



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

PATRÍCIA BATISTA DE ALMEIDA

**TRATAMENTOS COMBINADOS PARA CONTROLE DOS SINTOMAS E
QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DERMATITE ATÓPICA**

**MANAUS – AM
2019**

PATRÍCIA BATISTA DE ALMEIDA

TRATAMENTOS COMBINADOS PARA CONTROLE DOS SINTOMAS E
QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DERMATITE ATÓPICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de
Graduação em Medicina
Veterinária do Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnologia
do Amazonas, como requisito para
conclusão do curso de
bacharelado em Medicina
Veterinária.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Flávia
Volpato Vieira.

Manaus – AM
2019



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

A459t Almeida, Patrícia Batista de.
Tratamentos combinados para controle dos sintomas e qualidade de vida em cães com dermatite atópica. / Patrícia Batista de Almeida. – Manaus, 2019.
65 f. : 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) –
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas –
Campus Manaus Zona Leste, Curso de Medicina Veterinária, 2019.

Orientador: Prof. Flávia Volpato Vieira.

1. Prurido. 2. Hipersensibilidade do tipo I. 3. Alérgenos ambientais. 4. Barreira epidérmica. I. Vieira, Flávia Volpato. II. Título.

CDD –

PATRÍCIA BATISTA DE ALMEIDA

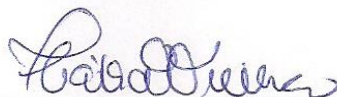
**TRATAMENTOS COMBINADOS PARA CONTROLE DOS SINTOMAS E
QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DERMATITE ATÓPICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
para obtenção de título de
Bacharelado em Medicina
Veterinária do Curso de Medicina
Veterinária do Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnologia do
Amazonas, área de concentração
em Clínica Médica de pequenos
animais.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Flávia V.
Vieira

Aprovado em 09, de dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA



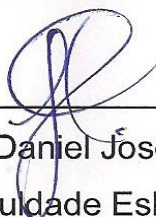
Profa. Dra. Flávia Volpato Vieira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas



Prof. Dr. Alexandre Alberto Tonin

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas



Prof. Msc. Daniel José Hoffmann

Faculdade Esbam

Manaus – AM
2019

Aos meus pais e irmão, pelo apoio e incentivo. Sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Aos meus amores Rintintin, Lessie, Ayate, Paquitinha I, Paquitinha II, Shiva, Mingau, Janis, Lara, Nina e Pretinha.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Pedro e Francisca, e ao meu irmão Marcus que sempre me apoiaram em minhas decisões, inclusive na realização desse sonho. Sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Agradeço a todos os Médicos Veterinários com quem tive contato durante todo o meu período de estágio extracurricular e estágio curricular obrigatório, pelo aprendizado e experiência. Vocês foram essenciais para o meu crescimento.

Agradeço aos meus amigos, Mirella Castro, Isis Fontes, Emanuela Aragão, Julia Eudoxia, Thaís Gomes, Daniel Praia, Débora Menezes e Natália Manuela, que me acompanharam ao longo desses 5 anos de graduação, tornando meus dias mais alegres.

Agradeço aos meus amigos de longa data, que sempre me deram a maior força para não desistir, obrigado por me apoiarem e compreenderem a minha ausência.

Agradeço ao IFAM e a todos os meus professores, que contribuíram e muito na minha formação acadêmica, em especial à minha orientadora Professora Flávia Volpato Vieira, pela sua dedicação, paciência e atenção em todos os momentos que precisei. Quando eu “crescer” quero ser igual a senhora.

Agradeço a cada animal com que tive contato durante meu período de estágio extracurricular e curricular obrigatório, pois além de contribuir na minha formação acadêmica, me trouxeram a certeza de que estava trilhando o caminho certo.

E finalmente agradeço aos meus animais que já partiram Rintintin, Lessie, Ayate, Shiva, Paquitinha I, Paquitinha II, Mingau e Janis, e aos que estão comigo, Lara, Nina e Pretinha, pois sempre me dedicaram um amor incondicional e despertam em mim todos os dias, o desejo de ser alguém melhor.

RESUMO:

Na casuística dos atendimentos realizados na clínica médica de pequenos animais, mais especificamente na dermatologia, temos a dermatite atópica canina como sendo uma dermatopatia de ocorrência significativa. A dermatite atópica canina é uma doença inflamatória crônica, pruriginosa, determinada geneticamente, tendo associação com a hipersensibilidade do tipo I à alérgenos ambientais, e a hipersensibilidade do tipo IV, levando ao comprometimento da qualidade de vida dos animais, inclusive dos seus tutores, haja vista a dificuldade de controle do quadro clínico e o elevado custo do tratamento. Sua patogênese é multifatorial, porém, acredita-se que uma anormalidade na barreira epidérmica seja um exacerbante crítico, se não o principal da dermatite atópica canina. A IL-31 é uma citocina que está envolvida na patogênese da dermatite atópica, encontrando-se elevada em condições pruriginosas. A alergia alimentar também pode desencadear a dermatite atópica canina. Os sinais clínicos incluem máculas eritematosas, pequenas pápulas, alopecia auto-induzida, escoriações, liquenificação, hiperpigmentação em focinho, face côncava dos pavilhões auriculares, zona ventral do pescoço, axilas, virilhas, abdome, períneo, zonas ventral da cauda, zona flexural e medial das extremidades, podendo ser ou não sazonais. Como exames para diagnóstico podemos incluir a mensuração do prurido, avaliação do comportamento do animal, escala visual, o Índice de Extensão e Gravidade da Dermatite Atópica Canina – CADESI, a exclusão de ectoparasitos, exclusão de alergia alimentar, excluir dermatofitoses e linfomas cutâneos. Podemos também interpretar os achados clínicos através dos critérios de Favrot, teste intradérmico, e pela sorologia específica para alérgenos. O tratamento é multimodal e consiste na associação ou não de medicamentos como glicocorticoides orais ou tópicos, ciclosporina, tacrolimus, imunoterapia alérgeno específica, oclacitinib, anticorpo monoclonal anti-IL31 canina, suplementos orais a base de ácidos graxos 3 e 6, uso de xampus específicos, e rações hipoalérgicas com proteínas hidrolisadas. Devido a doença ser de difícil diagnóstico e tratamento, é importante a elaboração de uma revisão de literatura que aborde a doença e sua terapêutica de forma mais atual, facilitando assim o entendimento e o direcionamento da consulta na clínica médica veterinária e dermatologia veterinária. Este trabalho tem por objetivo revisar as possibilidades terapêuticas para a DAC, ressaltando suas indicações, vantagens e desvantagens para o controle dos sintomas a ela associados.

Palavras – chave: Prurido. Hipersensibilidade do tipo I. Alérgenos ambientais. Barreira epidérmica.

ABSTRACT:

In the case series of consultations performed at the small animal medical clinic, more specifically in dermatology, we have canine atopic dermatitis as a dermatopathy of significant occurrence. Canine atopic dermatitis is a genetically determined, chronic, itchy inflammatory disease associated with type I hypersensitivity to environmental allergens and type IV hypersensitivity, leading to impairment of the quality of life of animals, including their guardians. given the difficulty in controlling the clinical condition and the high cost of treatment. Its pathogenesis is multifactorial, however, it is believed that an abnormality in the epidermal barrier is an exacerbating critic, if not the main one of canine atopic dermatitis. IL-31 is a cytokine that is involved in the pathogenesis of atopic dermatitis and is elevated in pruritic conditions. Food allergy can also trigger canine atopic dermatitis. Clinical signs include erythematous macules, small papules, self-induced alopecia, excoriations, lichenification, snout hyperpigmentation, concave face of the ear, ventral neck, armpits, groin, abdomen, perineum, ventral tail, flexural and of the extremities, whether or not seasonal. Diagnostic tests may include measurement of pruritus, assessment of animal behavior, visual scale, Canine Atopic Dermatitis Extension and Severity Index - CADESI, exclusion of ectoparasites, exclusion of food allergy, exclusion of dermatophytosis, cutaneous lymphomas. We can also interpret clinical findings using Favrot criteria, intradermal testing, and allergen-specific sorology. The treatment is multimodal and consists of the combination or not of drugs such as oral or topical glucocorticoids, cyclosporine, tacrolimus, specific allergen immunotherapy, oclacitinib, canine anti-IL31 monoclonal antibody, oral fatty acid supplements 3 and 6, use of specific shampoos, and hypoallergenic diets with hydrolyzed proteins. Because the disease is difficult to diagnose and treat, it is important to develop a literature review that addresses the disease and its treatment more current, thus facilitating the understanding and direction of consultation at the veterinary clinic and veterinary dermatology. This study aims to review the therapeutic possibilities for CAD, highlighting its indications, advantages and disadvantages for the control of associated symptoms.

Keywords: Itching. Type I hypersensitivity. Environmental allergens. Epidermal barrier.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo das reações de hipersensibilidade do tipo I.....	18
Figura 2 - Sequência de eventos da via de sinalização JAK – STAT	21
Figura 3 - Ativação das vias do prurido até o SNC, pela liberação de mediadores pruridogênicos pelas células imunitárias e epidérmicas.....	25
Figura 4 - Quatro imagens de um cão com sinais de DA, eritema, edema, escoriações e pápulas nas axilas, esterno, regiões inguinais e coxas mediais...27	
Figura 5 - Cão com DA crônica localizada, auto-induzida, apresentando alopecia, edema, eritema, escoriações e aumento da exsudação em metacarpo dorsal e nos dígitos	27
Figura 6 - Cão com DA crônica generalizada, apresentando lesões crônicas graves que consistem em alopecia auto-induzida, eritema, liquenificação, hiperpigmentação e descamação no abdômen, coxas mediais, virilha, pescoço ventral, axilas e esterno	28
Figura 7 - Escala visual para intensidade do prurido	31
Figura 8 - Escala visual para mensuração de prurido modificada	31
Figura 9 - Distribuição de lesões de pele e prurido associados à sarna sarcóptica	33
Figura 10 - Distribuição das lesões de pele e prurido associados à dermatite por Malassezia	34
Figura 11 - Distribuição das lesões clínicas e prurido associados à DAC e alergia alimentar	35
Figura 12 - Critérios de Favrot	36
Figura 13 - Teste intradérmico em um cão com DA	37
Figura 14 - Critérios propostos por Willemse e Prélaud	38
Figura 15 - Inibição da via de sinalização JAK-STAT pelo oclacitinib	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGE - Ácidos graxos essenciais
ALT - Alanina aminotransferase
ASIS – Allergen specific immunoglobulin E sorology
BID - Bis in die
CADESI - Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index
CAFR – Reação cutânea adversa aos alimentos
DAPE- Dermatite Alérgica a Picada de Ectoparasitas
DHA - Ácido docosahexaenóico
ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPA - Ácido eicosapentaenóico
FA - Fosfatase alcalina
ICADA - International Committee on Allergic Diseases of Animals
IDT – Intradermal testing
IgE - Imunoglobulina E
IL – 1, 2, 4, 6, 13, 17, 31, 33 – Interleucina 1, 2, 4, 6, 13, 17, 31, 33
JAK – Janus quinase
JAK-STAT - Janus kinase/signal transducers and activators of transcription
mAb - Monoclonal antibody
PUFA'S - Poly Insaturated Fatty Acids
SC - Subcutâneo
SID - Semel in die
SLIT - Sublingual immunotherapy
Th1 - T helper 1
Th2 - T helper 2
TID - Ter in die
TNF – α - Fator de Necrose Tumoral Alfa
VAS – Avaliação visual do prurido
VO – Via oral

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
1. DERMATITE ATÓPICA CANINA	12
2. FISIOPATOGENIA DA DAC	13
2.1 FATORES GENÉTICOS.....	14
2.2 BARREIRA CUTÂNEA.....	15
2.3 SISTEMA IMUNOLÓGICO	17
2.4 ALÉRGENOS E INFECÇÕES SECUNDÁRIAS.....	22
2.5 ALERGIA ALIMENTAR.....	23
2.6 PRURIDO	24
3. SINAIS CLÍNICOS	26
4. EXAMES COMPLEMENTARES	29
5. TRATAMENTO	39
5.1 GLICOCORTICOIDES DE ADMINISTRAÇÃO ORAL OU TÓPICA ..	40
5.2 CICLOSPORINA.....	41
5.3 TACROLIMUS	42
5.4. ANTI-HISTAMÍNICOS.....	43
5.5 IMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA.....	43
5.6 OCLACITINIB	45
5.7 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-IL31 CANINA.....	48
5.8 SUPLEMENTOS ORAIS.....	49
5.9 TRATAMENTOS TÓPICOS.....	50
5.10 RAÇÕES.....	53
6. CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	55

INTRODUÇÃO

Diante da diversidade de patologias que acometem os animais de companhia e que levam os mesmos e seus tutores cada vez mais frequentemente às clínicas veterinárias, ainda mais em se tratando de doenças dermatológicas, temos a dermatite atópica canina como sendo uma das dermatopatias mais desafiadoras e atuais da clínica de medicina veterinária, visto que se trata de uma doença cujo diagnóstico é estabelecido por exclusão (FAVROT, 2010), e o tratamento, além de dispendioso, deve ser realizado por toda a vida do animal, a fim de garantir o controle dos sinais e bem estar do animal.

É certo, que esta doença pode acarretar uma perda da qualidade de vida, tanto dos animais afetados, como para a família onde estão inseridos, pelo fato dos mesmos se sentirem exaustos física e mentalmente e pelas implicações que a doença do seu animal pode ter nas suas vidas (SILVA, 2019).

Por ser um órgão tão exposto, o tegumento sofre várias agressões, refletindo na casuística das clínicas e hospitais veterinários, nos quais grande parte do atendimento é destinado a casos de dermatologia. É ressaltado ainda, que dependendo do autor consultado, a estimativa dos casos de dermatologia em medicina veterinária, sobretudo, na clínica de pequenos animais, representa de 30 a 75% de todos os atendimentos, quer como queixa principal, quer como secundária (LUCAS et al., 2016).

Em um estudo retrospectivo dos atendimentos realizados no período de janeiro a dezembro de 2012 no Hospital Universitário Veterinário da cidade Salvador – Bahia, foi observado que neste intervalo de tempo foram realizados 3375 atendimentos, sendo que 21,5% (717) eram referentes a afecções do sistema tegumentar (SANTOS; SANTOS, 2016). A prevalência dos casos de DAC tem sido estimada em 10 a 20% da população canina (VETSCIENCE, 2014).

Um dos fatores que contribuem para o aumento da incidência de DAC inclui, o estilo de vida atual dos cães, que passam mais tempo no interior das habitações do que no ambiente exterior, expondo os mesmos à alérgenos do ambiente doméstico, tais como ácaros do pó e de armazenamento (MARTINS, 2017).

Atualmente, com o avanço da indústria farmacológica há o surgimento, de uma gama de possibilidades terapêuticas para a DAC, sendo cada um desses tratamentos, aplicados dependente do estado clínico do animal e das condições que se apresentam nos momentos de crise ou manutenção, com medicações que sejam mais apropriadas, com o intuito de controlar os sintomas da doença e dar uma maior qualidade de vida tanto ao animal como ao tutor.

Visto esta ser uma dermatopatia de ocorrência frequente nas clínicas veterinárias, com uma prevalência estimada em 10 a 20% da população canina (VETSCIENCE, 2014; SALZO, 2016), possuindo diversas medicações e outros produtos de apoio para o controle dos sintomas (DEBOER, 2014), bem como também haver a necessidade de um exame clínico minucioso e de um direcionamento certo para o tipo de tratamento a ser realizado dependente dos sinais clínicos apresentados pelo animal, se faz necessário uma revisão de literatura que aborde a doença e sua terapêutica de forma mais atual, facilitando assim o entendimento, e servindo como uma ferramenta para facilitar o direcionamento da consulta na clínica médica veterinária e dermatologia veterinária.

Assim, este trabalho tem por objetivo revisar as possibilidades terapêuticas para a DAC, ressaltando suas indicações, vantagens e desvantagens para o controle dos sintomas a ela associados.

1. DERMATITE ATÓPICA CANINA

A pele desempenha várias funções como: proteção do corpo contra fatores mecânicos, químicos, físicos e biológicos presentes no ambiente; receptores para a percepção de pressão, dor, calor e frio; armazenamento e excreção da água, eletrólitos, vitaminas e gordura; termorregulação; defesa imunológica; e comunicação (KONIG et al., 2011), tendo ainda, a capacidade de refletir alterações que possam ocorrer no interior do organismo e também ser responsável pela pigmentação da própria pele e dos pelos pela formação de melanina, vascularização e queratinização (RODRIGUES JUNIOR et al., 2017).

A pele pode ser considerada o “espelho do organismo”, refletindo processos instalados internamente, aumentando ainda mais as queixas de processos cutâneos indicados pelos proprietários dos animais (LUCAS et al., 2016).

A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença inflamatória crônica associada a uma morbidade psicossocial considerável, comprometimento da qualidade de vida de pacientes, e tutores, haja vista a dificuldade de controle do quadro clínico e o elevado custo muitas vezes associado ao tratamento (WOLF; WOLF, 2012).

A DAC é uma dermatite pruriginosa, determinada geneticamente, tendo associação com a hipersensibilidade do tipo I à alérgenos ambientais, sendo uma das causas mais comuns de recorrência de doenças de pele inflamatórias crônicas (PATEL; FORSYTHE, 2010). Também é definida como uma dermatopatia geneticamente programada, inflamatória e pruriginosa com características clínicas comumente associadas a anticorpos IgE direcionados contra alérgenos ambientais (HALLIWELL, 2006).

Possui uma patogênese multifatorial e incompletamente compreendida em cães e pessoas (MEDEIROS, 2017). Há alguns anos, a visão patogênica tradicional de DA enfocava na interpretação de que a mesma se devia a alterações genéticas do sistema imunológico que levavam a resposta imunológica anormal para alérgenos inócuos (MEDEIROS, 2017). Marsella e Samuelson (2009), relatam que apesar de se saber pouco sobre a função da barreira cutânea na dermatite atópica canina, estudos sugerem que os defeitos da função barreira podem desempenhar um papel importante na doença.

A doença não evolui para cura, porém existem hoje várias opções terapêuticas para o seu controle, desde que se consiga reunir informações sobre as complicações secundárias como as infecções bacterianas, fúngicas, levedúricas e os distúrbios de queratinização (SALZO et al., 2016).

A etiopatogenia desta doença não está totalmente esclarecida, motivo pelo qual a terapia para DAC é realizada por toda a vida do animal, sendo ela multimodal e individualizada, de acordo com os sinais clínicos e quadro lesional que o paciente canino apresenta (COSTA, 2017).

2. FISIOPATOGENIA DA DAC

Em se tratando da frequência de ocorrência, a DAC é um quadro mórbido de incidência crescente (SALZO et al., 2016). Uma visão mais voltada para a patogênica tradicional relatava que DA ocorria devido a alterações genéticas do sistema imunológico, que levavam a resposta imunológica anormal com o aumento da IgE específica para alérgenos inócuos (MEDEIROS, 2017).

Além das alterações genéticas, Wolf e Wolf (2012), explicam que houve uma mudança no ponto de vista da patogênese da doença, que aponta a anormalidade epidérmica como sendo um exacerbante crítico, se não o principal, da DAC, sendo resultante da infiltração e anormalidades das células e inflamatórias e seus mediadores. A barreira cutânea defeituosa permite uma penetração elevada de alérgenos e microrganismos através da epiderme, ocasionando em uma estimulação exacerbada do sistema imunitário cutâneo, e em inflamação cutânea, com subsequentemente liberação de mediadores inflamatórios (SANTORO, 2015).

Uma condição que contribui bastante para a penetração de alérgenos e/ou microrganismos relaciona-se à denominada “teoria alérgica”, na qual acredita-se que o confinamento dos cães no interior dos domicílios, maior número de cães de raça definida presentes em grandes centros, a poluição ambiental desmedida, a redução na ocorrência de quadros infecciosos e parasitários, a disponibilidade de muitos imunógenos e fármacos antiparasitários, e finalmente, a pleora de alimentos balanceados comercializados são fatores que se somam ao oferecimento de rações comerciais contendo conservantes, flavorizantes, etc., agravos ambientais e

patógenos que levam o sistema imunológico do animal a voltar-se contra o próprio suscetível, para tornar o organismo animal mais exposto (SALZO et al., 2016).

2.1 FATORES GENÉTICOS

Existem várias associações de criadores de raças puras amplamente reconhecidos, sugerindo que dermatite atópica é uma doença familiar de origem genética (NUTTALL; URI; HALLIWELL, 2014). É provável que haja o envolvimento de múltiplos genes e interações complexas entre a estrutura da pele, o sistema imunológico e meio ambiente (NUTTALL; URI; HALLIWELL, 2014).

A utilização de técnicas como o microarranjo de DNA, capaz de mostrar um grande número de genes diferentes expressos na DAC, tem contribuído para o conhecimento da DAC, bem como a inclusão de genes associados à função alterada da IgE, mediadores associados à inflamação e imunidade, vias de sinalização celular, função da barreira epidérmica, reparação de danos oxidativos, apoptose e regulação do ciclo celular como razão para a predisposição de algumas raças à doença (MERRYMAN–SIMPSON et al., 2008).

É sugerido que o histórico genético da DAC varia entre raças e *pools* genéticos geográficos, com isso se poderia explicar as variações no fenótipo clínico e a resposta ao tratamento entre indivíduos e raças diferentes (NUTTALL, 2014). Além do envolvimento hereditário, o histórico familiar e a predisposição racial são fatores de risco para o desenvolvimento da doença (MARSELLA; SAMUELSON, 2009).

O aparecimento dos primeiros sinais se dá com menos de três anos de idade, e em cães que habitam ambientes fechados (FAVROT et al., 2010). Dentre as raças mais predispostas a DAC, podemos citar o Boxer, Cairn Terrier, Bull Terrier, West Highland White Terrier, Fox Terrier, Setter Irlandês, Boston Terrier, Golden Retriever, Labrador Retriever, Sharpei, Chow Chow, Poodle, Cocker Spaniel, Bulldog francês, Pastor Alemão e Vizsla, variando conforme a região geográfica (JAEGER et al., 2010).

Um estudo retrospectivo em Minas Gerais revelou que dos 1708 atendimentos realizados em um período de 5 anos, 33 (1,9%) cães tiveram o diagnóstico de dermatite atópica, dos quais 22 (66,7%) eram de raça definida (ALVES et al., 2018). Quanto ao sexo, a DAC não apresenta predisposição sexual (FARIAS, 2007), contudo o mesmo trabalho, constatou que 66,7% dos diagnosticados eram fêmeas (ALVES et al., 2018). Em outro trabalho no qual foram avaliadas as principais doenças de pele não neoplásicas em cães atendidos em um hospital veterinário, foi possível observar que dos 112 casos dermatológicos atendidos em um período de 1 ano, 10,5% eram atópicos, sendo observada uma maior prevalência em cães de raça pura, (36,4% eram da raça Pit Bull), e em cães das raças Poodle, Boxer, Bull Terrier, Yorkshire e Labrador, sem uma predisposição sexual comprovada (GASPARETTO et al., 2013).

2.2 BARREIRA CUTÂNEA

Apesar da patogênese da DAC não ser bem compreendida, alguns estudos sugerem que os defeitos na função da barreira epidérmica podem desempenhar um papel importante na doença (MARSELLA; SAMUELSON, 2009).

O estrato córneo, camada mais externa da epiderme, é composta por queratinócitos em sua fase final de desenvolvimento, sendo composto por corneócitos envoltos por uma matriz lipídica e que são constantemente perdidos pela descamação da pele (LUCAS et al., 2016). No último estágio de diferenciação dos queratinócitos, existe uma estrutura altamente especializada, chamada de envelope celular, com funções protetoras e de suporte estrutural às células, que resiste à invasão de microorganismos e agentes ambientais deletérios (LUCAS et al., 2016). Os corneócitos são cobertos por filme homogêneo formado por secreção sebácea e lipídios intercelulares, tendo os lipídios um papel importante na diferenciação, estruturação e função da epiderme, além das células da camada córnea conter seis vezes a concentração de lipídios encontrados nas células da camada basal (LUCAS et al., 2016).

A integração entre a barreira física e os mecanismos de defesa, como por exemplo, as secreções das glândulas cutâneas e a liberação de metabólitos pelas células da epiderme, diminuem a aderência de microorganismos na pele

(SOLOMON et al., 2012). Um defeito primário na barreira cutânea em pacientes atópicos, leva a uma maior penetração de alérgenos e microorganismos que estimulam excessivamente a imunidade local com liberação de mediadores inflamatórios. Apesar de poucos estudos analisarem os defeitos da barreira cutânea em cães, tem-se que reconhecer o aumento na compreensão do papel da função dessa barreira e sua importância na patogênese da DAC, como por exemplo, os defeitos de componentes individuais da epiderme e do estrato córneo (MARSELLA; SAMUELSON, 2009).

Em um estudo realizado por Chermprapai et al., (2018), no qual foi examinado a composição e a organização lipídica dos cães com estrato córneo de DAC e cães controle, a composição lipídica da pele lesional com DAC em comparação com a pele dos animais controle mostrou um nível reduzido de ácidos graxos livres e uma razão reduzida de ceramidas, tendo como consequência mudanças observadas na composição lipídica e na organização lamelar dos lipídios na pele lesionada. Sendo assim, a pele do cão atópico apresentou alterações nas propriedades lipídicas do estrato córneo, semelhantes às alterações observadas na dermatite atópica em humanos, demonstrando que os lipídios desempenham uma função importante na patogênese da DAC.

A filagrina tem um papel importante na construção da barreira epidérmica. Tem como funções agregar e alinhar os filamentos de queratina, além de produzir a matriz que interpõe tais filamentos nos corneócitos e é fonte de aminoácidos livres que garantem a hidratação normal da camada córnea (LUCAS et al., 2016). Com a utilização de um modelo canino para obtenção de mais informações sobre o papel da filagrina na DAC, foi analisado a expressão do mRNA da filagrina canina em beagles saudáveis e atópicos (pele não-lesional e lesional), e avaliada a distribuição de proteínas da filagrina na epiderme. Foi demonstrado que existem alterações na expressão de mRNA da filagrina na pele do cão com DA, em comparação aos cães controle saudáveis, devido a um aumento da degradação de proteínas, que pode levar a um aumento na expressão do gene da filagrina (SANTORO et al., 2013).

Outro ponto importante na fisiopatogenia da DAC, é a perda de água transepidérmica (OLIVRY, 2011). Cães sensibilizados experimentalmente a ácaros de pó, e cães com DAC em pele lesionada, têm seus valores de perda

de água transepidermica maiores do que nos cães com pele não lesada, sendo que valores elevados de perda de água transepidermica indicam a ocorrência de danos na barreira do estrato córneo, tendo relação direta com a intensidade da DA (VILLALOBOS; BELTRÁN, 2016).

A barreira epidérmica prejudicada, medida pelo aumento de perda da água transepidermica, pode desempenhar um papel importante no início do desenvolvimento da doença, contribuindo mais tarde para o seu agravamento (MARSELLA, 2012). Uma vez ocorrida a sensibilização alérgica e a função da barreira tenha sido interrompida, ocorre uma piora progressiva, com ciclos repetitivos de sensibilização alérgica e inflamação (MARSELLA; SAMUELSON, 2009).

2.3 SISTEMA IMUNOLÓGICO

Uma das primeiras anormalidades na DA é a função deficiente da barreira epidérmica, o que favorece a penetração de alérgenos e irritantes, exacerbando ainda mais o prurido, que também é afetado pela carga de alérgeno, que por sua vez depende de fatores como clima, a estação do ano, ambiente interno e localização geográfica (PATEL; FORSYTHE, 2010).

A resposta imune frente a doenças inflamatórias alérgicas é classicamente humoral, ou seja, mediada por linfócitos Th2, contudo, na dermatite atópica, são observadas as respostas de hipersensibilidade cutânea do tipo I, além da hipersensibilidade do tipo IV, sendo esta uma resposta imune celular (GONÇALVES, 2016). A exposição a alérgenos desencadeia a liberação de mediadores que iniciam respostas na fase inflamatória imediata e reações na fase tardia (NUTTALL; URI; HALLIWELL, 2014). A captura dos alérgenos ocorre pelas células apresentadoras de antígeno epidérmicas, através de suas IgEs específicas, que migram para a derme e linfonodos regionais (CARR et al., 2009).

Sabe-se que o evento primário é a apresentação do alérgeno ao sistema imunológico, que por meio de uma cadeia de eventos, resulta na sensibilização e subsequentemente na hipersensibilidade (PATEL; FORSYTHE, 2010). As reações de hipersensibilidade do tipo I são uma forma de inflamação aguda que resultam da interação de antígenos com IgE ligadas a mastócitos, levando à

liberação do conteúdo dos grânulos de mastócitos e causando inflamação aguda (TIZARD, 2014), enquanto as reações de hipersensibilidade do tipo IV, ou tardia, mediadas por linfócitos T e células *natural killer*, resultam de interações entre o antígeno injetado, as células apresentadoras de antígenos e os linfócitos T (TIZARD, 2014). Os alérgenos, vencendo a barreira epidérmica, encontram IgE alérgeno específica na superfície das células de Langerhans, que por sua vez processam os antígenos e os apresentam aos linfócitos T (SALZO et al., 2016).

Sabe-se que quando expostos a antígenos ambientais no alimento ou no ar inalado, os cães podem montar uma resposta Th2 exagerada, produzindo então quantidades excessivas de anticorpos IgE, e juntamente com o antígeno podem desencadear a degranulação de mastócitos desenvolvendo reações de hipersensibilidade. Os grânulos dos mastócitos contêm uma mistura complexa de mediadores inflamatórios, enzimas e citocinas, sendo que quando ocorre a degranulação desses mastócitos, há a liberação de moléculas armazenadas (histamina, serotonina, prostaglandinas e leucotrienos são os mais importantes), que produzem novos mediadores, gerando a inflamação. Citocinas são secretadas pelos mastócitos sendo pró-inflamatórias e/ou promovendo respostas Th2, assim como secretam quitinases, quimiocinas e pequenos grânulos contendo heparina que também contêm uma mistura de citocinas ricas em TNF- α (TIZARD, 2014), (Figura 1). Ocorre um afluxo de granulócitos (neutrófilos e eosinófilos), de linfócitos T específicos para o alérgeno e de células dendríticas dérmicas, degranulação dos eosinófilos e liberação de proteínas que induzem danos na derme e epiderme (CARR et al., 2009).

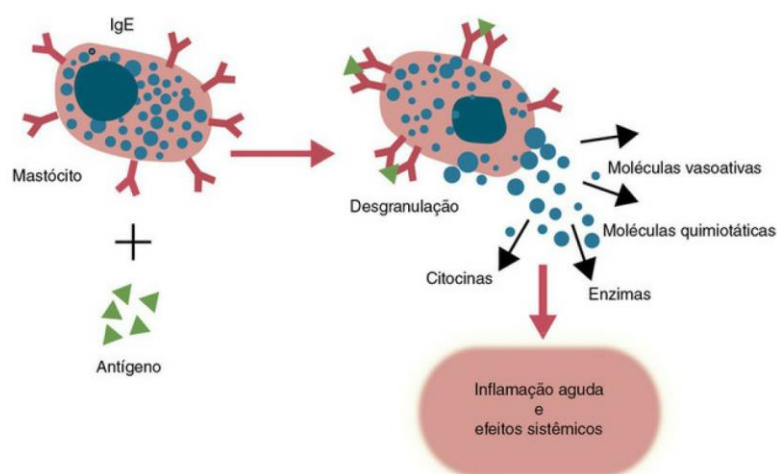


Figura 1. Mecanismo das reações de hipersensibilidade do tipo I. Fonte: TIZARD, 2014.

A liberação de mediadores pré-formados (histamina, triptase, quinase e heparina), resulta nos sinais iniciais da inflamação, como prurido e eritema. Já os mediadores neoformados (prostaglandinas, leucotrienos, citocinas e quimiocinas) que estão associados a fase tardia da reação (de 4 a 6 horas após o evento inicial), são responsáveis pelo recrutamento das células inflamatórias, vistas comumente no exame histológico da pele lesionada (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Uma vez que a sensibilização alérgica tenha ocorrido e a função de barreira tenha sido interrompida, ocorre uma progressão da disfunção da pele, e ciclos repetitivos de sensibilização alérgica e inflamação se sucedem (MARSELLA; SAMUELSON, 2009). Porém, a IgE não é essencial à indução da inflamação cutânea, pois em modelos experimentais, a sensibilização epicutânea, sugere que a IgE na DA reflete o balanço entre linfócitos Th1/Th2 e não está relacionada necessariamente ao desenvolvimento de lesões cutâneas (EYERICH; NOVAK, 2013).

Ocorre também o envolvimento da IL-17 na fase inicial da DA, na qual há a presença de prurido alésional. A IL-17 é produzida por células Th17, que possuem propriedades pró-inflamatórias, induzem a produção de certas citocinas, quimiocinas e peptídeos antimicrobianos por queratinócitos, além de modular a expressão de citocinas do tipo Th2, afetando assim a barreira cutânea (GONÇALVES, 2016).

A IL-33 é um membro da família IL-1 que desempenha um importante papel na inflamação e promove respostas Th2, levando a alergias. É produzida por células de músculo liso, células epiteliais, queratinócitos fibroblásticos, células dendríticas e macrófagos ativados. Na presença de IgE, a IL-33 se liga a um receptor de mastócitos, nos basófilos e nos linfócitos Th2, e quando ligada aos mastócitos, que devem ser previamente expostos ao IgE, induz a sua degranulação, desencadeando anafilaxia aguda na ausência do antígeno. A IL-33 é elevada em indivíduos com atópicos (TIZARD, 2014).

A IL-31 é uma citocina da família IL-6 e está envolvida em estados pruriginosos, produzida pelos linfócitos Th2 e por linfócitos cutâneos. Tem um papel importante na patogênese da DA, encontrando-se elevada em condições pruriginosas como a dermatite atópica em humanos e em cães. Seus níveis séricos estão relacionados com a gravidade da doença. A IL-31 se liga a

receptores específicos do tecido cutâneo, após essa ligação ocorre ativação da enzima Janus Quinase (JAK), a qual é responsável por transmitir sinais para o núcleo da célula, desencadeando através das terminações nervosas o estímulo pruriginoso (GONZALES et al., 2013). Por ter sido encontrada em células Th2 ativadas e em vários tecidos de cães, sugeriu-se que possa ter como alvo células neuronais, imunológicas e cutâneas (MCCANDLESS et al., 2014).

Em um estudo realizado por Marsella et al., (2017), foi avaliado a correlação entre os níveis séricos de IL-31 e a gravidade da DAC, utilizando-se 16 cães da raça beagle, atópicos e sensibilizados experimentalmente com ácaros de poeira, epicutaneamente, duas vezes por semana, durante quatro semanas, sendo utilizado para pontuar a gravidade da dermatite o Índice de Gravidade de Extensão da Dermatite Atópica Canina (CADESI-03) nos dias 0 e 28, e coletadas amostras de sangue nos dias 0 e 28 para medir a IL-31 sérica usando um ELISA disponível comercialmente. Como resultado foi observada uma correlação positiva entre a gravidade da DAC e os níveis circulantes de IL-31.

Outro estudo avaliou a correlação entre o escore clínico, a contagem de mastócitos e a imunomarcagem de IL-31 na pele de cães com DA, realizado em 31 cães de diferentes raças, com idade entre um e oito anos, sendo 20 fêmeas e 11 machos, com amostras colhidas da pele das regiões axilar e interdigital. Os animais com maior escore de DA apresentaram maior número de mastócitos e de células imunomarcadas para IL-31, sendo em maior número na pele da axila em relação à interdigital nos cães com a doença, com correlação entre o escore clínico e a quantidade de mastócitos no interdígito, e escore clínico e a quantidade de células imunomarcadas para IL-31 na axila, concluindo-se que mastócitos e a IL-31 estão envolvidos na patogenia da DAC, assim como linfócitos e plasmócitos. Também, quanto maior o grau de severidade clínica da doença, maior a quantidade de mastócitos e IL-31 na pele dos animais com DAC, o que remete à influência desses componentes imunológicos na gênese do prurido e progressão da doença (GOLÇAVES et al., 2018).

A via de sinalização JAK-STAT é de grande importância em vários processos biológicos, inclusive na imunidade inata e adquirida, sendo que no sistema imunológico, em particular, esta via de sinalização é essencial na manutenção da tolerância imunológica, no combate à infecção e na proteção

contra o desenvolvimento de neoplasias. Na resposta alérgica e inflamatória, participa na produção de IgE, de citocinas e de quimiocinas, na proliferação dos linfócitos, entre outras ações (VILLARINO et al., 2015).

A via de sinalização JAK/STAT transmite informações e sinais químicos extracelulares para o núcleo, resultando na transcrição do DNA. Ligações como a do interferon e interleucinas, aos seus receptores transmembranares específicos ativam JAKs associados, que mais tarde quando ativados, fosforilam resíduos de tirosina no receptor, criando locais de ancoragem para STATs latentes (transdutor de sinal e ativador de transcrição). Após o recrutamento de STAT para o receptor, eles também são fosforilados por JAKs (MEDEIROS, 2016). A enzima JAK1 assume um importante papel na sinalização e transdução de citocinas pró-inflamatórias, pró-alérgicas e pruridogênicas, implicando, portanto, na dermatite atópica. As citocinas envolvidas incluem a IL-2, 4, 6 e IL-13, sendo também demonstrado que a JAK1 está envolvida na sinalização da IL-31, onde a mesma tem papel importante no prurido em cães (COSGROVE et al., 2013), (Figura 2).

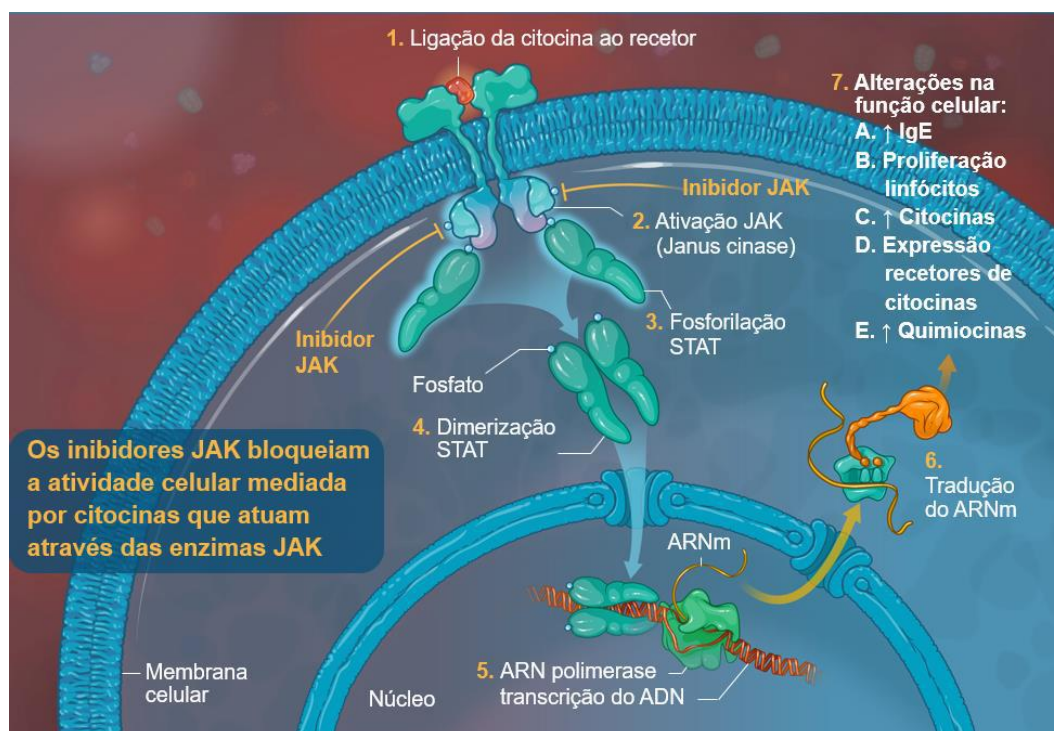


Figura 2. Sequência de eventos da via de sinalização JAK – STAT. Fonte: Zoetis, 2014.

2.4 ALÉRGENOS E INFECÇÕES SECUNDÁRIAS

Os alérgenos envolvidos na patogênese da DAC incluem ácaros do pó doméstico (*Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus*) e de armazenamento (*Acarus siro* e *Tyrophagus putrescentiae*), pólenes, ervas, gramíneas, fungos (incluindo *Malassezia spp.*), antígenos epidérmicos (Homem, cavalo, gato, cão) e de insetos (por exemplo, pulga), entre outros (BIZIKOVA et al., 2015).

A DAC possui semelhanças clínicas e imunológicas com a DA humana. A barreira epidérmica em humanos, pode ser danificada por proteases exógenas produzidas por ácaros de poeira doméstica e por *Staphylococcus aureus*, tendo importância clínica em pacientes atópicos. Muitas substâncias biorreativas estão presentes em ácaros da poeira doméstica, além daqueles alergênicos, sendo que esses ácaros podem modular o sistema imunológico também de outras maneiras, e não necessariamente desencadeando resposta alérgica, pois eles contêm uma variedade de enzimas que podem aumentar a penetração de outros alérgenos através de sua ação nos desmossomos (MARSELLA; SAMUELSON, 2009).

Um fator importante, é uma maior permanência em ambientes fechados, observado cada vez mais atualmente, tornando o cão mais exposto a ácaros do que há algumas décadas, criando um ambiente perfeito para os ácaros da poeira prosperarem (MARSELLA; SAMUELSON, 2009).

Aproximadamente 90% dos pacientes com DA humana são colonizados com *S. aureus*, e além de maiores taxas de colonização, até 50% a 60% do *S. aureus* encontrado em pacientes com DA produzem toxinas. Uma vez presente na pele, o *S. aureus* pode mediar múltiplas cascatas inflamatórias, como por exemplo, as toxinas estafilocócicas que podem ativar células T de uma forma superantigênica e induzir respostas específicas de IgE (WOLF; WOLF, 2012).

A *Malassezia pachydermatis* é reconhecida como um dos principais fatores agravantes do prurido, sobretudo em cães atópicos (PATEL; FORSYTHE, 2010). As manifestações clínicas mais comuns incluem hiperpigmentação, seborreia oleosa, eritema e diversos graus de prurido (DOERR, 2015). *M. pachydermatis* parece ter uma relação simbiótica com espécies comensais de estafilococos, pois os dois organismos produzem fatores

de crescimento e alterações microambientais mutuamente benéficos. Doenças como a DA também podem predispor à dermatite por *Malassezia* devido à incitação da cascata inflamatória e do prurido resultante. Para Santoro et al. (2015) o crescimento exagerado da *Malassezia* também contribui para a inflamação cutânea, devido a indução da produção de citocinas pró-inflamatórias (DOERR, 2015).

2.5 ALERGIA ALIMENTAR

Alergia alimentar é uma reação mediada imunologicamente aos alérgenos alimentares. Aproximadamente 10% a 30% dos cães com alergia alimentar possuem problemas gastrointestinais, com uma reação variando de branda a grave, com a presença de vômitos, cólicas e diarreia, que as vezes pode ser hemorrágica (TIZARD, 2014). Evidências sugerem que em alguns cães os alérgenos alimentares podem desencadear crises de DA (PUCHEU-HASTON et al., 2015).

Para o Grupo de Trabalho Internacional sobre a Dermatite Atópica Canina, as alergias alimentares podem se manifestar como dermatite atópica em alguns pacientes caninos, ou seja, os componentes alimentares podem desencadear crises de dermatite atópica em cães hipersensíveis a esses alérgenos (OLIVRY et al., 2010).

A maioria dos cães apresenta sintomatologia cutânea sendo estes indistinguíveis da dermatite atópica, como reações papulares e eritematosas, podendo envolver patas, olhos, orelhas e áreas axilares e perianais, e a lesão é altamente pruriginosa, comumente mascarada pelo trauma autoinfligido e por infecções secundárias bacterianas ou leveduras, e em casos crônicos a pele pode ficar hiperpigmentada, liquenificada e infectada, provocando piodermite. A resposta aos corticosteroides é fraca, sugerindo que essa pode não ser uma verdadeira reação de hipersensibilidade do tipo I (TIZARD, 2014).

Qualquer ingrediente alimentar pode ser um alérgeno para um paciente em particular, porém grande parte dos alérgenos alimentares são glicoproteínas com pesos moleculares entre 10 e 70 kD, termoestáveis e que estimulam a resposta de produção de IgE alérgeno específica, sendo essas glicoproteínas

reconhecidas após a digestão ou até mesmo o aquecimento e preparo do alimento (SALZO et al., 2014).

É provável que a hipersensibilidade do tipo I seja responsável, pelo menos em parte, pelo prurido via cruzada de alérgeno alimentar IgE específico na sensibilização de mastócitos no intestino e na pele com subsequente liberação de mediadores pró-inflamatórios e pruridogênicos (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Os alérgenos alimentares englobam carnes, vísceras, miúdos e derivados, de origem bovina, suína, ovina, leporina, de peixes, de aves, leite bovino, e os ovos, incluindo também produtos de origem vegetal como trigo, soja, milho, batatas, arroz e inúmeras dietas comerciais. Alguns animais podem apresentar, simultaneamente, quadros de dermatite atópica juntamente com a alergia alimentar (SALZO et al., 2016). Para confirmação da suspeita de alergia alimentar deve-se realizar a remoção de todos potenciais alérgenos e a posterior alimentação com uma dieta hipoalergênica (TIZARD, 2014).

2.6 PRURIDO

O prurido é um sintoma cardeal, por vezes dominante, gerador de intenso desconforto e sofrimento do animal e motivo de angústia e desalento dos proprietários, que decorre de causa primariamente dermatopática em bem mais de 50% dos casos (LARSSON et al., 2016).

Em uma abordagem mais ampla, é definido como a sensação de coceira, que pode resultar em mordidas, lambidas, arranhaduras e fricção da pele (PATEL; FORSYTHE, 2010). É considerado a apresentação mais comum de doença de pele no cão e requer um controle imediato e efetivo para evitar autotraumatismo e o desenvolvimento de lesões inflamatórias crônicas (McEWAN; BUCKLEY, 2015).

Em cães os três grupos que mais comuns de doenças que causam prurido são a doença de pele parasitária, doenças de pele infecciosas e alergias, sendo a mais comum a dermatite atópica canina (McEWAN; BUCKLEY, 2015).

Um dos fatores envolvidos na manifestação de dermatite atópica é o limiar de prurido, sendo que um cão atópico pode tolerar uma determinada carga prurítica sem demonstrar sintomas clínicos, porém, quando adicionado uma fonte potencial de prurido, o limiar é ultrapassado e o animal torna-se sintomático

(SALZO et al., 2016). Cada alérgeno produz um nível diferente de prurido que se acumulará, quando presentes ao mesmo tempo em um animal com tendência ao prurido, provocando um estímulo de prurido total que ultrapassa o limiar, contudo, se o total acumulado estiver abaixo do limiar, o animal não apresentará mais prurido (PATEL; FORSYTHE, 2010).

A patogenia do prurido envolve fatores extrínsecos e intrínsecos do organismo do animal, e está relacionada, em grande parte, à resposta do sistema imunológico, a exemplo da atividade de células liberadoras de histamina, especialmente eosinófilos e mastócitos, estes os principais componentes relacionados ao seu desencadeamento (GONÇALVES, 2016), (Figura 3).

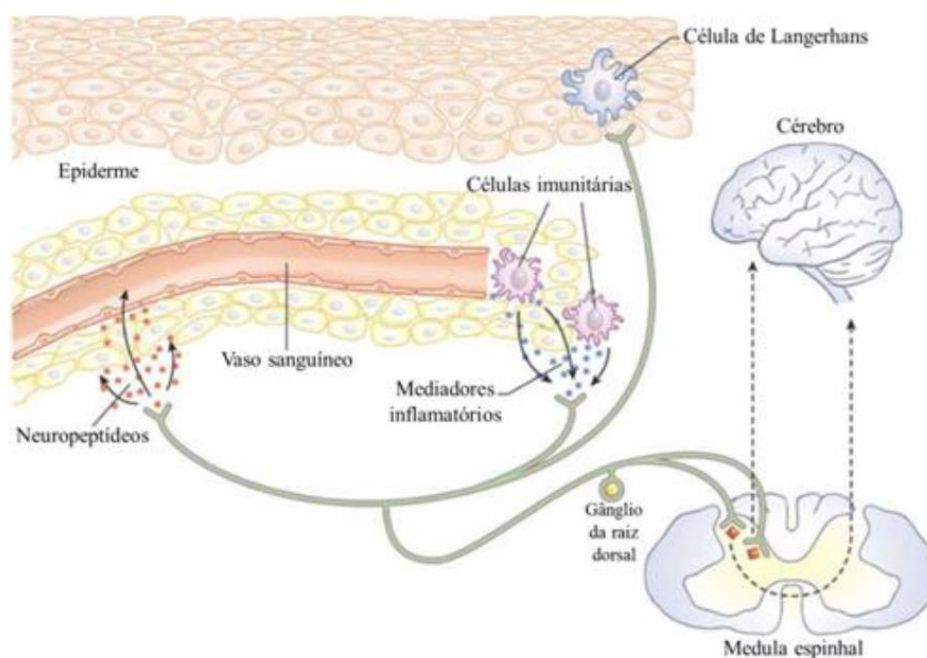


Figura 3. Ativação das vias do prurido até o SNC, pela liberação de mediadores pruridogênicos pelas células imunitárias e epidérmicas. Fonte: GONÇALVES, 2016.

Acredita-se que o prurido seja resultado da estimulação de neurorreceptores cutâneos por uma gama de mediadores produzidos pelas células inflamatórias e por queratinócitos da pele (PATEL; FORSYTHE, 2010).

O prurido crônico é uma das características mais importantes e dolorosas da doença cutânea atópica, sendo mediada por mediadores liberados pelas células residentes na pele, que se ligam a receptores de prurido específicos, os

pluriceptores, que estão ligadas em áreas específicas no cérebro. Os mediadores pruridogênicos incluem histamina, algumas prostaglandinas e leucotrienos, alguns neuropeptídeos e a IL-31 (TIZARD, 2014). A citocina IL-31, quando ligada a receptores de IL-31, e a JAK, quando ligada a IL-31, são responsáveis pela sensação de prurido (CARVALHO et al., 2019).

A abordagem do cão com prurido deve ser feita minuciosamente, na qual devem ser definidos pontos como a presença real do prurido e a intensidade dos mesmos, as manifestações e a localização do sintoma (LUCAS et al., 2016).

3. SINAIS CLÍNICOS

A DAC apresenta sinais clínicos não patognomônicos, sendo o eritema e o prurido, sinais sempre presentes, e que geralmente representam os primeiros sinais clínicos apresentados, contudo, o prurido leve pode não ser reconhecido pelo proprietário e o Médico Veterinário pode às vezes, confiar em evidências indiretas de prurido, como escoriações e pelos quebrados ou feotriquia, no entanto, a maioria dos sinais é devido ao auto-trauma e/ou infecções secundárias (FAVROT, 2014).

Os sinais podem ser sazonais ou não sazonais, com ou sem exacerbação sazonal dependendo dos alérgenos envolvidos e do meio ambiente onde o animal vive, atuando no desencadeamento da crise (OLIVRY, 2010). Eventualmente os pacientes podem desenvolver a forma não sazonal, na qual ocorre prurido o ano inteiro com agravamento dos sinais nos meses mais quentes, tornando a DA mais crônica (VETSCIENCE, 2014).

As lesões primárias consistem em máculas eritematosas e pequenas pápulas, e as lesões secundárias, que são resultado de traumatismo auto-induzido, as quais incluem escoriações, alopecia auto-induzida, liquenificação e hiperpigmentação. As áreas que mais apresentam lesões são o focinho, a face côncava dos pavilhões auriculares, a zona ventral do pescoço, as axilas, as virilhas, o abdome, o períneo e as zonas ventral da cauda, zona flexural e medial das extremidades (OLIVRY et al., 2010), (Figura 4, 5 e 6). Também pode estar presente a hiperidrose, pelame untuoso ou ressecado e de cor ferruginosa, feotriquia, ou rodotriquia, devido a alterações da atividade enzimática decorrente da contínua umidade pela saliva (SALZO et al., 2016).

Geralmente as alterações observadas são consequências da inflamação e do prurido, como escoriações, alopecia auto-induzida e/ou sinais das infecções secundárias, causadas por bactérias, resultando em pápulas, pústulas, crostas, erosões e colares epidérmicas, e/ou leveduras, associadas à hiperplasia epidérmica, hiperpigmentação e liquenificação. Infecções cutâneas ou auditivas são recorrentes ou crônicas na DAC, e sinais como dermatite piotraumática, fístula interdigital e conjuntivite devem reforçar a suspeita de DAC (FAVROT, 2014).



Figura 4. As quatro imagens mostram um cão com sinais de DA, eritema, edema, escoriações e pápulas nas axilas, esterno, regiões inguinais e coxas mediais. Fonte: OLIVRY et al., 2010.



Figura 5. Cão com DA crônica localizada, auto-induzida, apresentando alopecia, edema, eritema, escoriações e aumento da exsudação em metacarpo dorsal e nos dígitos. Fonte: OLIVRY et al., 2010.

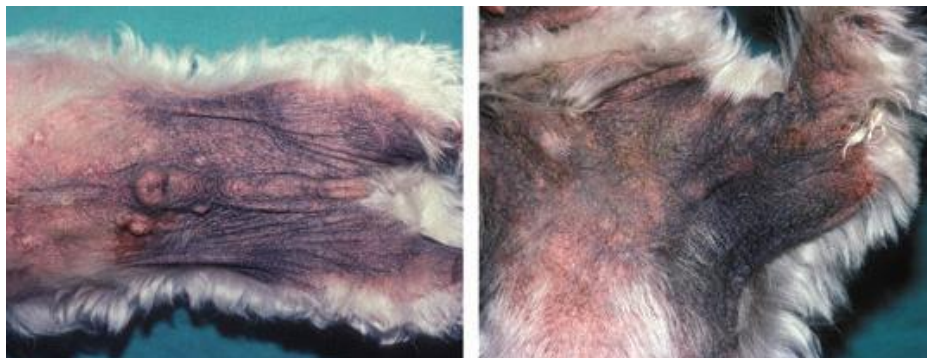


Figura 6. Cão com DA crônica generalizada, apresentando lesões crônicas graves que consistem em alopecia auto-induzida, eritema, liquenificação, hiperpigmentação e descamação no abdômen, coxas mediais, virilha, pescoço ventral, axilas e esterno. Fonte: OLIVRY, et al., 2010.

O momento de ocorrência costuma ser diuturno, nas formas usuais graves e crônicas, sendo as variações diurnas ou noturnas, relacionadas ao período de possível permanência e observação do proprietário (SALZO et al., 2016). Quanto a intensidade, nas fases de melhora sazonal ou daquelas induzidas pela interposição medicamentosa, pode ser do tipo protopático, e em relação a gravidade, em casos extremos, pode ser biopsiante, levando a preocupantes assentamentos de lesões autotraumáticas (SALZO et al., 2016).

Em um estudo retrospectivo realizado em cães submetidos à biópsia de pele, atendidos pelo setor de Dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade da UFMT, entre o período de janeiro a outubro de 2014, 52 biópsias de pele foram realizadas, sendo que 11 eram de cães com DAC, nas quais o principal sinal descrito era o prurido em 100% dos casos, com idade de surgimento dos sinais de 4,4 anos (DIOGO et al., 2014). Já em outro estudo realizado por Rondelli et al., (2015), no período 2007 a 2012, foram realizados atendimentos de 41 cães cuja história clínica e sinais dermatológicos eram compatíveis com DA. Tiveram como sinais clínicos mais observados, o prurido em todos os casos, eritema em 41,5%, alopecia/hipotricose/queda de pelo em 26,8%, descamação em 24,4%, hiperqueratose em 14,6% e hiperpigmentação do pelame por lambedura em 7,3%.

Alguns achados clínicos menos evidentes incluem quadros podopáticos, odor intenso e desagradável, referido pelos proprietários como “odor de cachorro molhado”, blefaroconjuntivite, desgaste dentário (sinal de bruxismo), otorreia

evidenciada sobre epitélio auricular e meatal, xerose tegumentar, irritabilidade, dentre outros (SALZO et al., 2016).

A conjuntivite, por exemplo, é apresentada em aproximadamente 20% dos cães com DAC enquanto sinais gastrointestinais como fezes amolecidas, diarreia e vômito, são reconhecidos em 26% dos cães (FAVROT, 2010). Cadelas podem apresentar ciclos estrais irregulares, taxa de concepção diminuída e incidência elevada de pseudociese (VETSCIENCE, 2014). Otite externa pode estar presente em mais de 50% dos animais atópicos, por vezes como única manifestação clínica presente (SALZO et al., 2016).

É importante reconhecer que outras dermatoses podem reproduzir os mesmos sintomas ou sobrepor-se a DAC, sendo essas dermatoses provocadas por parasitas, como a escabiose e a demodicose, ser provocadas por agentes infecciosos como as piodermites superficiais provocadas por *Staphylococcus* spp., dermatites provocadas por *Malassezia*, spp., ou ter outra origem alérgica (OLIVRY et al., 2010).

A infecção bacteriana recidivante secundária pode ser observada em 40 a 60% dos animais afetados e ocorre devido a ruptura da barreira cutânea natural, autotraumatismo, descamação excessiva, o que acaba facilitando a colonização bacteriana e o crescimento bacteriano intenso (SALZO et al., 2016).

4. EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico diferencial é longo, considerando-se a ampla variação de sinais presentes e as complicações secundárias que podem ocorrer (BARBOSA, 2015). Informações sobre a história do cão acometido devem ser obtidos com cuidado. Questões importantes como a idade de início, raça, predisposição familiar, sazonalidade, presença de prurido com ou sem alterações cutâneas no início e eficácia de tratamento realizado anteriormente, devem ser feitas antes mesmo de qualquer exame físico (FAVROT, 2009). Testes diagnósticos como hemograma, bioquímica sérica, histopatológico de biópsia cutânea e avaliação hormonal são de valor limitado para a DA (SALZO et al., 2016).

A mensuração do prurido é de grande importância para o diagnóstico da DAC, sendo sua obtenção feita através de uma escala numérica, que varia de 0 a 5 ou de 0 a 10, na qual 0 é um animal que não se coça mais do que o normal

e 5 ou 10, como o prurido mais intenso; de uma escala descritiva abordando a severidade do prurido, na qual os parâmetros usados são (MARTINS, 2011):

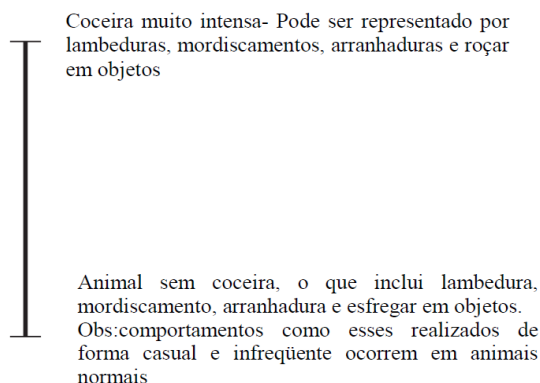
- Um animal que não se coça mais do que o normal;
- Prurido discreto;
- Prurido moderado;
- Prurido severo; ou
- Prurido extremamente severo;

De uma escala que avalia o comportamento do animal, na qual se enquadram os seguintes comportamentos (MARTINS, 2011):

- Cão normal - não se coça mais do que antes da doença existir;
- Episódios ocasionais de coceira - aumento discreto na coceira comparado a antes do início da doença;
- Episódios de coceira mais frequentes quando o cão está acordado - não se coça quando está dormindo, comendo, brincando, se exercitando ou quando em outras atividades normais;
- Episódios regulares de coceira ocorrem quando o cão está acordado - a coceira pode ocorrer à noite, porém o cão não deixa de realizar atividades como comer, brincar entre outras atividades;
- Episódios prolongados de coceira ocorrem quando o cão está acordado - a coceira pode ocorrer à noite e também quando o cão está realizando atividades como comer, brincar e se exercitando;
- Coceira constante - a coceira ocorre durante todo o dia, até mesmo durante atividades, como comer e brincar e inclusive pode ser observado durante a consulta.

E por último pode ser realizada através de escalas visuais (MARTINS, 2011), (Figura 7):

Marcar na linha abaixo, o ponto que representa a intensidade com o que o seu cão se coça



Fonte: Adaptado de HILL *et al*, 2007

Figura 7. Escala visual para intensidade do prurido. Fonte: MARTINS, 2011.

A forma da avaliação utilizando a avaliação visual do prurido pelo proprietário (VAS), consiste na observação e pontuação do tutor em relação ao seu animal, assim o valor é pontuado em centímetro, sendo que as avaliações variam de 0 a 10 (CARVALHO *et al.*, 2019).

Baseado nas dificuldades encontradas para avaliar o prurido nas escalas tradicionais, um estudo realizado por Rybnicek *et al.*, (2009), propôs o desenvolvimento de uma escala visual modificada, na qual é indicado ao longo da escala, os níveis de intensidade, frequência e diversas alterações comportamentais que podem ser exibidas pelos cães (MARTINS, 2011), (Figura 8).

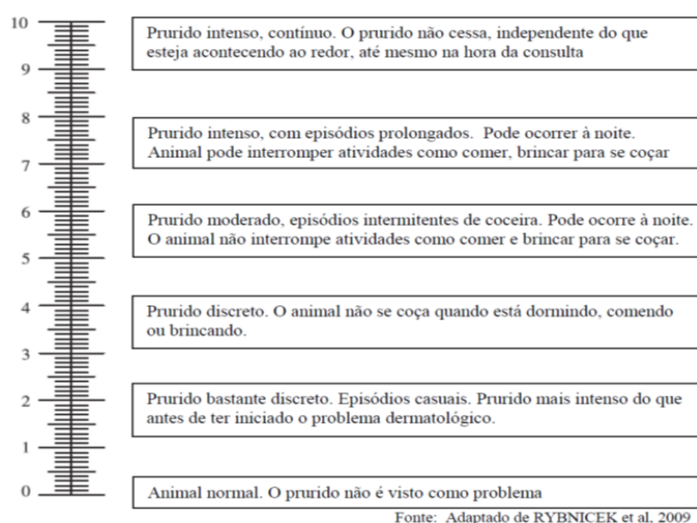


Figura 8. Escala visual para mensuração de prurido modificada. Fonte: MARTINS, 2011.

Outra ferramenta importante para auxiliar no diagnóstico da DAC é o CADESI (Índice de Extensão e Gravidade da Dermatite Atópica Canina) que nada mais é, que um método de identificação e mapeamento das lesões cutâneas, compondo categorias de gravidade (GONÇALVES, 2016).

Sua primeira versão foi criada em 1997, com o objetivo de avaliar eritema, escoriações e liquenificação em 23 áreas corporais diferentes, em uma escala que vai de 0 a 3, onde 0 é nenhuma e 3 é grave. Houve mais tarde, um aumento no número de áreas corporais avaliadas nas versões 2 e 3 do CADESI (40 e 62, respectivamente), revisado pelo ICADA (Comitê Internacional de Doenças Alérgicas de Animais). Porém devido ao grande número de locais e lesões avaliadas que tornava o CADESI - 3 complicado e demorado, Olivry et al., (2014), projetaram uma versão mais curta do CADESI – 3, o CADESI – 4, com o intuito de tornar o teste mais rápido, além da escala ser aprovada pelo voto da maioria dos Membros da ICADA. Contudo, se torna necessário um treinamento para o uso dessa escala usando a lesão fornecida, e que seja realizado em pacientes antes do início do exame clínico. Esta versão atualizada exibe validade e confiabilidade adequadas, além de ter muito menos locais do corpo para avaliar do que a escala anterior (OLIVRY et al., 2014).

Um trabalho publicado em 2015 por Hensel et al., (2015), fornece algumas diretrizes com uma visão geral do diagnóstico de DAC, envolvendo três abordagens distintas, porém que se complementam, sendo eles: a exclusão de outras doenças de pele que podem se assemelhar a DA; a interpretação detalhada do histórico e dos sinais clínicos, sendo de grande valor a utilização de uma ferramenta para ajudar na interpretação desses achados, que é a aplicação dos critérios de Favrot; e uma avaliação da reatividade cutânea através de testes intradérmicos (IDT) ou sorologia específica para alérgenos IgE (ASIS).

Um dado importante e muitas vezes ignorado pelo clínico é que, aproximadamente 75% dos cães com dermatite atópica apresentam DAPE concomitante e podem também apresentar hipersensibilidade alimentar (BARBOSA, 2015). Além de pulgas, outros ectoparasitos podem estar associados a prurido como por exemplo, os que causam a escabiose (Figura 9), queiletielose, pediculose, trombiculose, otocaríase ou a demodicose, sendo muito importante excluir essas possibilidades, com o uso de acaricidas e inseticidas tópicos ou sistêmicos disponíveis no mercado. Vários métodos de

amostragem, como raspado de pele, escovação de pelos, arrancamento de pelos e a impressão em fita de acetato, podem ser usadas para coletar amostras (HENSEL et al., 2015).

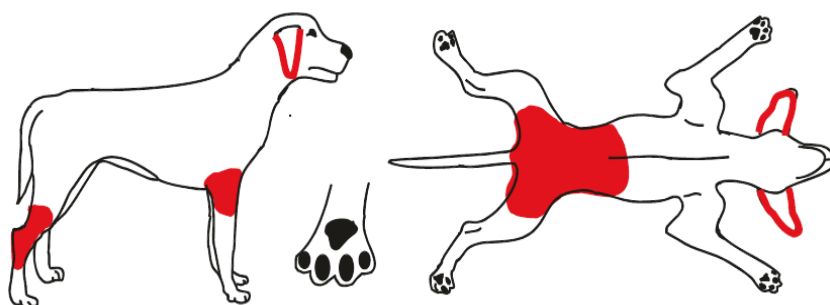


Figura 9. Distribuição de lesões de pele e prurido associados à sarna sarcóptica. Fonte: HENSEL et al., 2015.

É importante também considerar a possibilidade de infecção por estafilococos e o crescimento excessivo de *Malassezia pachydermatis*. Infecções bacterianas da pele causadas por *Staphylococcus pseudintermedius* são comuns em cães com DA. Lesões típicas de piodermite superficial, como pápulas, pústulas, erupções cutâneas e epidérmicas, são indicativos, no entanto, o diagnóstico deve ser confirmado através do exame de citológico, ou impressões em fita de acetato. Já o diagnóstico mais eficaz para a identificação de *Malassezia* é a citologia da pele de áreas como dobras cutâneas, áreas com liquenificação e com seborreia oleosa, sendo também importante correlacioná-los aos achados clínicos e confirmados por resposta positiva à terapia antifúngica (HENSEL et al., 2015), (Figura 10).

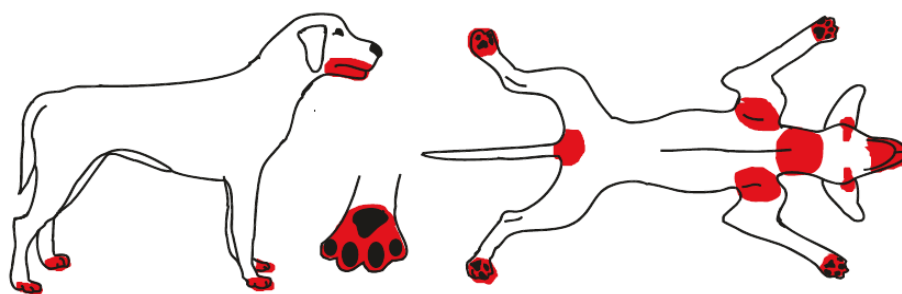


Figura 10. Distribuição das lesões de pele e prurido associados à dermatite por *Malassezia*.
Fonte: HENSEL et al., 2015.

Dependendo da apresentação clínica e da idade do cão afetado, alguns outros diferenciais, como a dermatofitose e linfoma cutâneo, devem ser descartados adequadamente (FAVROT, 2009). As endocrinopatias como hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo e hiperestrogenismo, são importantes diferenciais para qualquer paciente portador de dermatopatia e devem ser incluídas durante o processo de exclusão (VETSCIENCE, 2014).

Deve-se considerar o papel da reação cutânea adversa aos alimentos (CAFR), (Figura 11). O prurido relacionado à alimentação pode ser causado por dois mecanismos, uma reação mediada não imunológica conhecida como intolerância alimentar, e uma reação imunomediada que inclui a hipersensibilidade mediada por IgE, ou alergia alimentar. Para alergia ser descartada, deve-se realizar uma dieta rigorosa de eliminação, com ingredientes que o cão nunca esteve exposto antes, sendo exclusiva, e por um período mínimo de 8 semanas, a fim de se alcançar a remissão clínica completa. O envolvimento da dieta é confirmado se houver uma recidiva da doença quando a dieta original for reintroduzida. Se um cão não está respondendo a uma dieta de eliminação comercial, uma segunda tentativa com uma dieta caseira deve ser realizada (HENSEL et al. 2015).

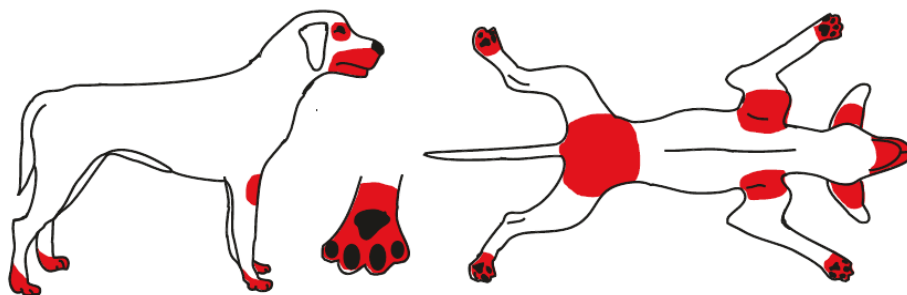


Figura 11. Distribuição das lesões clínicas e prurido associados à DAC e alergia alimentar.

Fonte: HENSEL et al., 2015.

Também podemos contar com uma ferramenta que auxilia na interpretação dos achados clínicos em um cão com quadro pruriginoso, que são os critérios de Favrot (OLIVRY, 2015). Trata-se de uma espécie de lista de verificação, recomendada pela *International Task Force on Canine Atopic Dermatitis*, validada baseado na análise de dados de um grande número de cães (1096) que incluiu 15 países diferentes em todo o mundo, tendo 85% de sensibilidade e 79% de especificidade para o diagnóstico de DA em cães que apresentam pelo menos cinco dos critérios clínicos (MEDEIROS, 2017).

No entanto, vale ressaltar que esses critérios não devem substituir um exame clínico adequado e devem ser usados como um exame complementar, utilizados após a exclusão de presença de ectoparasitas, doenças bacterianas e fúngicas e além disso, a dieta de eliminação deve ser realizada para determinar se alérgenos alimentares desempenham um papel importante ou não no desenvolvimento da DAC (BARBOSA, 2015).

Existem ainda dentro dos critérios de Favrot, dois conjuntos de critérios, que produzem níveis variáveis de sensibilidade e especificidade, sendo que o uso de um conjunto de critérios que produza alta especificidade, pode excluir alguns cães pruriginosos que sofram de DAC; e o uso de um conjunto que produza maior sensibilidade é mais provável de captar casos de DAC, porém permite que alguns cães com outras condições sejam classificados como atópicos quando na verdade não são (HENSEL et al., 2015), (Figura 12).

	Use	Reliability
Set 1:	• Use for clinical studies and adapt required criteria based on the goal of the study.	• 5 criteria:
1. Age at onset <3 years	• If higher specificity is required, 6 criteria should be fulfilled (e.g., drug trials with potential side effects)	Sens. 85.4 %
2. Mostly indoor	• If higher sensitivity is required, 5 criteria should be fulfilled (e.g., epidemiological studies)	Spec. 79.1 %
3. Corticosteroid-responsive pruritus		
4. Chronic or recurrent yeast infections		• 6 criteria:
5. Affected front feet		Sens. 58.2 %
6. Affected ear pinnae		Spec. 88.5 %
7. Non-affected ear margins		
8. Non-affected dorso-lumbar area		
Set 2:	• Use to evaluate the probability of the diagnosis of canine AD	• 5 criteria:
1. Age at onset < 3 years	• 5 criteria should be fulfilled	Sens. 77.2 %
2. Mostly indoor	• Do not use alone for diagnosis of canine AD, and rule out resembling diseases	Spec. 83 %
3. "Alesional" pruritus at onset		• 6 criteria:
4. Affected front feet		Sens. 42 %
5. Affected ear pinnae		Spec. 93.7 %
6. Non-affected ear margins		
7. Non-affected dorso-lumber area		

Figura 12. Critérios de Favrot. Fonte: HENSEL et al., 2015.

E como última abordagem integrante das diretrizes para diagnóstico da DAC, podemos citar o teste intradérmico (IDT), e a sorologia específica para alérgenos IgE (ASIS), que servem para identificar a hipersensibilidade a alérgenos ambientais em cães com DA, não sendo indicados como testes de triagem e sim, para confirmar o diagnóstico de DAC, identificar os alérgenos e direcionar a imunoterapia específica para alérgenos (OLIVRY et al., 2010)

O animal é inicialmente sedado e posicionado em decúbito lateral. O veterinário marca uma série de pontos de injeção, utilizando uma caneta em uma área da pele sem pelos ou tricotomizada. Uma pequena quantidade de cada alérgeno é injetada, via intradérmica, e a reação examinada sob a luz após 20 minutos (COLIN, 2010). Um controle positivo da histamina e um controle negativo com soro fisiológico são sempre incluídos (PATEL; FORSYTHE, 2010). Interpõe-se aos pontos uma graduação de "1" a "4", de acordo com o grau de eritema e diâmetro da pápula formada, comparando-os com os controles positivo ("4") e negativo ("1"), (SALZO et al., 2016). Se o animal está sensibilizado a um determinado alérgeno, uma elevação cutânea irá aparecer no local da injeção correspondente (Figura 13). O veterinário também poderá ver o animal novamente dois dias depois, para verificar reações tardias.

Usando a sorologia, é possível identificar os tipos de anticorpos IgE associados à alergia, através do uso da tecnologia de receptores Fc de alta afinidade, ou anticorpos monoclonais ou policlonais, onde o receptor Fc encontrado na superfície dos mastócitos, liga-se especificamente à IgE com alta afinidade. É importante que no teste intradérmico e na sorologia seja contemplado o tempo de retirada de medicações que o animal esteja recebendo, a fim de se evitar resultados falso-negativos (PATEL; FORSYTHE, 2010). A sorologia é um teste superior em comparação com outros testes alérgicos devido a reação de ELISA, que é mensurada por aparelhos calibrados e direcionados apenas para este fim, garantindo sensibilidade e especificidade superiores a 93% (VETSCIENCE, 2014).



Figura 13. Teste intradérmico em um cão com DA. O controle positivo (histamina), está no canto superior esquerdo da área de teste. Este cão foi positivo para pólen de grama. Fonte: NUTTALL; URI; HALLIWELL, 2013.

Quando a DAC é diagnosticada, o teste pode ser usado em combinação com o histórico e sinais clínicos na identificação e escolha de quais alérgenos devem ser selecionados para imunoterapia com alérgenos. Sendo assim, a sorologia específica para alérgenos IgE e o teste intradérmico são igualmente úteis (GEDON; MUELLER, 2018).

Alguns autores recomendam ainda, a utilização da “Regra dos 5 efes”, com o intuito de buscar evidências de lesões, sendo realizada durante a

anamnese, inspecionando à distância o animal na procura de alterações de cor e de espessura nas áreas flexurais (*flexure*), de fricção (*friction*), de pregas ou dobras (*fold*), em face (*face*), e em patas (*feet*) (SALZO et al., 2016).

Existe ainda os critérios primários (maiores) ou secundários (menores), criado pelo dermatólogo holandês Willemse, em 1986, devendo ser evidenciados no mínimo três dos primários e três dos secundários, contudo, mais tarde esses critérios foram reduzidos a cinco características, proposto pelo dermatólogo francês Prélaid, enfatizando-se que ao se achar três critérios, se estabelece o diagnóstico etiológico da doença (SALZO et al., 2016), (Figura 14).

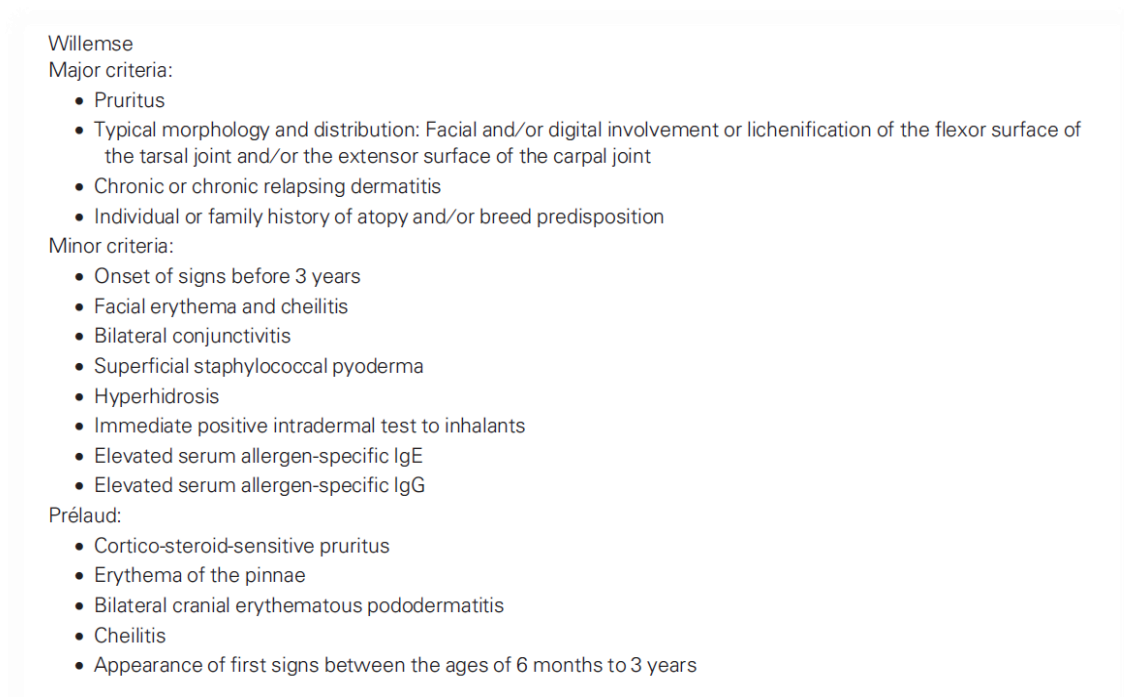


Figura 14. Critérios propostos por Willemse e Prélaid. Fonte: Favrot et al., 2010.

É importante ressaltar que o uso de qualquer uma dessas abordagens isoladamente pode resultar em erros de diagnóstico (HENSEL et al., 2015). O diagnóstico e a terapia da DAC requerem paciência, tempo e esforço, sendo que uma investigação diagnóstica apropriada garantirá o diagnóstico correto da doença e sucesso na remissão dos sinais clínicos, porém é importante explicar ao proprietário que uma alergia é uma doença que perdura ao longo da vida e, portanto, geralmente requer também um gerenciamento ao longo da vida (GEDON; MUELLER, 2018).

A Força-Tarefa para Dermatite Atópica Canina do American College of Veterinary Dermatology, publicou em 2015, uma atualização sobre as características clínicas e histológicas da DAC canina. A descrição histopatológica da reação cutânea de fase tardia após a administração epicutânea ou intradérmica de injeção de alérgeno ou anticorpo anti-IgE canino foi de um padrão inflamatório que consiste em dermatite mononuclear perivascular superficial a intersticial com neutrófilos e eosinófilos, degranulação de mastócitos e eosinófilos após o desafio com alérgenos, hiperplasia epidérmica irregular com exocitose linfocítica e eosinofílica, resultando em formação ocasional de micro abscessos eosinofílicos e infiltração da pele lesional com células dendríticas epidérmicas e dérmicas (BIZIKOVA et al., 2015). Presença de neutrófilos ou de plasmócitos sugerem infecção secundária (HNILICA, 2012).

5. TRATAMENTO

É importante que após o diagnóstico confirmatório de DAC, o Médico Veterinário explique aos proprietários, todas as formas possíveis de tratamento, os custos, os cuidados, os índices de sucesso e os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos. Podemos destacar, dentre as possíveis formas de tratamento a redução da carga alérgênica, minimização do prurido com terapia tópica e sistêmica e a imunoterapia (SALZO et al., 2016). Uma combinação de tratamentos é a maneira mais eficaz de administrar a doença, mais do que depender somente da imunoterapia (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Complicações secundárias como infecções bacterianas por *Staphylococcus* e/ou *Malassezia*, ou otite externa, devem ser tratados, bem como qualquer tipo de alergia alimentar associada, além da diminuição da exposição a alérgenos ambientais. Alguns cuidados são importantes, a fim de se evitar a exposição aos ácaros de poeira e à poeira doméstica, como aspirar sempre os locais onde o cão atópico vive, fazer uso de acaricidas à base de benzoato de benzila ou metopreno no piso, lavar cobertores, panos de forração de camas, casinhas, além de fazer um controle rigoroso de pulgas e carrapatos (SALZO et al., 2016). Antibióticos também podem ser úteis nos casos em que há

crescimento bacteriano, com ou sem hipersensibilidade ao organismo envolvido (JASMIN, 2011).

Visando o tratamento das crises agudas de DAC deve-se buscar a eliminação da causa das crises, através de banhos com xampus, e o controle do prurido e das lesões de pele através do uso de glicocorticoides tópicos e/ou orais ou o uso de oclacitinib. Para DAC crônica, além da identificação da causa base e dos fatores que levam as crises, deve-se garantir a adequada higiene e cuidado com o revestimento da pele, incluindo-se aqui banhos mais frequentes e o aumento da ingestão de ácidos graxos essenciais. Os medicamentos atualmente mais eficazes na redução de prurido crônico e lesões cutâneas são os glicocorticoides tópicos e orais, ciclosporina, oclacitinib oral e, quando disponível, interferons recombinantes injetáveis. Imunoterapia específica para alérgenos e aplicações tópicas de glicocorticoides são as únicas intervenções suscetíveis de prevenir ou retardar a recorrência de crises de DAC (OLIVRY et al., 2015).

5.1 GLICOCORTICOIDES DE ADMINISTRAÇÃO ORAL OU TÓPICA

Os glicocorticoides são eficientes para o alívio do prurido, sendo necessários no estágio inicial do tratamento, todavia, é importante que sejam administrados com cautela, até que todas as infecções secundárias tenham sido tratadas (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Prednisolona oral, prednisona ou metilprednisolona, administradas de 0,5 a 1,0 mg/kg por dia, em uma ou dividida em duas doses, provavelmente melhorarão os sinais clínicos de cães com DA grave ou extensa. Os efeitos adversos dos glicocorticoides orais são normalmente proporcionais à potência do medicamento, dosagem e duração da administração, sendo que o tratamento das crises agudas com glicocorticoides injetáveis de ação prolongada não é recomendado (OLIVRY et al., 2015). Após o período de indução de cerca de 10 dias, deve-se iniciar a administração do medicamento em dias alternados (SALZO et al., 2016).

Existem evidências que apoiam a eficácia dos glicocorticoides tópicos para tratamento da DAC, porém o risco de atrofia cutânea induzida faz com que sua aplicação seja intermitente, feita após uma fase de indução de aplicação

diária e a duração e frequência do tratamento sejam adaptados a cada paciente, devendo ser continuada até uma completa remissão dos sinais clínicos (OLIVRY et al., 2015). Devido ao aumento do risco de infecção do trato urinário, cães tratados com glicocorticoides orais a longo prazo devem ser monitorados periodicamente com análises e culturas de urina (OLIVRY et al., 2015). Outros efeitos incluem poliúria, polidipsia, polifagia e piodermite recorrente (PATEL; FORSYTHE, 2010).

5.2 CICLOSPORINA

É uma droga imunomoduladora que inibe a ativação das células T, e consequentemente, a cascata de eventos imunológicos que induzem a doença, sendo uma droga útil no tratamento da DAC, controlando o prurido durante a fase de indução da imunoterapia (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Em um estudo realizado por Neto et al., (2017), que avaliou a eficácia da ciclosporina no controle do prurido e das lesões associadas à DAC, no qual selecionaram-se 24 cães com diagnóstico de DAC baseados nos critérios de Favrot et al. (2010), divididos em dois grupos de 12 cães, no qual o Grupo 1, recebeu ciclosporina (5mg/kg, VO, SID), e o Grupo 2, foi tratado com prednisona (0,5mg/kg, VO, SID) em doses decrescentes, ambos por 60 dias. A eficácia da ciclosporina foi similar, no controle lesional, ao grupo que recebeu prednisona no dia 30 e no dia 60 do tratamento, em relação ao dia zero. Apesar da ciclosporina ter sido menos eficaz no controle do prurido, este se manteve em níveis aceitáveis.

A ciclosporina pode ser combinada com prednisolona oral durante as primeiras 3 semanas para melhora dos sinais clínicos de forma mais rápida (OLIVRY et al., 2015). A ciclosporina oral deve ser administrada a 5 mg/kg, uma vez ao dia até controle satisfatório dos sinais clínicos, que normalmente levam de 4 a 6 semanas, contudo, posteriormente, a dose necessária para manter a remissão dos sinais, deve ser diminuída gradativamente, tanto na quantidade da dose como na quantidade dos dias de tratamento (OLIVRY et al., 2015). Aqui é importante ressaltar que pode haver uma potencialização da imunossupressão pela ação combinada dos dois, por isso a associação é válida, mas deve ser realizada sempre em períodos curtos.

É importante salientar que a ciclosporina quando administrada com alimentos tem sua absorção ligeiramente retardada, porém têm-se o risco de o jejum favorecer a irritabilidade da mucosa gástrica, ocasionando crises eméticas (NETO et al., 2017). Como outras reações adversas, podemos destacar a hiperplasia gengival, claudicação, aumento do crescimento dos pelos e papilomatose (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Num ensaio clínico randomizado, a ciclosporina administrada em 5 mg/kg, VO, SID, durante quatro semanas, concomitantemente com prednisolona a 1 mg/kg, SID, durante sete dias seguidos, e depois em dias alternados, levou a uma melhora mais rápida das lesões de pele e escore de prurido do que quando a ciclosporina foi administrada sozinha (OLIVRY et al., 2015). Isso pode ser devido ao fato da ciclosporina realizar um efeito satisfatório em média, a partir de 21 a 30 dias de uso contínuo, e por essa associação ser relevante, visto que a metabolização da ciclosporina é realizada pelo citocromo P-450, e os corticoides inibem a ação do citocromo P-450 hepático, causando a diminuição da depuração da ciclosporina, aumentando assim, os níveis séricos da ciclosporina (NETO et al., 2015).

Nos animais em que os resultados do tratamento com a ciclosporina são favoráveis, após a administração SID, pode-se tentar a terapia em dias alternados ou com intervalos maiores (SALZO et al., 2016). A administração associada ao cetoconazol pode diminuir a dose de ciclosporina em até 75%, diminuindo conseqüentemente o custo do tratamento, contudo, não podemos esquecer dos efeitos hepatotóxicos do cetoconazol (SALZO et al., 2016).

5.3 TACROLIMUS

O tacrolimus é um macrolídeo imunomodulador sintetizado pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis* (MADDISON; PAGE; CHURCH, 2010). É um inibidor da calcineurina, atuando como um antiinflamatório, por meio da inibição da produção de citocinas e da diminuição da atividade de linfócitos T, possuindo um efeito similar ou até mais potente do que a ciclosporina, contudo, seu uso é apenas tópico (SALZO et al., 2016). É usado para diminuir o eritema e prurido em áreas delimitadas, porém não tem o mesmo efeito atrófico sobre a pele que os glicocorticoides (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Em medicina veterinária é aplicado como pomada a 0,1% inicialmente duas vezes ao dia, uso tópico e então pode ser diminuída depois da remissão da doença para uma vez por dia ou cada dois dias (MADDISON; PAGE; CHURCH, 2010).

Devido ao seu alto custo, o tacrolimus não oferece maiores benefícios quando comparado aos glicocorticoides tópicos, exceto em cães atópicos nos quais a atrofia da pele é visível (OLIVRY et al., 2015). Tem início lento, sendo, portanto, inadequado para gerar bons resultados em casos de DA aguda (OLIVRY et al., 2015).

5.4. ANTI-HISTAMÍNICOS

Medicações anti-histamínicas têm pouca eficácia contra o prurido, quando administrados sozinhos ou em combinação com outras medicações, mas seu efeito parece ser variável entre indivíduos. Inibe os efeitos fisiológicos da histamina, bloqueando seus receptores, e interferindo na liberação de mediadores inflamatórios. Para uma boa eficácia, deve ser usada de forma preventiva, ou seja, antes que ocorra um surto, e não durante ou depois dele, e devem ser também, preferencialmente, administrados de forma contínua diariamente (OLIVRY et al., 2015).

O principal agente recomendado é a hidroxizina, porém, outras opções também demonstram eficácia variada (JASMIN, 2011). O cloridrato de hidroxizina pode ser administrado em cães na dose de 2 mg/kg, BID ou TID; e a cetirizina na dose de 10 mg, SID, para cães até 15 kg e 10 mg, BID, para animais com peso superior a 15 kg (SALZO et al., 2016). Podem ainda causar sonolência, anorexia, vômito, diarreia e, até mesmo, aumento do prurido, devendo ser utilizado com cuidado em pacientes com arritmias cardíacas (WERNER et al., 2015). Estes agentes podem ser usados ainda, sozinhos ou em conjunto com glicocorticoides ou ácidos graxos essenciais para um efeito sinérgico (FONSECA, 2018).

5.5 IMUNOTERAPIA ALÉRGICO ESPECÍFICA

Tem por objetivo dessensibilizar o animal, modulando a resposta alérgica contra os alérgenos específicos, aumentando a capacidade do paciente em tolerar os alérgenos ambientais sem sinais clínicos, sendo, portanto, um tratamento biológico tipicamente usado para pacientes atópicos, a fim de amenizar os sintomas da doença quando há exposição ao alérgeno (VETSCIENCE, 2014).

É indicada para fins de evitar ou diminuir a quantidade de corticosteroides necessários para controlar os sinais clínicos, quando os mesmos duram mais de quatro a seis meses por ano ou quando os medicamentos não esteroidais não são eficazes. Também reduz o prurido em 60 a 80% dos cães, porém sua resposta costuma ser lenta, sendo necessário de 3 a 6 meses a até um ano, para que se tenha um efeito máximo (WERNER et al., 2015).

A imunoterapia alérgeno específica tem boas a excelentes respostas, cerca de 60-75% dos casos, mesmo que em alguns casos seja necessária terapia medicamentosa adjunta (FONSECA, 2018). Ao se administrar doses crescentes de alérgenos há uma modificação de resposta com consequente aumento de resposta Th1, em cães atópicos nos quais sabe-se que há predomínio da resposta do tipo Th2 (SALZO et al., 2016).

O tratamento se inicia com a fase de indução, realizado com a administração de extratos do alérgeno, anteriormente escolhidos de acordo com o local geográfico e ambiente onde o animal vive e identificados por meio de teste sorológico ou intradérmico. É feita através de aplicação SC, durante algumas semanas. Quando se chega na fase de manutenção, usualmente é injetada uma vez por mês, o que varia conforme as necessidades dos pacientes e as aplicações são realizadas por toda vida do animal (PATEL; FORSYTHE, 2010). Comumente, seu uso é limitado a apenas no máximo dez alérgenos, incluindo o ácaro da poeira doméstica, sendo este último um alérgeno de importante inclusão na imunoterapia, mesmo que a reatividade no teste intradermal seja minimamente positiva (JASMIN, 2011). Reações adversas são raras, porém pode ocorrer em até 5% dos pacientes edema localizado, eritema, dor e prurido no local da injeção. É bem aceito a eficiência desse tratamento, sendo inclusive valioso e seguro para cães atópicos (VETSCIENCE, 2014).

Existe ainda a imunoterapia sublingual (SLIT) específica para alérgenos, que nada mais é, que a administração de extratos de alérgenos na cavidade oral,

ao invés de injeção subcutânea, sendo comumente usada na Europa para doenças alérgicas em humanos (DEBOER; MORRIS, 2014).

Um estudo avaliou a eficácia clínica da SLIT em um grupo de cães oriundos de nove clínicas veterinárias especializadas em dermatologia. Um total de 217 cães com DA, receberam administração duas vezes ao dia de uma formulação SLIT não aquosa de dose escalonada, desenvolvida de acordo com as sensibilidades testadas individualmente, e a resposta de cada paciente classificada após pelo menos 6 meses de SLIT. Dos 124 casos avaliados, 68 cães (55%) tiveram uma resposta de boa, a excelente ao SLIT; 77 cães que não receberam imunoterapia anterior tiveram uma taxa de resposta de 59%; dos 47 cães que falharam na imunoterapia por injeção devido à falta de eficácia, reações adversas ou dificuldades de adesão, 23 cães (49%) tiveram uma resposta boa a excelente ao SLIT, concluindo-se então que o SLIT parece ser um tratamento eficaz para a DAC, inclusive em cães que falharam na imunoterapia por injeção, e também nos que não tiveram imunoterapia anterior, aproximando a resposta tipicamente relatada para a imunoterapia subcutânea (DEBOER; MORRIS, 2014).

5.6 OCLACITINIB

O maleato de oclacitinib, nome comercial Apoquel®, é um inibidor sintético da Janus Quinase (JAK), atuando no tratamento do prurido associado à dermatite alérgica e nas manifestações clínicas de DAC (ZOETIS, 2014).

Tem uma ação rápida e atividade na ligação das citocinas nos receptores JAKs, inclusive na inibição da ligação da IL-31 aos receptores JAKs, reduzindo o prurido, a gravidade da lesão cutânea e a liberação de mais mediadores inflamatórios, inibindo também as IL-2, IL-4, IL-6 e IL-13 (SALZO et al., 2016).

O maleato de oclacitinib inibe a atividade de uma variedade de citocinas pruridogênicas e próinflamatórias, assim como de citocinas envolvidas em alergias e que dependem da atividade das enzimas JAK1 ou JAK3, exercendo pouco efeito nas citocinas envolvidas na hematopoiese e que são dependentes da enzima JAK2, (Figura 15). Possui absorção rápida após administração oral atingindo o pico de concentração plasmática em menos de uma hora (ZOETIS, 2014). Nos cães, o maleato de oclacitinib é metabolizado em múltiplos

metabólitos, e um metabólito oxidativo principal foi identificado no plasma e na urina. No geral, a principal rota de excreção é o metabolismo, com contribuições menores da eliminação renal e biliar (ZOETIS, 2014).

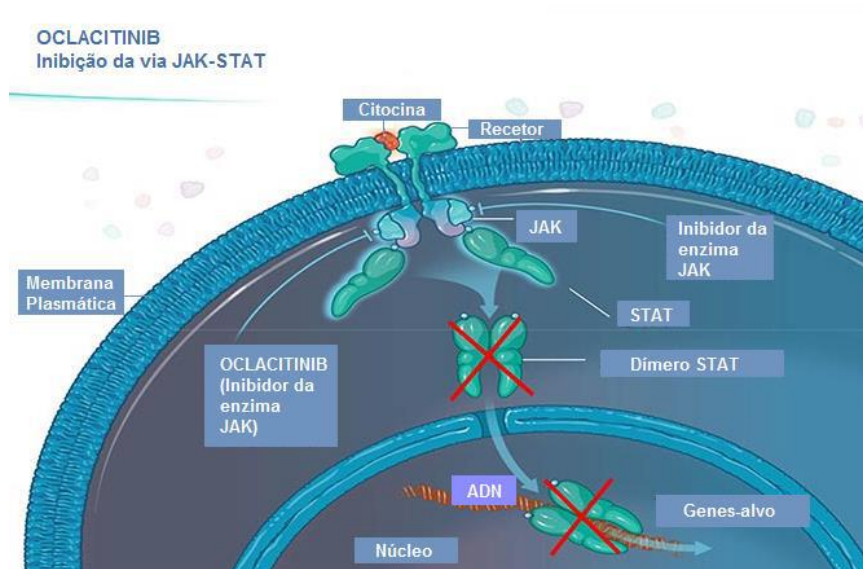


Figura 15. Inibição da via de sinalização JAK-STAT pelo oclacitinib. Fonte: Zoetis, 2014.

Em estudo realizado por Gonzales et al., (2016), no qual se avaliou a eficácia da prednisolona, dexametasona e oclacitinib e comparou a velocidade dos efeitos antipruriginosos do oclacitinib em comparação com os glicocorticoides orais, observou-se que a dexametasona injetável e o oclacitinib oral foram capazes de reduzir o prurido induzido pela IL-31. O oclacitinib demonstrou efeitos antipruriginosos rápidos de 1 a 3 h após a administração; a prednisolona oral reduziu o prurido entre 10 a 12 h pós-dosagem e dexametasona injetável de 1 a 3 h após a injeção. As respostas foram variáveis, possivelmente devido à variabilidade da biodisponibilidade de medicamentos ou respostas pruriginosas no modelo animal, sendo que uma dose oral única de oclacitinib demonstrou um início de ação mais rápido que a prednisolona oral e produziu uma maior supressão do prurido comparado com prednisolona ou dexametasona injetável (GONZALES et al., 2016).

Em outro trabalho realizado por Carvalho et al., (2019), no Rio de Janeiro, no período de julho de 2016 a agosto de 2017, foi avaliado a eficácia do maleato de oclacitinib, no controle do prurido em cães com dermatopatias pruriginosas,

inclusive DAC, com 22 cães, entre machos e fêmeas que apresentavam prurido e diagnóstico de dermatopatias pruriginosas, sendo que entre os 22 cães, 18 apresentavam diagnóstico de DAC. As avaliações foram feitas através da escala visual do prurido, 4h, 24h, 4, 7, 14, 15, 21 e 28 dias após o início do tratamento. O estudo obteve eficácia de 67% após 28 dias, sendo que 15 cães (68,2%) tiveram melhora após 4 h da primeira administração do oclacitinib, 21 animais (95,45%) tiveram melhora após 24 h e 22 animais (100%) tiveram redução em seu grau de prurido em quatro dias de tratamento, mostrando que o oclacitinib é eficaz e rápido, inibindo o estímulo do prurido em todas as dermatopatias estudadas, inclusive na DAC (CARVALHO et al., 2019).

O maleato de oclacitinib pode ser prescrito em 0,4-0,6 mg/kg, VO, BID, por até 14 dias para reduzir rapidamente lesões cutâneas e prurido em cães com DA, bem como o tratamento realizado a curto prazo parece ser seguro. Caso uma completa remissão dos sinais for obtida, deve-se diminuir a dose para manter a remissão de sinais (ZOETIS, 2014). Este medicamento não é aprovado para cães com menos de 12 meses de idade, e a sua administração prolongada, uma vez ao dia parece ser relativamente segura, enquanto a segurança a longo prazo de outros regimes posológicos não é conhecida (OLIVRY et al., 2015).

Esta medicação não deve ser utilizada em cães com infecções severas, uma vez que pode causar imunossupressão, predispondo à ocorrência de infecções, demodicose, e até mesmo exacerbar condições neoplásicas (ZOETIS, 2014). Contudo, a administração a longo prazo do maleato de oclacitinib foi bem tolerada, como demonstrado em estudo realizado por Cosgrove et al., (2015), no qual os sinais adversos relatados com maior frequência foram infecção do trato urinário/cistite, vômito, otite, pioderma e diarreia, que foram resolvidos com nenhum tratamento ou tratamento sintomático e interrupção da administração.

O uso concomitante de imunoterapia específica para alérgenos, xampus emolientes, suplementos de ácidos graxos essenciais ou dietas enriquecidas pode permitir uma redução adicional da dose e/ou frequência de glicocorticoides orais, ciclosporina (e talvez até o maleato de oclacitinib) necessário para manter a remissão de sinais clínicos de DAC (OLIVRY et al., 2015).

5.7 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-IL31 CANINA

A medicação mais recente, de nome comercial Cytoint®, é uma solução injetável que contém a substância ativa lokivetmab (mAb) que é um anticorpo monoclonal canino direcionado especificamente para a IL-31. O mAb é produzido usando células de ovário de hamster chinês (CHO) geneticamente modificadas, tendo como função reconhecer e ligar-se à IL-31, uma proteína que desempenha um papel fundamental no desencadear da DAC. O bloqueio da IL-31 pelo mAb impede que a mesma, se ligue ao seu co-receptor e, assim, inibe a sinalização celular mediada por IL-31, reduzindo o prurido e a inflamação, e proporcionando alívio do prurido e atividade antiinflamatória relacionados à DAC. Num modelo de estudo laboratorial, o mAb demonstrou um início de eficácia para o prurido no primeiro momento, oito horas após a administração. A dose mínima recomendada é de 1 mg/kg, uma vez por mês, SC, e não há limite especificado para a duração do tratamento (*European Medicines Agency – EMA, 2017*).

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Cytoint® (que podem afetar 1 em cada 1000 animais) são reações alérgicas com edema de face e erupção cutânea (*European Medicines Agency – EMA, 2017*).

Um estudo realizado por Silva (2019), no serviço de Dermatologia do HEV-FMV-ULisboa, teve como objetivos a avaliação da eficácia do lokivetmab (Cytoint®), no tratamento da DAC e a avaliação da segurança da sua utilização, sendo feito com 18 animais, sujeitos a duas administrações de lokivetmab, com um intervalo de quatro semanas, e avaliações repetidas do grau de prurido pela escala visual, das lesões cutâneas pelo CADESI-4, da segurança pelos resultados das análises sanguíneas (hemograma, ALT e FA), e pela análise dos efeitos adversos, ao longo de dois meses. Houve uma melhora de 50% tanto do grau de prurido como do CADESI-4, sem alterações com significado clínico no hemograma, ALT e FA. Registraram-se apenas três casos de vômito, sendo um acompanhado de diarreia, que se resolveram sem necessidade de intervenção por parte do médico veterinário, comprovando a eficácia do lokivetmab na DAC (SILVA, 2019).

5.8 SUPLEMENTOS ORAIS

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos, e são bastante utilizados no tratamento das alergopatias, como por exemplo a DA. Estes compostos atuam no controle do prurido e da alopecia, auxiliando na melhora da qualidade do pelame, sendo a dose proposta variando de 40 a 85 mg/EPA/kg (ácido eicosapentaenoico), e 25 a 55 mg/DHA/kg (ácido docosahexaenóico) para cães (BRUNETTO, 2019).

Os ácidos graxos essenciais (AGE), tem ação sinérgica com corticosteroides e anti-histamínicos, restaurando e mantendo a barreira lipídica epidérmica, e conseqüentemente reduzindo a penetração dos alérgenos e dos episódios de infecções microbianas, além de alterar o metabolismo do ácido araquidônico, o que resulta na produção de prostaglandinas e leucotrienos antiinflamatórios (PATEL; FORSYTHE, 2010).

AGE de uso oral, principalmente aqueles ricos em ômega 6, como suplementação ou em dietas enriquecidas, pode influenciar os lipídios superficiais da pele e melhorar o brilho e a qualidade da pelagem, além de também fornecer alguns pequenos benefícios na redução dos sinais clínicos da DAC, porém, esses benefícios não podem ser observados antes de dois meses de suplementação, e muito menos que essa suplementação seja usada como monoterapia para tratamento da DAC. Dietas enriquecidas com AGE fornecem maiores quantidades da substância do que em suplementos orais (OLIVRY et al., 2015).

Já a adição de formulações tópicas contendo AGE no tratamento de cães já alimentados com altos níveis de AGE provavelmente trará pouco resultado, devido ao benefício clínico desse complexo lipídico de forma tópica ser pequeno (OLIVRY et al., 2015). A melhor proporção para administração de ômega 6 e ômega 3 é entre 5:1 e 10:1 (PATEL; FORSYTHE, 2010). Quando o selênio é associado aos AGE, além de melhorar a resposta imunológica, atuando como um elemento imunomodulador pela ação antiinflamatória e antioxidante, ele também previne a peroxidação dos ácidos graxos ômega 3 (BRUNETTO, 2019).

Outro estudo avaliou os efeitos de uma formulação spot-on contendo ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 e 6, (PUFAs) e óleos essenciais no prurido e lesões em cães causadas pela DA. Foram incluídos no estudo 48 cães

de diferentes raças, idades e sexos diagnosticados com DA. Os cães foram tratados com uma formulação spot-on contendo PUFA's e óleos essenciais, uma vez por semana, durante 8 semanas, sendo avaliado tanto antes quanto depois do estudo, a extensão e o índice de gravidade CADESI-03 e o prurido. Houve uma melhora nos escores CADESI-03 e prurido, com melhora de pelo menos 50%, concluindo que é um tratamento seguro e benéfico para melhorar os sinais clínicos da DAC (BLASKOVIC et al., 2013).

5.9 TRATAMENTOS TÓPICOS

Os banhos frequentes são benéficos no tratamento da DAC, atuando no alívio temporário do prurido, na remoção de bactérias, dos fungos e alérgenos da pele e pelagem, bem como, na prevenção da multiplicação bacteriana na pele. Ainda, banhos com formulações adequadas podem ajudar a reestabelecer a função da barreira cutânea, dificultando a penetração de alérgenos e microrganismos através da pele (CUNHA, 2018).

A frequência dos banhos de cães com DA é realizada de acordo com o caso clínico, podendo variar entre um a dois banhos semanais, assim como os tipos de produtos a serem usados no tratamento e dos sintomas dermatológicos, como por exemplo os cães com histórico de infecções bacterianas recorrentes devem ser banhados ao menos uma vez por semana com xampus antissépticos não irritantes, tais como aqueles contendo clorexidina e/ou um antifúngico como por exemplo o miconazol; cães com tendência a produzir descamação secundária podem ser banhados com uma formulação antiseborreica contendo ingredientes como enxofre e ácido salicílico (DEBOER, 2014).

Para um melhor proveito das propriedades e benefícios terapêuticos, os xampus devem ficar em contato com a pele por 10 a 15 minutos, massageando-se a pelagem do cão durante esse período de espera, e após esse tempo o cão deve ser enxaguado abundantemente, o que ajuda a remover as sujidades e debris, além de possibilitar uma adequada hidratação da pele (CUNHA, 2018).

Segundo estudo realizado por Rondelli et al., (2015), no qual verificou-se a resposta clínica de 41 cães diagnosticados com DA, sendo indicada a terapia sistêmica a 36 animais (anti-histamínicos, corticosteroides, ciclosporina ou associações) e a 40 animais a terapia tópica, com uso de xampus e sprays

antissépticos, antifúngicos, adstringentes, esfoliantes, hidratantes e emolientes, antiinflamatórios e corticosteroides, observou-se que houve melhora do quadro clínico na maioria dos cães que receberam a terapia tópica, na forma única ou adjunta à terapia sistêmica, e que ainda, dos componentes hidratantes/emolientes, 100% estavam presentes nos produtos de uso tópico manipulado e em 53,3% dos comercialmente prontos e algum corticosteroide em 13,3% dos produtos comercialmente prontos e em 4% dos manipulados, o que sugere também que a resposta ao tratamento se deve mais à recuperação da hidratação cutânea do que à tentativa de controlar o prurido com soluções tópicas.

Dentre as formulações indicadas para o tratamento da DAC, podemos citar o uso de Clorexidine 2% a 4%, Miconazol 2%, associação de clorexidine 2% e miconazol 2%, peróxido de benzoíla 2,5% a 3%, sulfeto de selênio 1% a 2,5%, associação ácido salicílico 2% e enxofre 2%, hidratantes ou emolientes, ácidos graxos e hidrocortisona 1%. O uso desse último deve ser restrito aos episódios de crises alérgicas, onde se deseja o alívio temporário do prurido, por curtos períodos de tempo, e sempre após descartar a presença de infecções secundárias (CUNHA, 2018).

A eficácia clínica do uso tópico de lipídeos cutâneos complexos no tratamento da DAC tem sido objeto de pesquisa durante os últimos anos (VILLALOBOS; BELTRÁN, 2016). Banhos com xampus contendo em suas formulações, lipídios, açúcares complexos e antissépticos, fitoesfingosina, ou óleo de framboesa, fornecem um efeito modesto sobre lesões na pele e prurido em cães alérgicos (OLIVRY et al., 2015).

O uso dos glicocorticoides tópicos é benéfico para lesões cutâneas localizadas e por curtos períodos, pois a aplicação por um longo período pode causar atrofia cutânea induzida por esteroides, que quase sempre se desenvolve após a aplicação diária a longo prazo do produto nos mesmos locais da pele, portanto, a duração do tratamento com esses produtos deve ser adaptada a cada paciente (OLIVRY et al., 2015). Existe ainda a possibilidade de ocorrer sinais compatíveis com hiperadrenocorticismos iatrogênicos devido ao uso prolongado de glicocorticoides tópicos (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Produtos tópicos eficazes contra os principais fatores patogênicos serão muito úteis, ou seja, são capazes de ajudar a eliminar alérgenos da superfície da

pele, colaborando na restauração da barreira epidérmica e para ajudar a controlar o processo inflamatório e qualquer outra infecção cutânea secundária (JASMIN, 2011). Os xampus são úteis no auxílio e controle da DA, que dependendo do estágio da doença, princípios diferentes podem se fazer necessários. Um xampu com bom poder de limpeza ajudará na remoção de alérgenos e, portanto, limitará a penetração; um xampu contendo fatores imunomoduladores, como monooligossacarídeos, podem proporcionar um efeito calmante, agindo diretamente contra alguns mecanismos imunológicos; um xampu contendo AGE (como ácido linoleico) pode ajudar a restaurar a barreira epidérmica (JASMIN, 2011).

Quando o exame citológico revela proliferação de *Malassezia* spp. e/ou estafilococos, xampus antimicrobianos são muito úteis, podendo também ajudar a prevenir problemas microbianos secundários e o uso de xampus antipruriginosos, como os que contêm aveia coloidal, proporcionam efeitos calmantes na pele; xampus que contenham as ceramidas ajudarão na função de barreira da pele. Um agente ceruminolítico para os ouvidos pode ser útil para a limpeza regular dos condutos, e as formulações tópicas contendo antibióticos, antifúngicos e antiinflamatórios, para as otites associadas, devem ser administradas de acordo com o agente encontrado em citologia (GOTH, 2011).

Triancinolona tópica sob a forma de spray a 0,015%, pode ser usada sobre amplas áreas de superfícies corporais para controlar o prurido com mínimos efeitos colaterais (WERNER et al., 2015).

Atualmente, existe no mercado produtos como shampoo, condicionador e otológico micelar, que combinam ingredientes dermocosméticos, ativando a epiderme para estabilizar a pele sensível, aliviando, confortando, fortalecendo e mantendo a pele saudável. Um ativo importante que deve compor esses produtos é a fitoesfingosina, que é uma molécula precursora da ceramida, que constitui cerca de 50% da porção lipídica da camada córnea, atuando na defesa natural da pele, protegendo-a contra agressões físicas, químicas e biológicas, além de impedir a perda transepitérmica de água (MOSQUETE, 2019). Existem também outras fórmulas contendo óleo de argan, extrato de aveia, manteiga de karité e ceramidas, que auxiliam na limpeza e hidratação da pele sensível (CEVA, 2019).

5.10 RAÇÕES

Os alimentos formulados com fontes de proteínas hidrolisadas apresentam menor risco de resposta alérgica, devido seu processo diminuir o peso molecular das proteínas, e conseqüentemente a liberação de histamina (RODRIGUES JUNIOR et al., 2017).

No mercado brasileiro, existe uma variedade de rações disponíveis, que concomitante ao uso de outras terapias, podem contribuir para amenizar os sinais de pacientes com dermatite atópica induzida por alimentos, com fonte proteica hidrolisada, de forma que o tamanho dos antígenos proteicos são menores e potencialmente menos alergênicos, variando de 8 a 12 kDa (SALZO et al., 2016). Como exemplo podemos citar as rações formuladas com uma combinação de antioxidantes, ovo, fitonutrientes que contêm quercitina, tendo o intuito de reduzir os sinais de alergias ambientais, ajudando também a interromper a resposta alérgica interna e criando uma barreira contra futuros episódios (ROYAL CANIN). Adicionalmente, temos o ômega 3 e antioxidantes como a vitamina E, que ajudam a interromper o ciclo inflamatório e promovem uma pele saudável, e o ômega-6 que ajuda a fortalecer a barreira cutânea (HILL'S® PET NUTRITION BRASIL).

Uma das proteínas usadas para fazer o processo de hidrólise é a proteína de soja, contudo, devido a lectina, a antitripsina e o alto teor de carboidratos, causarem um aumento da fermentação no intestino, levando a flatulência e risco de diarreia, a soja deve passar por uma adaptação (isolamento), antes de ser utilizada na alimentação (RODRIGUES JUNIOR et al., 2017).

Vandresen e Farias (2018), em um estudo, avaliaram a eficácia da ração de soja hidrolisada e da comida caseira com proteína original no controle do prurido crônico em cães com DA, sendo nesse estudo, utilizados 28 cães, com diagnóstico baseado nos critérios de Favrot, separados em dois grupos, um grupo consumindo ração hidrolisada de soja e o outro grupo, comida caseira com fontes de proteína e carboidratos originais, todos avaliados quinzenalmente. A ração hidrolisada de soja se mostrou efetiva para controlar parcialmente os sinais clínicos da dermatite atópica induzida por alimentos, no entanto, não é eficaz para o controle total da doença.

6. CONCLUSÃO

A dermatite atópica canina é considerada uma doença de difícil diagnóstico e tratamento na dermatologia veterinária, levando o tutor do animal a ter muitas das vezes, frustrações que o levam a desacreditar e desistir do tratamento. Portanto se torna extremamente importante que o exame clínico seja realizado de forma direcionada, detalhada, e completa, no intuito de elucidar o problema, e principalmente, dar uma melhor qualidade de vida ao paciente, já que a cura não é possível. Deve-se atentar também ao correto controle das infecções secundárias que afetam, ou que podem afetar o animal, com o uso de uma vasta gama de medicações disponíveis no mercado, afim que o sucesso da terapia medicamentosa seja alcançado.

Como terapia podemos fazer uso de medicações como glicocorticoides orais ou tópicos, anti-histamínicos, ciclosporina, tacrolimus, imunoterapia alérgeno específica, medicações de uso tópico como pomadas, xampus, suplementos como ácidos graxos, rações hipoalergênicas, e das medicações com alta tecnologia como o Apoquel® e o Cytoint®, tendo na literatura, vários estudos que comprovam a eficácia desses dois últimos na diminuição do prurido, com poucas ou nenhuma associação com efeitos colaterais graves.

REFERÊNCIAS

Agência Europeia do Medicamento (EMA). Summary of product characteristics - Cytopoint®. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cytopoint-eparproduct-information_en.pdf. Acesso em: 14/10/2019.

Agência Europeia do Medicamento (EMA) 2017. Assessment report as adopted by the CVMP with all information of a commercially confidential nature deleted - Cytopoint®. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/epar-public-assessment-report_en.pdf. Acesso em: 14/10/2019.

Agência Europeia do Medicamento (EMA) 2017. Resumo do EPAR destinado ao público - Cytopoint®. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/epar-summary-public_pt.pdf. Acesso em: 14/10/2019.

ALVES, B. H., VIANA, J. A., LEIRA, M. H., RODRIGUES, N. P. A., PRISTO, A. L. P., MAIA, L. S., SILVA, S. M. V., MARINHO, K. A. O., PEREIRA, M. B., BERTOLDO, J. B. Dermatite atópica canina: Estudo de caso. PUBVET, v.12, n.8, a154, p.1-6, 2018.

Apoquel: US Technical Monograph. Disponível em: <https://www.zoetisus.com/products/dogs/apoquel/pdf/apoqueltechnicalmonograph.pdf>. Acesso em 26/10/2019.

BARBOSA, L. C. Análise imunohistoquímica da proteína interleucina 31 e filagrina e sua relação com o grau de prurido e restauração da barreira cutânea, antes e após uso de solução repositora de lipídios na epiderme de cães com dermatite atópica. Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2015.

BIZIKOVA, P., SANTORO, D., MARSELLA, R., NUTTALL, T., EISENSCHENK, M. N. C., PUCHEU-HASTON, C. M. Review: Clinical and histological

manifestations of canine atopic dermatites. *Veterinary Dermatology*, n. 26(2), p. 79-e24, 2015.

BIZIKOVA, P., HASTON, C. M. P., EISENSCHENK, M. N. C., MARSELLA, R., NUTTALL, T., SANTORO, D. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatites. *Veterinary Dermatology*, n. 26(2), p. 95-e26, 2015.

BLASKOVIC, M., ROSENKRANTZ, W., NEUBER, A., LOUIS, C. S., MUELLER, R. S. The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatites. *The Veterinary Journal* n. 199, p. 39–43, 2014.

BRUNETTO, M. A. Usos clínicos dos ácidos graxos Ômega-3. *Informativo Técnico Vetril Especialidades em Foco*, n.02, p. 04-06, 2019.

CARR, M. N., TORRES, S. M. F., KOCH, S. N., REITER, L. V. Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, n. 20, p. 105–110, 2009.

CARVALHO, F. C. G., MASSESSINE, T. R., MACHADO, M. A., LOPES, N. L., MASCARENHAS, M. B., FERNANDES, J. I. Oclacitinib no controle do prurido em pacientes atópicos e outras dermatopatias caninas: Relato de 22 casos. *PUBVET* v.13, n.4, a. 30, p.1-8, 2019.

Ceva®. Produto Douxo calm shampoo e spray microemulsão. Disponível em: <https://www.ceva.com.br/Produtos/Lista-de-Produtos/Douxo-Calm-Shampoo>. Acesso em 26/10/2019.

CHERMPRAPAIA, S., BROERE, F., GOORISD, G., SCHLOTTERC, Y. M., RUTTEN, V. P. M. G., BOUWSTRAD, A. J. Altered lipid properties of the stratum corneum in Canine Atopic Dermatitis. *BBA – Biomembranes*, n.1860, p. 526–533, 2012.

COLIN, M. Dermatite Atópica Canina. Revista Focus Auxiliar, tradução da Focus Nurse “Canine atopic dermatitis”. Royal Canin, p. 4-26, 2010.

COSGROVE, S. B., WREN, J. A., CLEAVER, D. M., MARTIN, D., WALSH, K. F., HARFST, J. A., FOLLIS, S. L., KING, V. L., BOUCHER, J. F., STEGEMANN, M. R. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatites. *Veterinary Dermatology*, 24: 479–e114, 2013.

COSGROVE, S. B., CLEAVER, D. M., KING, V. L., GILMER, A. R., DANIELS, A. E., WREN, J., STEGEMANN, M. R. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Veterinary Dermatology*, n. 26, p. 171–e35, 2015.

COSTA, G. V. R. Uso do oclacitinib no tratamento da dermatite atópica canina. Trabalho de conclusão de curso. Faculdade de agronomia e medicina veterinária, Universidade de Brasília, 2017.

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

DEBOER, D. J. Guidelines for symptomatic medical treatment of canine atopic dermatites. In: NOLI, C., FOSTER, N. A., ROSENKRANTZ (org). *Veterinary Allergy*. 1ª ed., Wiley-Blackwell, 2014.

DEBOER, D. J., MORRIS, M. Multicentre Open Trial Demonstrates Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Canine Atopic Dermatitis. *Vetscience Magazine*, n.02, 2014.

DIOGO, J. E., LIMA, S. R., GASPARETTO, N. D., ALMEIDA, A. B. P. F., PESCADOR, C. A., SOUSA, V. R. F. Estudo retrospectivo de biópsias de pele: um comparativo da dermatite atópica canina com as demais dermatoses. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.8, n.4, p.286-289, 2014.

DOERR, K. Dermatite por *Malassezia* e otite em cães. *Veterinary Focus*, vol. 25, n.2, p. 19-20, Jun - 2015.

EYERICH, K., NOVAK, N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. n.68, p. 974–982, 2013.

FARIAS, M. R. Dermatite atópica canina: da fisiopatologia ao tratamento. *Revista Clínica Veterinária* n. 69, ano XII, 2007.

FAVROT, C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatites. *Clinic for Small Animal Internal Medicine, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, EJCAP*, vol. 19, 2009.

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*, n. 21, p. 23–31, 2010.

FAVROT, C. Clinical signs of canine atopic dermatitis. In: NOLI, C., FOSTER, N. A., ROSENKRANTZ (org). *Veterinary Allergy*. 1ª ed., Wiley-Blackwell, 2014.

FONSECA, L. N. O uso do oclacitinib no tratamento de dermatite atópica canina: revisão de literatura. Trabalho de conclusão de curso, Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

GASPARETTO, N. D., TREVISAN, Y. P. A., ALMEIDA, N. B., NEVES, R. C. S. M., ALMEIDA, A. B. P. F., DUTRA, V. D., COLODEL, E. M., SOUSA, V. R. F. Prevalência das doenças de pele não neoplásicas em cães no município de Cuiabá, Mato Grosso. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, n. 33(3), p. 359-362, 2013.

GEDON, N. K. Y., MUELLER, R. S. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational Allergy*, n.8, 2018.

GONÇALVES, B. H. R. Correlação entre achados clínicos, histopatológicos e imunomarcção de interleucina 31 na pele de cães com dermatite atópica. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal), Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.

GONÇALVES, B. H. R., MATOS, B. D., FALEIRO, M. B. R., ARNHOLD, E., MATOS, M. P. C., SANTIN, A. P. I., MOUR, V. M. B. D. Correlation between clinical findings, mast cell count and interleukin 31 immunostaining in the skin of dogs with atopic dermatites. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.48:09, 2018.

GONZALES, A. J., HUMPHREY, W. R., MESSAMORE, J. E., FLECK, T. J., FICI, G. J., SHELLY, J. A., TEEL, J. F., BMMERT, G. F., DUNHAM, S. A., FULLER, T. E., McCALL, R. B. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, n.24, p. 48–e12, 2013.

GONZALES, A. J., FLECK, T. J., HUMPHREY, W. R., GALVAN, B. A., ALEO, M. M., MAHABIR, S. P., TENA, J. K., GREENWOOD, K. G., McCALL, R. B. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Veterinary Dermatology*, v. 27, p. 34–e10, 2016.

GOTH, G. M. Doença da orelha externa em cães e gatos. *Revista Veterinary Focus*, vol. 21, n. 03, p. 02-09, 2014.

HALLIWELL, R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, n. 114, p. 207–208, 2006.

HASTON, C. M. P., BIZIKOVA, P., EISENSCHENK, M. N. C., SANTORO, D., NUTTALL, T., MARSELLA, R. Review: The role of antibodies, autoantigens and food allergens in canine atopic dermatites. *Veterinary Dermatology*, n. 26(2), p. 115-e30, 2015.

HENSEL, P., SANTORO, D., FAVROT, C., HILL, P., GRIFFIN, C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11:196, 2015.

HILL´S® PET NUTRITION BRASIL. Disponível em: https://www.hillspet.com.br/search?_BRAND=pd&_CONDITION=foodSensitivity&_SPECIES=dog. Acesso em: 24/10/19.

HNILICA, K. A. *Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas colorido e Guia Terapêutico*. 3ª ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2012.

JAEGER, K., LINEK, M., POWER, H.T., BETTENAY, S.V., ZABEL, S., ROSYCHUK, R. A. W., MUELLER, R. S. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Veterinary Dermatology*, n.21, p. 119–123, 2010.

JASMIN, P. *Canine Atopic Dermatitis. Clinical Handbook on Canine Dermatology*. Virbac, 3ª ed., 2011.

KONIG, H. E., LIEBICH, H. G. *Anatomia dos animais domésticos*. 4ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2011.

LUCAS, R. *Semiologia da pele*. In: FEITOSA, F. L. F. (org). *Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico*. 3ª ed., São Paulo: Roca, 2016.

LUND, E. *Epidemiologia da dermatite atópica canina*. *Revista Veterinary Focus*, vol. 21, n. 03, p. 32-33, 2014.

MARSELLA, R., SAMUELSON, D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Veterinary Dermatology*, n. 20, p. 533–540, 2009.

MARSELLA, R. Are transepidermal water loss and clinical signs correlated in canine atopic dermatitis? A compilation of studies. *Veterinary Dermatology*, n. 23, p. 238–e49, 2012.

MARSELLA, R., AHRENS, K., SANFORD, R. Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. *Veterinary Dermatology* n. 28, p. 441–442, 2017.

MARTINS, G. C. Abordagem do prurido em cães – Revisão de literatura. Monografia. Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

MARTINS, A. S. Utilização clínica de oclacitinib no manejo da dermatite atópica canina: avaliação da resposta ao tratamento na perspectiva dos tutores. Dissertação de mestrado integrado em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 2017.

McCANDLESS, E. E., RUGG, C. A., FICI, G. J., MESSAMORE, J. E., ALEO, M. M., GONZALES, A. J. Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, n. 157, p. 42-48, Elsevier, 2014.

McEWAN, N., BUCKLEY, Laura. Alternativas aos corticosteróides no tratamento do prurido canino. *Veterinary Focus*, vol. 25, n.2, p. 42-43, Jun - 2015.

MEDEIROS, A. K. A., SPEECKAERT, R., DESMET, E., GELE, M. V., SCHEPPER, S., LAMBERT, Jo. JAK3 as an Emerging Target for Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Journal Plos One*, october, 2016.

MEDEIROS, V. B. Dermatite atópica canina. *Journal Surgery Clinical Research*. Vol. 8, p. 106-117, 2017.

MOSQUETE, C. Combate às dermatopatias. *Revista Cães & Gatos Vet Food*. Ano 35, n. 237, p. 32-33, Maio - 2019.

NETO, A. S., FARIAS, M. R., PIMPÃO, C. T., QUITZAN, J. G., ANATER, A. Eficácia da ciclosporina no controle da dermatite atópica em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(7), p.729-733, 2017.

NUTTALL, T., URI, M., HALLIWELL, R. Canine atopic dermatitis – what have we learned? *Veterinary Record*, n. 172, p. 201-207, 2013.

NUTTALL, T. The genetics of canine atopic dermatitis. In: NOLI, C., FOSTER, N. A., ROSENKRANTZ (org). *Veterinary Allergy*. 1ª ed., Wiley-Blackwell, 2014.

OLIVRY, T., DEBOER, D. J., FAVROT, C., JACKSON, H. A., MUELLER, R. S., NUTTALL, T., PRE'LAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, n.21, p. 233–248, 2010.

OLIVRY, T. Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis? *Veterinary Immunology and Immunopathology*, n. 144, p. 11–16, 2011.

OLIVRY, T., SARIDOMICHELAKIS, M., NUTTALL, T., BENSIGNOR, E., GRIFFIN, C. E., HILL, P. B. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, n.25, p. 77–e25, 2014.

OLIVRY, T., DEBOER, D. J., FAVROT, C., JACKSON, H. A., MUELLER, R. S., NUTTALL, T., PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research* n. 11:210, 2015.

PATEL, A., FORSYTHE, P. *Dermatologia em pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

RODRIGUES JUNIOR, R. Nutrição e dermatologia. In: JERICÓ, M. M., NETO, J. P. A., KOGIKA, M. M. (org). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 1ª edição, Rio de Janeiro: Roca, 2017.

RONDELLI, M. C. H., PALACIOS JR., R. J. G., OLIVEIRA, F. E., COSTA, M. T. Estudo retrospectivo da resposta clínica de cães atópicos a diferentes protocolos terapêuticos. *Revista Investigação*, 14(2), p. 45-50, 2015.

ROYAL CANIN. Linha de nutrição veterinária Royal Canin®, 2019. Disponível em <http://portalvet.royalcanin.com.br>. Acesso em 20/10/2019.

SALZO, P. S. Dermatite Trofoalérgica - hipersensibilidade alimentar. *Informativo Científico Farmina Vet Research*, ed. 03, p. 04-10, 2014.

SALZO, P. S. Dermatite Atópica e dermatite trofoalérgica. In: LARSSON, C. E., LUCAS, E. (org). *Tratado de Medicina Externa: dermatologia veterinária - São Caetano do Sul*, SP: Interbook, 2016.

SANTORO, D., MARSELLA, R., AHRENS, K., GRAVES, T. K., BUNICK, D. Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatites. *Veterinary Dermatology*, n. 24, 2013.

SANTOS, M. G. O., SANTOS, M. M. Perfil da dermatite atópica canina em Salvador – Brasil. *PUBVET*, v.10, n.11, p.839-843, 2016.

SILVA, M. A. B. M. Avaliação do uso de lokivetmab (Cytopoint®) na dermatite atópica canina. 2019, 68 f. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 2019.

SIMPSON, A. E. M., WOOD, S. H., FRETWELL, N., JONES, P. G., McLAREN, W. M., McEWAN, N. A., CLEMENTS, D. N., CARTER, S. D., OLLIER, W. E., NUTTALL, T. Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis. *Veterinary Dermatology*, v. 19, p. 59-66, 2008.

SOLOMON, S. E. B., FARIAS, M. R., PIMPÃO, C. T. Dermatite atópica canina: fisiopatologia e diagnóstico. *Revista Acadêmica de Ciências Agrárias e Ambientais*, Curitiba, v. 10, n. 1, p. 21-28, 2012.

WERNER, A. H. Dermatite atópica. In: TILLEY, L. P., SMITH JR., F. W. K. (org.). Consulta veterinária em 5 minutos. Espécies canina e felina. 5ª ed., Barueri – SP, Manole, 2015.

TIZARD, I. R. Imunologia veterinária. 9ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

VANDRESEN, G., FARIAS, M. R. Efficacy of hydrolyzed soy dog food and homemade food with original protein in the control of food-induced atopic dermatitis in dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(7), p. 1389-1393, 2018.

VETScience Magazine. A imunoterapia como solução para os casos de dermatite atópica canina (DAC). *Alergologia Veterinária*. ISSN 2358-1018, n. 02, pag. 11-14, 2014.

VETScience Magazine. Multicentre open trial demonstrates efficacy of sublingual immunotherapy in canine atopic dermatitis. *Alergologia Veterinária*. ISSN 2358-1018, n. 02, pag. 09-10, 2014.

VILLARINO, A. V., KANNO, Y., FERDINAND, J. R., O'SHEA, J. J. Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease. *The Journal of Immunology*, n. 194, p. 21-27, 2015.

WOLF, R., WOLF, D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatites. *Clinics in Dermatology*, n. 30, p. 329–334, Elsevier, 2012.

ZOETIS. Apoquel: US Technical Monograph. Disponível em: <https://www.zoetisus.com/products/dogs/apoquel/pdf/apoqueltechnicalmonograph.pdf>. Acesso em: 10/10/2016.

ZOETIS. Bula Cytopoint, 2018. Disponível em: <https://www.zoetis.com.br/cytopoint/assets/cytopoint-bula.pdf>. Acesso em: 14/10/2019.