EDSON FRANCISCO DO ESPÍRITO SANTO

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas (IFAM)



M.V. PATRÍCIA BATISTA DE ALMEIDA

Pós-graduanda em Dermatologia Veterinária

Manaus – AM

2021



A Catalogação na Publicação (CIP) segue a Descrição Bibliográfica Internacional Normalizada (ISBD)

S237r

Santos, Letícia Costa dos
Resposta inflamatória na dermatite atópica: revisão de literatura / Letícia Costa dos Santos. 2022
29 f.:il.; 30 cm.
Inclui CD-ROM

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC - Graduação – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas – Campus Manaus Zona Leste, Curso de Medicina Veterinária, 2022.

Orientadora: Prof(a) Flávia Volpato Vieira

1. Hipersensibilidade do tipo I 2. Barreira cutânea 3. Imunopatogenia I. Vieira, Flávia Volpato. II. Título.

CDD – 636.1089

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de concluir o ensino superior em um ano difícil, por me dar forças e me rodear de pessoas que me ajudam, e por nunca me abandonar.

A Nossa Senhora, por me acompanhar e amparar nos momentos difíceis.

A minha família, principalmente minha mãe, que nunca mede esforços para que eu alcance meus objetivos e está sempre ao meu lado, e ao meu avô, minha figura paterna, um dos meus maiores incentivadores, que mesmo não tendo muitas oportunidades sabia da importância dos estudos.

Aos meus amigos pelo suporte.

A todos os professores e profissionais da medicina veterinária, que me incentivam e agregam todos os dias a mim como pessoa e profissional, especialmente minha orientadora, dra Flávia Volpato Vieira, por toda paciência e atenção, e por ser uma inspiração pra mim.

Ao Instituto Federal do Amazonas, por me proporcionar a realização dessa graduação.

Sou grata ao Jonas, por ser meu companheiro de graduação e da vida, por todo o suporte dado fora e dentro da faculdade, por ser meu amigo e nunca soltar minha mão.

Por fim, minha eterna gratidão a Sharon, Sufia e Nina, por sempre me receberem com a maior alegria do mundo e me incentivarem a ser a melhor médica veterinária que eu puder.

*“Só se pode alcançar um grande êxito
quando nos mantemos fiéis a nós
mesmos”*

Friedrich Nietzsche

RESUMO:

A dermatite atópica canina (DAC) é caracterizada como uma doença multifatorial crônica, inflamatória e pruriginosa, que acomete principalmente raças como Golden Retriever, Labrador e Terrier entre 1 e 3 anos de idade. É uma doença genética influenciada por desregulação imunológica e fatores ambientais como exposição ao alérgeno. O prurido é a principal sintomatologia, sendo a hipersensibilidade do tipo I a responsável pelo desencadeamento da doença. Além da falha na barreira cutânea, a DAC ocorre devido uma resposta imunológica exacerbada mediada pela IgE após um segundo contato com o agente causador, liberando mediadores inflamatórios e autoperpetuando o ciclo do prurido. Animais com DAC respondem bem a glicocorticoides, mas devido seus efeitos colaterais, outras alternativas mais seguras vêm sendo constantemente desenvolvidas, como os imunomoduladores. O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos envolvidos na resposta inflamatória de cães com DAC.

Palavras-chave: Hipersensibilidade do tipo I. Barreira cutânea. Imunopatogenia.

ABSTRACT:

Canine atopic dermatitis (CAD) is characterized as a chronic, inflammatory and pruritic multifactorial disease, which mainly affects breeds such as Golden Retrievers, Labradors and Terriers between 1 and 3 years. It is a genetic disease influenced by immune dysregulation and environmental factors such as allergen exposure. Itching is the main symptom, with type I hypersensitivity being responsible for triggering the disease. In addition to the failure of the skin barrier, CAD is due to an exacerbated immune response mediated by IgE after a second contact with the causative agent, releasing inflammatory mediators and self-perpetuating the pruritus cycle. Animals with CAD respond well to glucocorticoids, but due to their side effects, other safer alternatives, such as immunomodulators, have been constantly being developed. The objective of this work is to describe the mechanisms involved in the inflammatory response of dogs with CAD.

Key-words: Type I hypersensitivity. Skin barrier. Immunopathogenesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – A natureza multifatorial da alergia. FONTE: ADAPTADO DE DAY, 2014.	13
Figura 2 – Distribuição comum de lesões clínicas e prurido associados a DAC.FONTE: ADAPTADO DE HENSEL ET AL., 2015.....	14
Figura 3 – Estrutura da pele e células componentes. FONTE: ADAPTADO DELACEY, 2016	17
Figura 4 – Fluxograma da reação de hipersensibilidade do tipo I. FONTE: ADAPTADO DE CHEVILLE, 2009.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDs	Células dendríticas
DAC	Dermatite atópica canina
DAPP	Dermatite Alérgica a Picada de Pulgas
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucinas
INFγ	Interferon gama
JAK	Janus Quinase
NKT	Células Natural Killer
TEWL	Perda de água transepidérmica
TNF	Fator de necrose tumoral
TSLP	Linfopoetina estromal tímica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 DERMATITE ATÓPICA CANINA	13
2.2 FISIOPATOGENIA	15
2.2.1 Barreira cutânea	15
2.2.2 Hipersensibilidade tipo I e dermatite atópica canina	17
2.3 TRATAMENTO.....	21
2.3.1 Glicocorticoides	21
2.3.2 Inibidores de calcineurina	22
2.3.3 Oclacitinib	22
2.3.4 Lokivetmab	23
2.3.5 Imunoterapia alérgeno-específica	23
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	25

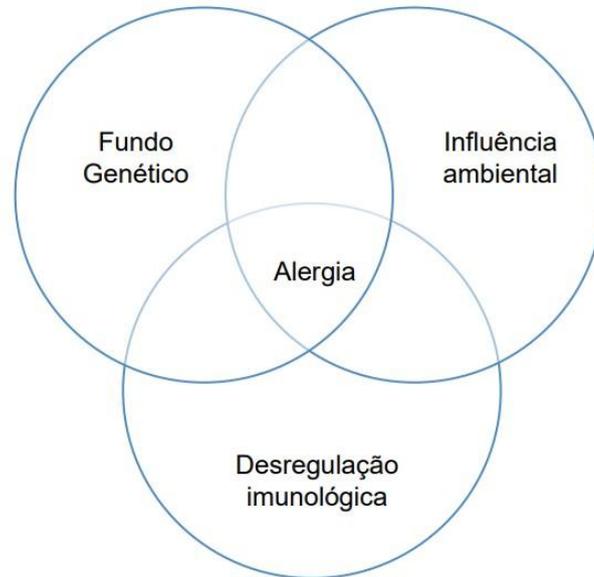
1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica canina (DAC) é caracterizada como uma reação de hipersensibilidade tipo I que acomete animais que possuem predisposição genética (HNILICA, 2012). É uma doença crônica e inflamatória em que os cães atópicos apresentam uma reação exacerbada diante de antígenos ambientais, poeira e pólen, podendo ser inalados ou absorvidos pela via cutânea, sendo uma doença de etiologia multifatorial. É descrita como a segunda dermatopatia mais comum em cães, podendo atingir até 30% da população (CUNHA, 2018), ficando atrás apenas da dermatite alérgica a picada de pulgas (DAPP) (RHODES, 2014).

A principal sintomatologia da dermatite atópica é o prurido que acomete os pacientes, podendo estes apresentarem os primeiros sintomas entre seis meses e seis anos, sendo mais comum entre um e três anos de idade (RHODES, 2014). Esse prurido pode ocorrer na face, patas, orelhas, ventre e extremidades (FAVROT et al., 2010). Existe uma predisposição racial, sendo mais observada em Dálmata, Terrier, Golden Retriever, Labrador, Bulldog Inglês, Lhasa Apso e Shih Tzu, apesar de poder afetar também cães sem raça definida. A predisposição sexual ainda não é bem definida (MORAD, 2018).

Desregulação imunológica, deficiência na barreira cutânea e a disbiose cutânea são vistos como alguns dos fatores que influenciam na patogenia desse tipo de processo alérgico (REHBINDER et al., 2019). Além do intenso prurido, a DA é caracterizada por lesões eritematosas, alopecia e um grande desconforto do animal acometido. A otite externa e pododermatite também são sinais bem comuns de animais atópicos, podendo o eritema de pavilhão auricular ser o único sinal clínico (JOYCE, 2012). Liquenificação e hiperpigmentação ocorrem em casos mais avançados (WEINDIGER et al, 2018). Apesar da DAC ser uma doença hereditária, a interação com o ambiente e exposição à alérgenos são também fatores que influenciam (NUTALL et al., 2019) (figura 1).

Figura 1. A natureza multifatorial da alergia.



Fonte: Adaptado de Day, 2014

A DAC não possui sinais patognomônicos e por isso seu diagnóstico é difícil, sendo geralmente realizado por exclusão de outros tipos de alergia (FAVROT et al., 2010), como a DAPP e dermatite trofoalérgica (FERREIRA, 2019). Se os sintomas ainda estiverem presentes após a exclusão ou melhorarem parcialmente, pode-se considerar a dermatite atópica canina como diagnóstico (FERREIRA, 2019).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo compreender os mediadores envolvidos na resposta inflamatória de cães com DAC, relacionando-os com as características clínico-patológicas da doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

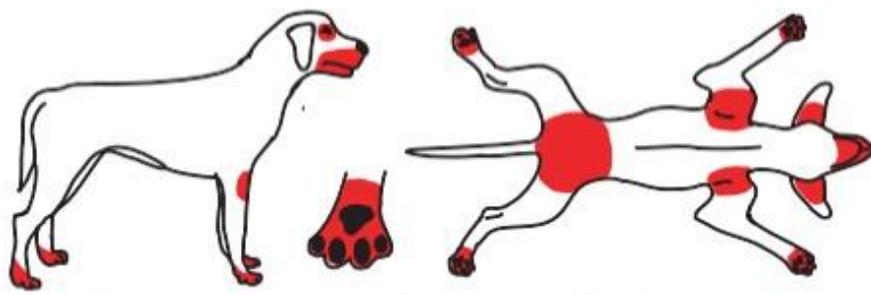
2.1 DERMATITE ATÓPICA CANINA

Devido sua complexa patogenia e diferentes manifestações clínicas, é cada vez mais vista como uma síndrome, com suas potenciais manifestações e causas que variam de animal para animal, e por esse motivo (DEBOER, 2014).

Apesar da DAC possuir um componente genético, o risco de desenvolver a doença, sua gravidade e resposta ao tratamento é altamente variável, o que pode ser explicado devidos aos complexos genótipos e também pelas influências ambientais, influenciando no desenvolvimento de doenças alérgicas e respostas inflamatórias, tolerância e função da barreira epidérmica (NUTTALL, 2014).

Em geral, os cães possuem um histórico de infecções recorrentes na pele e/ou ouvido (OLIVRY et al., 2010). As lesões são, na maioria das vezes, secundárias ao trauma gerado pelo prurido e infecções bacterianas causadas principalmente por *Staphylococcus pseudintermedius*, e fúngicas causadas pela *Malassezia pachydermatis* (OLIVRY et al., 2010). As áreas de lesões mais comuns são o rosto, orelhas, virilha, axilas, abdômen e períneo. Também é observado com frequência lesões nas patas e otite externa (OLIVRY et., 2010) (figura 2).

Figura 2. Distribuição comum de lesões clínicas e prurido associados a DAC.



Fonte: Adaptado de Hensel et al., 2015.

Apesar da sintomatologia diversa, a principal característica da DAC é o prurido, sendo o principal motivo pelo qual o tutor leva seu animal ao veterinário (NUTTALL et al., 2019). O prurido pode ser definido como a desagradável sensação que causa a vontade de coçar (MARTINS, 2011). Esse prurido pode ser local ou generalizado e pode levar ao desenvolvimento de infecções secundárias causadas

por fungos e bactérias (FRANCO et al., 2011). Também pode ser sazonal ou não, dependendo do alérgeno envolvido (HNILICA, 2012).

Existem vários estímulos que contribuem para o nível de prurido em cada animal (ARAÚJO, 2011). Esse nível pode ser tolerado sem o aparecimento de sinais clínicos (MARTINS, 2011), no entanto, se houver diferentes estímulos e o limiar for ultrapassado, o prurido ocorrerá (ARAÚJO, 2011)

Outro fator importante relacionado à DAC é a perda de água transepidermica (TEWL), pois estudos mostram que TEWL se apresenta maior em cães atópicos do que em cães saudáveis. Acredita-se que ocorra devido à deficiência da barreira cutânea, mas também pode ter influência de edema e escoriações da pele inflamada (NISHIFUJI, 2014).

Por ser uma doença multifatorial, a quantidade e combinação de fatores contribuintes aumentam a probabilidade de desenvolvimento da doença e favorecem a determinação da sua gravidade (CORK et al., 2009). Dentre esses fatores estão idade (entre 1 e 3 anos, com maior frequência), estação do ano (primavera e verão) e predisposição racial (CHEVILLE, 2009). Em um estudo realizado na Califórnia, 38% dos animais eram da raça Golden Retriever e 56% haviam nascido em épocas do ano com excesso de pólen, o que pode demonstrar certa importância dessa sensibilização (CHEVILLE, 2009). Os alérgenos envolvidos são, geralmente, substâncias presentes no ambiente a que apenas indivíduos geneticamente suscetíveis irão reagir de forma inadequada (DAY, 2014).

A alta frequência de DAC em cães como Labrador e Golden Retriever demonstram que pelo menos 50% do risco de desenvolver a doença é determinado pelo genótipo do animal (NUTALL et al., 2019). Sendo assim, se ambos os pais forem atópicos, o risco é maior (NUTALL et al., 2019). Apesar de ser uma doença hereditária, esse fator não garante que o animal será atópico, por esse motivo sua interação com o ambiente se faz importante (MORAD, 2018).

Estudos genômicos realizados demonstram a complexidade da dermatite atópica em cães. Análises identificaram filagrina e genes que afetam as funções linfocitárias, a quantidade circulante de IgE e a citocina receptora de TSLP (linfopoetina estromal tímica) (citocina pró-inflamatória)(NUTALL et al., 2019). Por outro lado, Marsella (2014) aponta um estudo em que não foram observadas diferenças nas quantidades de IgE entre cães atópicos e não atópicos, porém, a liberação de

histamina em animais com DAC era maior do que em cães normais, mostrando que é independente da concentração de IgE.

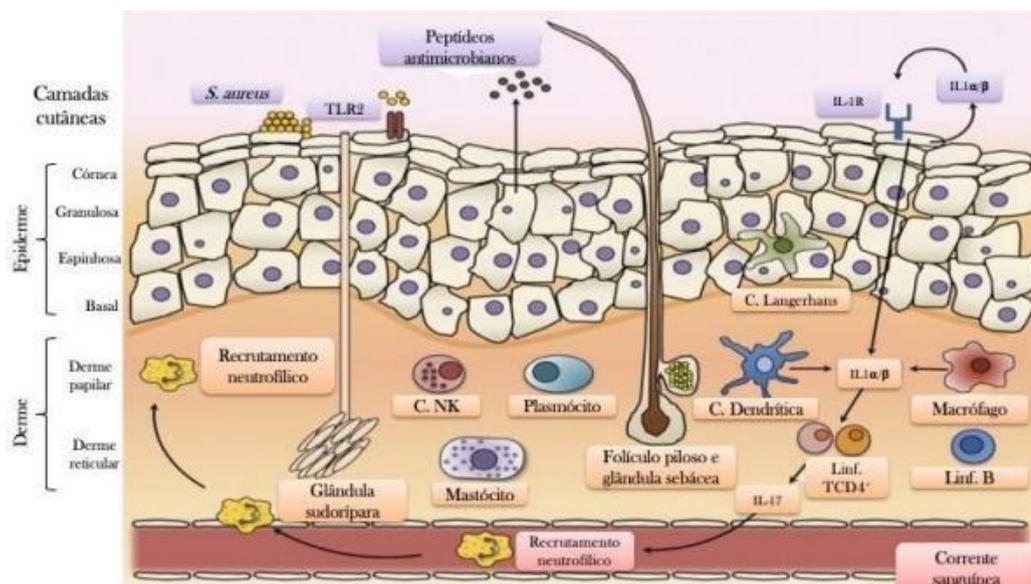
Quando se trata de alergia, existe a discussão da “teoria higiênica”, que consiste em explicar que os casos de alergia em humanos e animais aumentaram consideravelmente no momento em que o estilo de vida passou a ser mais “interno e higienizado”, com menos exposição a antígenos ambientais (DAY, 2014). A teoria sugere que as alergias possuem relação com a diminuição de estímulos infecciosos induzindo o sistema imunológico (PEIXOTO, 2011). Acredita-se que esses fatores influenciam na quantidade ou função das células T (DAY, 2014).

2.2 FISIOPATOGENIA

2.2.1 Barreira cutânea

A pele é constituída por três camadas: epiderme, derme e hipoderme (FERREIRA, 2019). A epiderme é a camada mais externa, formada por epitélio estratificado composto por quatro camadas de células, sendo o estrato basal ou germinativo a parte mais interna, o estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo, a camada mais externa da epiderme (NESTLE et al., 2009) (figura 3). Cães e gatos ainda possuem uma camada extra, o estrato lúcido, presente nos coxins e plano nasal, consideradas regiões mais espessas (SOUZA, 2009).

Figura 3. Estrutura da pele e células componentes.



Fonte: Adaptado de Lacey, 2016.

O estrato basal é a camada responsável pela renovação constante das células, visto que é a mais interna (NESTLE et al., 2009). Essa camada possui os queratinócitos basais que se dividem frequentemente e migram para as outras camadas, se diferenciando de acordo com as mesmas, e por esse motivo possuem formato e conteúdo citoplasmático variável (CORK et al., 2009). A camada mais externa, o estrato córneo, é o principal responsável pela barreira da pele, possuindo os corneócitos que protegem a pele de agentes tóxicos e previne a desidratação (NESTLE et al., 2009). O estrato córneo tem sua integridade estrutural mantida pelos corneodesmossomos, que são desmossomos modificados, os quais mantêm os corneócitos juntos, contribuindo para a resistência do estrato córneo (CORK et al., 2009).

Os queratinócitos são as células mais numerosas da epiderme, porém também existem células imunes não epiteliais, como as células de Langerhans e as células dendríticas (CDs) (PASPARASKIS et al., 2014). Também é possível encontrar células T CD8+ no estrato basal e estrato espinhoso (NESTLE et al., 2009). As células de Langerhans são as principais células do sistema imune residentes na pele (NESTLE et al., 2009).

A derme é a camada abaixo da epiderme, formada por tecido conjuntivo denso não modelado (FERREIRA, 2019). Possui células específicas, como as CDs, linfócitos CD4+ (subpopulações Th1, Th2 e Th17), células Natural Killers (NKT), macrófagos, mastócitos e fibroblastos (PASPARASKIS et al., 2014). Além das células citadas, estão presentes na derme vasos sanguíneos e linfáticos, terminações nervosas (NESTLE et al., 2009) e anexos cutâneos, como as glândulas sudoríparas, sebáceas e folículos pilosos (FERREIRA, 2019).

Dentre as diversas funções da pele, a mais importante quando se trata de DAC é a barreira que funciona como a primeira linha de defesa contra agentes externos (PASPARASKIS et al., 2014), principalmente a parte inferior do estrato córneo, que é por onde adentram os alérgenos (CORK et al., 2009). Células do sistema imune, epitélio e estroma regulam as respostas imunes para que haja uma defesa eficaz e que garanta a homeostase (PASPARASKIS et al., 2014). As ceramidas, lipídios extracelulares presentes no estrato córneo, são também importantes para a manutenção da permeabilidade cutânea, agindo na prevenção da TEWL e já foi relatado que as ceramidas são reduzidas em cães com DAC, mesmo

na pele não lesionada (NISHIFUJI, 2014). Baixos níveis de ceramidas no estrato córneo aceleram a TEWL, resultando em uma pele seca no paciente atópico (SHIMADA et al., 2009).

Outro componente da barreira cutânea é a filagrina, proteína multifuncional que quando se expressa anormalmente pode contribuir para o defeito nessa barreira em algumas raças (NUTTALL et al., 2019). A filagrina parece desempenhar um papel no fornecimento de resistência mecânica aos corneócitos e impedir a entrada de material estranho pelo estrato córneo (NISHIFUJI, 2014).

Quando há uma resposta imunológica inadequada, infecções e tumores podem ocorrer, por outro lado, se essa resposta for exagerada, ocorre uma inflamação crônica, além de poder desenvolver uma autoimunidade (NESTLE et al., 2009). Uma barreira cutânea defeituosa favorece a entrada de alérgenos e a interação destes com as células apresentadoras de antígenos locais e células efectoras imunes (CORK et al., 2009). Além disso, o autotraumatismo pode ainda resultar em um acesso maior a alérgenos e microrganismos (JOYCE, 2012). Além do autotraumatismo, microrganismos e neuromediadores também podem contribuir para uma inflamação persistente em lesões de pele crônicas (OLIVRY et al., 2010).

Cães com DAC tendem a apresentar infecções bacterianas e/ou fúngicas secundárias, principalmente por *Staphylococcus pseudointermedius* (RODRIGUES-HOFFMAN et al., 2014) e *Malassezia pachydermatis* (MACHADO, 2010). Esses microrganismos podem ainda produzir alérgenos que resultam em degranulação de mastócitos mediada por IgE (NUTTALL et al., 2019). Essas infecções levam ao aumento de lesões cutâneas com desenvolvimento de pápulas, pústulas, crostas e alopecia (RODRIGUES-HOFFMAN et al., 2014).

Já foi demonstrado que animais atópicos possuem uma redução na diversidade bacteriana da pele quando comparados com animais saudáveis (PIEREZAN et al., 2016), o que pode ser explicado pelo alto nível de inflamação (RODRIGUES-HOFFMAN et al., 2014).

2.2.2 Hipersensibilidade tipo I e dermatite atópica canina

A resposta a antígenos ocorre devido à capacidade do organismo de identificá-los e assim produzir anticorpos, o que ocorre devido à imunidade inata e adquirida do animal (CHEVILLE, 2009). Indivíduos com alterações imunológicas e

sensibilizados (que já foram expostos uma vez) podem reagir de forma exacerbada, uma reação inadequada imunologicamente, levando a uma dano tecidual e alterações clínicas (MORAD, 2018).

A hipersensibilidade relacionada aos quadros de dermatite atópica é a do tipo I, também conhecida como imediata (BERNARDES et al., 2020). Esse tipo de resposta é caracterizada pela rápida reação, que ocorre logo após a exposição ao antígeno. A reação é resultante da interação do alérgeno com IgE ligados à mastócitos, que leva a liberação dos seus grânulos, que por sua vez, liberam moléculas que causam inflamação aguda (TIZARD, 2014).

Após adentrarem a barreira cutânea, os alérgenos são fagocitados pelas células de Langerhans e serão transportados até o linfonodo regional, onde serão apresentados aos linfócitos T e em seguida aos linfócitos B (OLIVRY et al., 2010), que serão responsáveis pela síntese de IgE (FERREIRA, 2019). A síntese ocorrerá após o desencadeamento da produção das interleucinas 4 (IL-4) e 13 (IL-13) pelos linfócitos Th2, que os cães com DAC são predispostos a gerar (TIZARD, 2014). A IL-4 também pode ser produzida por mastócitos estimulados pelos anticorpos IgE, que se ligam em sua superfície. Esses mastócitos degranulam e liberam mediadores inflamatórios como histamina, heparina, leucotrienos e prostaglandinas, o que resulta em edema e prurido (FERREIRA, 2019).

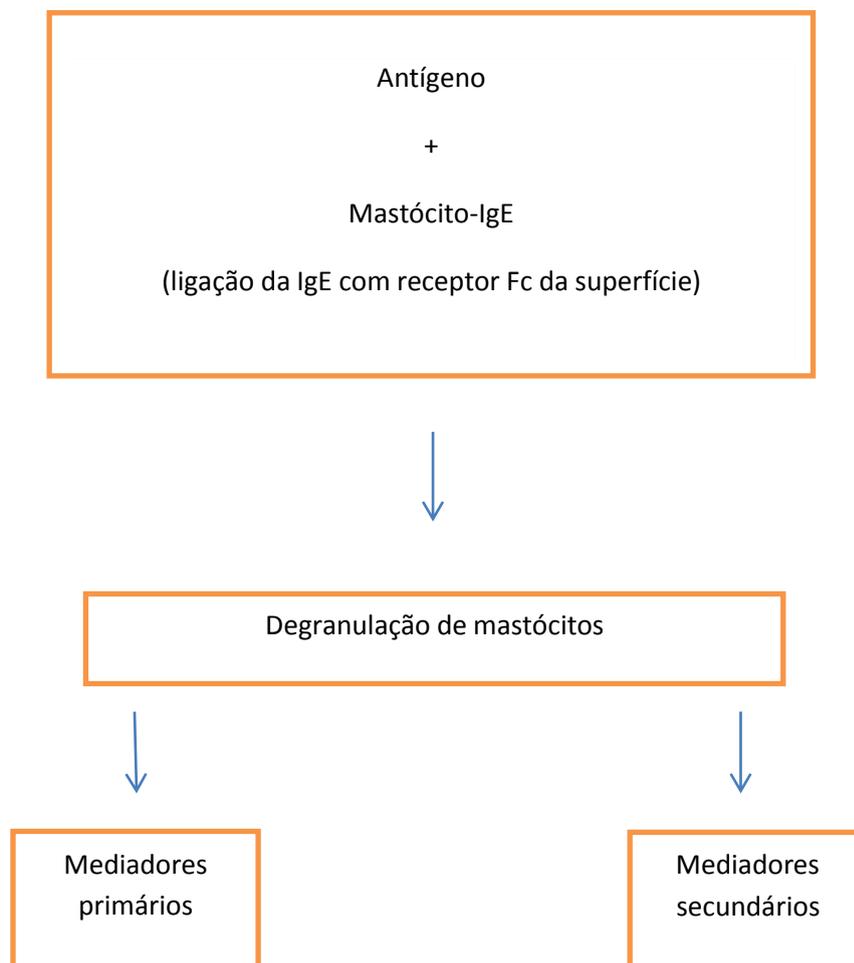
Os fatores quimiotáticos liberados pelos mastócitos podem ainda atrair basófilos e eosinófilos para o sítio de inflamação, estimulando o processo inflamatório (FERREIRA, 2019). A IL-4 proveniente dos mastócitos sensibilizados irá contribuir para a produção de mais linfócitos Th2 e conseqüentemente, mais interleucinas (FERREIRA, 2019). A IL-4 também é responsável por induzir o prurido, além da IL-13, IL-31 e TLSP, já as IL-2 e IL-6 são supostamente indutoras (OLIVRY et al., 2016).

Os mastócitos são células consideradas sentinelas pela sua capacidade de liberar células pró-inflamatórias de imediato, e pela sua localização próximo a superfície corporal. Possuem um papel fundamental para as alergias uma vez que sua resposta a antígenos é rápida e por ter receptores que permitem uma resposta adequada de acordo com a necessidade (TIZARD, 2014).

As reações mediadas por IgE ocorrem obrigatoriamente durante uma segunda exposição ao antígeno (BERNARDES et al., 2020). No primeiro contato, os

receptores existentes na superfície de mastócitos se ajustam a porção Fc da molécula de IgE e permanecem até o próximo contato. Na exposição seguinte, o antígeno forma pontes entre os anticorpos, fazendo com que imediatamente ocorra a liberação de mediadores inflamatórios. Assim, os mastócitos sensibilizados liberam o conteúdo dos seus grânulos (CHEVILLE, 2009) (figura 2).

Figura 4. Fluxograma da reação de hipersensibilidade do tipo I.



Fonte: Adaptado de Cheville, 2009.

A deficiência na barreira cutânea facilita a entrada dos alérgenos (FERREIRA, 2019). Com isso, há um aumento de IgE na superfície das células, com as de Langerhans (ODAGUIRI et al., 2011). Em cães atópicos, os IgEs que revestem os

mastócitos são específicos para os antígenos nos quais os animais são alérgicos (FERREIRA, 2019).

Além dos mastócitos, os queratinócitos reagem a estímulos nocivos produzindo citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-18 e fator de necrose tumoral (TNF), que ativam as CDs dérmicas (NESTLE et al., 2009). Os fibroblastos podem produzir TNF e IL-6 e as células NKT podem produzir TNF e IFN γ , aumentando a resposta inflamatória. As citocinas pró-inflamatórias derivadas das células T e quimiocinas podem estimular ainda mais as células epiteliais, contribuindo para a reação inflamatória (NESTLE et al., 2009).

A IL-31 é vista como a principal responsável pelo prurido (BARBOSA, 2015). É uma citocina também produzida pelos linfócitos Th2 e por linfócitos cutâneos antígeno positivo, que são células tegumentares que se encontram elevadas durante o prurido (GONZALES, 2013). Liga-se a receptores presentes em macrófagos, queratinócitos e eosinófilos no tecido cutâneo e participam da resposta imune dessas células (BARBOSA, 2015). Após a ligação, a enzima Janus Quinase (JAK) é ativada e transmite os sinais para o núcleo das células, desencadeando o estímulo do prurido (BARBOSA, 2015).

Apesar das células Th2 serem as mais relacionadas à fisiopatogenia da DAC, é importante ter conhecimento sobre os outros tipos de linfócitos Th, pois são células que participam de funções efetoras específicas desenvolvidas a partir da resposta das células apresentadoras de antígeno (NUTALL et al., 2019). Células Th17, por exemplo, são responsáveis pela proteção contra patógenos extracelulares, e as células Th20 promovem e regulam a inflamação e reparo tecidual (NUTALL et al., 2019).

Mesmo que as células Th2 tenham um importante papel na patogênese da DAC, principalmente nas fases iniciais e agudas, fica claro que não são as únicas responsáveis pela doença (MORAD, 2018). Essa hipersensibilidade é resultado de uma interação de diversos tipos de células T e mediadores inflamatórios (MORAD, 2018). A desregulação das citocinas envolvidas tem sido vista como fator contribuinte. Aparentemente, há uma produção maior de Th2 como IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, citocinas promotoras de Th2 como TLSP, IL-25 e IL-33, além de citocinas Th1, como INF- γ (MORAD, 2018).

Estudos realizados demonstraram que há níveis maiores das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 em animais com DAC quando comparados com animais saudáveis, mesmo com a pele íntegra (MORAD, 2018).

2.3 TRATAMENTO

A DAC não tem cura, mas pode ser controlada. Os objetivos do tratamento são possibilitar qualidade de vida ao animal acometido, diminuindo as crises alérgicas e conseqüentemente, os custos e efeitos adversos de medicações (NUTALL et al., 2019). Cerca de 80% dos atópicos apresentam sinais não sazonais e necessitam de tratamentos a longo prazo com anti-histamínicos, corticosteroides e ácidos graxos (ODAGUIRI et al., 2011). Esses sinais podem também ser sazonais ou não sazonais com exacerbação sazonal, dependendo dos alérgenos envolvidos e do ambiente em que o animal vive (OLIVRY et al., 2010).

Os tratamentos mais eficazes são geralmente realizados com anti-inflamatórios, principalmente glicocorticoides orais e tópicos, antibióticos e antifúngicos para controle de infecções secundárias, xampus e a imunoterapia alérgeno-específica (MORAD, 2018). Deve-se ter em mente que muitas vezes são necessárias diversas intervenções combinadas a fim de alcançar uma resposta satisfatória (OLIVRY et al., 2010). Além dos glicocorticoides tópicos e orais, outras opções terapêuticas são os fármacos imunomoduladores, os quais serão descritos a seguir.

2.3.1 Glicocorticoides

Os glicocorticoides bloqueiam a liberação do ácido araquidônico e a formação de leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina (BARBOSA, 2015). Além de inibirem a transcrição de citocinas e quimiocinas, diminuem a ativação das células de Langerhans e linfócitos T (BARBOSA, 2015). Cães com DAC demonstram uma resposta muito boa a esteroides, mas seu uso contínuo pode levar a efeitos indesejáveis, como imunossupressão e o desenvolvimento do hiperadrenocorticismos iatrogênico (ODAGUIRI et al., 2011).

2.3.2 Inibidores de calcineurina

A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico com propriedades imunossupressoras (MORAD, 2018) atuando na inibição de diversos tipos celulares relacionados com a inflamação da alergia percutânea (ZANON et al., 2008). Atua também contra a degranulação dos mastócitos e inibe a histamina, bloqueia a proliferação dos linfócitos T, além de bloquear os receptores de suas células (ZANON et al., 2008) através da sua inibição de calcineurina, que é uma proteína presente em células como os linfócitos, atuando na transcrição de algumas interleucinas (MORAD, 2018). A dose utilizada em cães é de 5 mg/kg, uma vez ao dia, por via oral (BARBOSA, 2015). Uma boa resposta clínica pode ser vista após 4 a 6 semanas de tratamento e como efeitos colaterais podem ser observadas alterações gastrointestinais, como êmese e diarreia (LITTLE et al., 2014).

Assim como a ciclosporina, o tacrolimus é um inibidor de calcineurina, agindo através da inibição dos linfócitos T e conseqüentemente suas citocinas (FUNDÃO; ALMEIDA, 2019). Por ter um peso molecular menor que a ciclosporina e maior permeabilidade cutânea, é indicado para uso tópico em pequenas lesões (NÓBREGA, 2010). A pomada tacrolimus 0,1% tem se mostrado eficaz em cães com dermatite atópica localizada, especialmente se usada duas vezes ao dia por uma semana (OLIVRY et al., 2010). Não é indicado para lesões generalizadas por ter forma de unguento e pelo alto custo (FUNDÃO; ALMEIDA, 2019).

2.3.3 Oclacitinib

O maleato de oclacitinib é uma molécula, ainda não classificada, que atua inibindo as enzimas Janus Quinase (JAK) ((SILVA et al., 2021). As enzimas JAK possuem um papel importante sobre as citocinas pró-alérgicas, pró-inflamatórias e pruridogênicas (SILVA et al., 2021). A IL-31, uma das principais citocinas responsáveis pelo prurido, tem sua função inibida pela JAK, reduzindo conseqüentemente os efeitos pruridogênicos (BARBOSA, 2015). Também possui propriedades anti-inflamatórias, através da inibição da função pró-inflamatória e pró-alérgica de citocinas como a IL-2, IL-4, IL-6 e IL-13 (BARBOSA, 2015). Foi demonstrado que a dose de 0,4-0,6 mg/kg, duas vezes ao dia por 14 dias e posteriormente a mesma dose, uma vez ao dia, se mostrou eficaz (NUTTALL et al., 2019). Como efeito adverso foi relatada a presença de piodermite e não se sabe os

efeitos quando utilizado a longo prazo, sendo indicado apenas para tratamentos curtos e para animais acima dos 12 meses (SILVA et al., 2021).

2.3.4 Lokivetmab

O lokivetmab é um anticorpo monoclonal caninizado contra a IL-31 (SILVA et al., 2021). O anticorpo se liga a interleucina antes que se ligue ao seu receptor, evitando os efeitos pruridogênicos (SILVA et al., 2021). É administrado numa dose de 2 mg/kg, via subcutânea, a cada 4 ou 8 semanas, ou 1 mg/kg a cada 4 semanas, também subcutâneo (NUTTALL et al., 2019). Os efeitos podem ser observados após 24h da administração, mesmo em animais que não estão recebendo outro tipo de terapia antipruriginosa (SOUZA et al., 2018). Sua utilização é bastante segura, tendo raros relatos de efeitos colaterais como emêse e letargia (SILVA, 2019).

2.3.5 Imunoterapia alérgeno-específica

A imunoterapia consiste em administrar quantidades gradualmente maiores de extrato alérgeno, buscando melhorar os sintomas numa exposição seguinte (ODAGUIRI et al., 2011). Pode ser realizada quando já há conhecimento dos alérgenos que causam o quadro de alergia no animal (GUIDOLIN, 2009), sendo necessário ser adaptado de acordo com as necessidades de cada um (FADOK, 2015). Atua reduzindo as atividades dos eosinófilos, basófilos e mastócitos, além de causar uma mudança imunológica na ação dos linfócitos T e através do desenvolvimento da tolerância do animal frente aos alérgenos (FUNDÃO & ALMEIDA, 2019). Acredita-se que as injeções de alérgenos levam a uma produção de anticorpos IgG bloqueador, que se ligam aos alérgenos antes que se combinem com a IgE na superfície dos mastócitos (ODAGUIRI et al., 2011). A eficácia tem sido relatada em até 60 a 70% dos casos, em que se obteve a redução dos sinais clínicos (ODAGUIRI et al., 2011).

3. Considerações finais

Com este trabalho, objetivou-se descrever a resposta inflamatória em cães com DAC. Por sua complexa patogenia, a dermatite atópica canina ainda não é compreendida em sua totalidade, porém, é considerada uma doença alérgica, desencadeada pela reação de hipersensibilidade do tipo I, em que após contato com o alérgeno, as imunoglobulinas E serão sintetizadas pelos linfócitos B, e serão produzidas interleucinas, desencadeando um processo inflamatório e pruridogênico. É uma doença alérgica de grande importância na clínica de pequenos animais e desta forma, se torna essencial diagnosticá-la corretamente e utilizar a terapia necessária que cada animal demanda em suas particularidades.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. P. **Abordagem dermatológica ao prurido no cão**. Mestrado Integrado em Medicina Veterinária – Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Vila Real, 2011.

BARBOSA, L.C. **Análise imuno-histoquímica da proteína interleucina 31e filagrina e sua relação com o grau de prurido e restauração da barreira cutânea, antes e após o uso de solução repositora de lipídeos na epiderme de cães com dermatite atópica**. 2015. 92f. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

BERNARDES, M.F.F; LIMA, A.L.M. **DERMATITE ATÓPICA CANINA (DAC)**. Anais do 19 Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP. p. 678-686, 2020(19).

CHEVILLE, N. F. **Distúrbios imunológicos**. Introdução à patologia veterinária / Norman F. Cheville; [tradução Fabiana Buassaly]. – Barueri, SP: Manole, p. 284-310. 2009.

CUNHA, V. E. S. **Banhos terapêuticos em cães atópicos**. Boletim Pet. Agener União – Saúde Animal. v. 2, 2018.

CORK, M. J.; DANBY, S. G.; VASIPOULOS, Y.; HADGRAFT, J.; LANE, M. E.; MOUSTAFA, M.; GUY, R. H.; MACGOWAN, A. L.; TAZI-AHNINI, R.; WARD, S. J.

Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Journal of Dermatology Investigative*, v. 129, p. 1892-1908, 2009.

DAY, M. **Introduction: the immunological basis of allergic diseases**. In: C. NOLI.; A. FOSTER; W. ROSENKRANTZ. *Veterinary Allergy*. Oxford, UK: WileyBlackwell, p. XV-XXI, 2014.

DEBOER, D. J. **Introduction: canine atopic dermatitis as an evolving, multifactorial disease**. In: C. NOLI.; A. FOSTER; W. ROSENKRANTZ. *Veterinary Allergy* (1a ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, p. 5-7, 2014.

FADOK, V. A. **Atopic dermatitis in the 21st century**. North Houston Veterinary Specialists, Spring, Texas. 2015. Disponível em: <http://upstatevet.com/wp-content/uploads/downloads/2015%20Fall%20CE%20Notes/Atopic%20Dermatitis%20in%20the%2021st%20Century.pdf>. Acesso em: Dez. 2017.

FAVROT, C., STEFFAN, J., SEEWALD, W., & PICCO, F. **A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis.** *Veterinary Dermatology*, v. 21, n.1, 23-31. 2010.

FERREIRA, T. C. **Repercussões clínicas de mecanismos de hipersensibilidade cutânea em cães** [recurso eletrônico] / Tiago Cunha Ferreira, 2019.

FRANCO, M. F.; SILVA, A. S. A.; FRANCO, A. J. **Atualidades no tratamento da dermatite atópica canina.** *Anais III SIMPAC*, volume 3, n.1. p. 52-57. Viçosa/MG, 2011.

FUNDÃO, J. M.; ALMEIDA, T. O. **Dermatite atópica canina, atualizações terapêuticas: Revisão de literatura.** Monografia apresentada à faculdade de Medicina veterinária Multivix, 2019.

GONZALES, A.J. et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine 559 atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, v. 24, n. 01, p. 48-e12, 2013

GUIDOLIN, G. B. **Dermatite atópica canina.** 2009. Trabalho de conclusão de curso. São Paulo. Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU. 2009.

HNILICA, K. A. **Dermatologia de Pequenos Animais : Atlas Colorido e Guia Terapêutico** / Keith A. Hnilica ; [tradução Aline Santana da Hora... et al.]. - 3.ed. p. 632. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2012.

JOYCE, J. **Dermatite por hipersensibilidade. Dermatite atópica. Dermatologia em pequenos animais/Judith Joyce**; Tradução: Maria Eugênia Laurito Summa. – Rio de Janeiro: Revinter. p. 141-143, 2012.

LITTLE, P. R., KING, V. L., DAVIS, K. R., COSGROVE, S. B., STEGEMANN, M. R. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Veterinary Dermatology*, v. 26, n.1, 23–e8. 2014.

MACHADO, M. L. da S. **Malassezia spp. na pele de cães: frequência, densidade populacional, sinais clínicos, identificação molecular e atividade fosfolipásica.** Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul — Faculdade de Veterinária. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias. Porto Alegre, 2010.

MARSELLA, R. The aberrant immune system in atopic dermatitis. In: C. NOLI.; A. FOSTER; W. ROSENKRANTZ. **Veterinary Allergy** (1ª ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell. p. 40-45, 2014.

MARTINS, G. C. **Abordagem do prurido em cães** — Revisão de Literatura. Monografia apresentada na Escola de Veterinária na Universidade Federal de Minas Gerais , 2011.

MORAD, J. C. G. **Avaliação da resposta inflamatória, por imunohistoquímica, na pele de cães atópicos com a utilização de oclacitinib comercial e genérico [Assessment of the inflammatory response by immunohistochemistry in the skin of atopic dogs with the use of commercial and generic oclacitinib]**. 2019. 86 f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Botucatu, 2018.

NESTLE, F. O.; MEGLIO, P. D.; QIN, J. Z.; NICKOLOFF, B. J. Skin immune sentinels in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 10, p. 679-691. 2009.

NISHIFUJI, K. Skin barrier and its role in the pathophysiology of atopic dermatitis. In: C. NOLI.; A. FOSTER; W. ROSENKRANTZ. **Veterinary Allergy**. Oxford, UK: WileyBlackwell, p. 42-49. 2014.

NOBREGA, D. R. F. **Abordagem proactiva à terapêutica da dermatite atópica canina**. Dissertação à faculdade de medicina veterinária, universidade técnica de Lisboa, 2010.

NUTALL, T. J., MARSELLA, R., ROSENBAUM, M. R., GONZALES, A. J., & FADOK, V. A. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 254, n.11, 1291–1300. doi:10.2460/javma.254.11.1291, 2019.

NUTALL, T. The genetics of canine atopic dermatitis. In: C. NOLI.; A. FOSTER; W. ROSENKRANTZ. **Veterinary Allergy**. Oxford, UK: WileyBlackwell, p. 32-41, 2014.

ODAGUIRI, J.; LUCAS, R. Teste alérgico intradérmico e imunoterapia alérgeno-específica no controle da dermatite atópica canina — revisão. **Clínica Veterinária**, ano XVI, n. 91, p. 94-100, 2011.

OLIVRY, T., DEBOER, D. J., FAVROT, C., JACKSON, H. A., MUELLER, R. S., NUTTALL, T. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, 233–248. 2010.

OLIVRY, T., MAYHEW, D., PAPS, J. S., LINDER, K. E., PEREDO, C., RAJPAL, D., COTE-SIERRA, J. Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. **Journal of Investigative Dermatology**, v.136, n.10, 1961–1969. 2016.

PASPARAKIS, M.; HAASE, I.; NESTLE, F. O. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 5, p. 289-301, 2014.

PEIXOTO, R. P. de L. S. **A hipótese da higiene: Sustentação científica. Artigo de revisão bibliográfica.** Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto. Universidade do Porto. 2010/2011.

PIEREZAN, F., OLIVRY, T., PAPS, J. S., LAWHON, S. D., WU, J., STEINER, J. M., HOFFMANN, A. R. The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v.27, n.5, 332–e82. 2016.

REHBINDER, E. M., ADVOCAT ENDRE, K. M., LØDRUP CARLSEN, K. C., ASARNOJ, A., STENSBY BAINS, K. E., BERENTS, T. L., WINGER, A. J. Predicting skin barrier dysfunction and atopic dermatitis in early infancy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**. 2019.

RHODES, K. H. **Dermatologia em pequenos animais / Karen Helton Rhodes; Alexander H. Werner**; tradução Idília Vanzellotti. 2. ed. São Paulo : Santos, 2014.
RODRIGUES-HOFFMANN, A., PATTERSON, A.P., DIESEL, A., LAWHON, S. D., LY H.J., STEPHENSON, C.E., MANSELL, J., STEINER, J. M., DOWD, S. E., OLIVRY, T., SUCHODOLSKI, J.S. The Skin Microbiome in Healthy and Allergic Dogs. **Plos one**. 9, e83197, 2014.

SHIMADA, K., et al. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**. v. 20, n. 5-6, 541–546. 2009.

SILVA, J. B. B. da; RIBEIRO, R. M.; RIBEIRO, D. da S. F. **Alternativas mais recentes no tratamento da dermatite atópica canina.** V Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar. III Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar e II Feira de Empreendedorismo. 2021.

SILVA, M. A. B. M. **Avaliação do uso de lokivetmab (cytopoint) na dermatite atópica canina**. Dissertação apresentada à faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, 2019.

SOUZA, C. P. et al. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. **Veterinary Dermatology**, v.29, n.6, 489-e164. 2018.

SOUZA, T. M.; FIGHERA, R. A.; KOMMERS, G. D.; BARROS, C. S. L. Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatologia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 2, p. 177-190, 2009.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária / Ian R. Tizard**; tradução Luciana Medina, Mateus D. Luchese. — 9. ed. — Rio de Janeiro : Elsevier, 2014.

WEIDINGER, S., et al. Atopic dermatitis. **Nature Reviews Disease Primers**, 4(1). 2018.

ZANON, J. P. et al. Dermatite atópica canina Semina. **Ciências Agrárias**, v. 29, n. 4, p. 905-919 Universidade Estadual de Londrina Londrina, Brasil. 2008.