

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

**Dermatite Atópica Canina:
Abordagem clínica e imunoterapia alérgico-específica
Estudo de 13 casos**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Márcia Teresa Guerra Oliveira

Orientador:

Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira, UTAD

Co-orientador:

Dra. Carla Alexandra Vieira Pedroso, HVVG



Vila Real, 2020

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

**Dermatite Atópica Canina:
Abordagem clínica e imunoterapia alérgico-específica
Estudo de 13 casos**

Dissertação de Mestrado Integrado em
Medicina Veterinária

Márcia Teresa Guerra Oliveira

Orientador: Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira, UTAD

Co-orientador: Dra. Carla Alexandra Vieira Pedroso, HVVG

Composição do Júri

Doutor Dario Joaquim Simões Loureiro dos Santos
Doutora Maria das Neves Mitelo Morão de Paiva Cardoso
Doutora Maria João Miranda Pires
Doutora Justina Maria Prada Oliveira

Vila Real, 2020

DECLARAÇÃO

Nome: Márcia Teresa Guerra Oliveira

C.C.:14162522

Telemóvel:(+351) 939739514

Correio eletrónico: marcia-teresa@hotmail.com

Designação do mestrado: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Título da dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária:

Dermatite Atópica Canina: abordagem clínica e imunoterapia alérgico-específica – Estudo de 13 casos

Orientador: Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira, UTAD

Coorientador: Dra. Carla Alexandra Vieira Pedroso, Hospital Veterinário Vasco da Gama (Lisboa)

Ano de conclusão: 2020

A autora declara que:

- (1) todo o conteúdo das páginas seguintes é de autoria própria, decorrendo do estudo, investigação e trabalho da autora;
- (2) quaisquer materiais utilizados para produção deste trabalho não colocam em causa direitos de Propriedade Intelectual de terceiras entidades ou sujeitos e, finalmente, que
- (3) este trabalho não foi previamente submetido como elemento de avaliação nesta ou em outra instituição de ensino/formação.

UTAD, 2020

Márcia Teresa Guerra Oliveira

*“A felicidade consiste em dar passos
na direção de si próprio
e ver o que se é.”
José Saramago*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Maria Justina Prada Oliveira, pela orientação, disponibilidade e, sobretudo, pela capacidade de “descomplicar” e esclarecer as minhas dúvidas, o que me ajudou a completar este trabalho de forma mais segura.

À minha coorientadora, Dra. Carla Alexandra Vieira Pedroso, pelo profissionalismo e exigência que lhe são caraterísticos e pelo importante papel que teve no meu caminho profissional, colocando em mim o “bichinho” da dermatologia.

A toda a minha família, mas, sobretudo, aos meus pais, Olívia Guerra e Jorge Oliveira, por me terem dado a oportunidade de estudar e de escolher o meu próprio percurso, pelo apoio incondicional que me foi dado ao longo destes anos, pela compreensão e pela segurança que sempre me proporcionaram.

Ao Diogo Silva, por ter estado sempre presente, pela capacidade de me fazer rir quando eu desanimava, pela confiança depositada sempre em mim e por todo o apoio.

Às minhas companheiras de estudo, Sofia Chaves, Rita Trindade Delgado e Vanessa Oliveira, por me fazerem exigir mais de mim mesma e por me ajudarem sempre que eu estava em dificuldades. Obrigada pela vossa amizade.

À equipa do Hospital Veterinário Vasco da Gama pelos ensinamentos que me foram dados com tanta paciência.

Aos professores da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro que estiveram presentes no meu percurso académico e me inspiraram a querer saber mais e melhor. Um especial agradecimento ao Professor José Manuel de Melo Henriques de Almeida, pela ajuda imediata que sempre me foi dada e por me permitir mudar de rumo quando assim o necessitava.

A todas as pessoas não mencionadas que contribuíram para que eu finalizasse esta etapa com sucesso, muito obrigada!

RESUMO

A dermatite atópica canina (DAC) é a doença atópica mais frequente no cão. Constitui um dos diagnósticos diferenciais do animal que surge na prática clínica com sinais de prurido. O diagnóstico definitivo é feito por exclusão, o que implica uma abordagem por etapas para descartar outras causas possíveis para a sintomatologia. A DAC é uma doença crónica cuja terapêutica multidisciplinar pode incluir a imunoterapia alergénio-específica (ITAE). A ITAE é a única intervenção com potencial para alterar o curso da doença a longo prazo e prevenir o desenvolvimento de sintomatologia. Consiste na administração de quantidades gradualmente crescentes de extratos de alergénios a um animal atópico, de forma a atenuar os sinais clínicos nas exposições seguintes a esses mesmos alergénios.

A componente prática da presente dissertação baseia-se em dados obtidos durante o estágio no Hospital Veterinário Vasco da Gama no período de Outubro a Dezembro de 2018. Consiste no estudo de 13 cães com diagnóstico de DAC e cujo plano terapêutico incluiu a ITAE. Tem como objetivo a descrição de todo o processo realizado na prática clínica corrente, desde a consulta em que surge o paciente com sinais de prurido, até ao acompanhamento do animal em tratamento. Foram analisados os dados epidemiológicos dos animais em estudo, elaborado um esquema representativo do pensamento de diagnóstico, registadas as manifestações clínicas da doença e os protocolos terapêuticos efetuados. Esclareceram-se os passos que envolvem a elaboração de um plano de ITAE, incluindo a realização de provas alergológicas, a seleção de alergénios a introduzir nas vacinas e realização do protocolo efetuado. Por fim, fez-se uma análise individual da totalidade de crises de prurido de cada caso clínico, nas diferentes fases de tratamento.

Este trabalho permitiu concluir que a DAC apresenta diagnóstico e tratamento complexos, exigindo do médico veterinário uma abordagem multidisciplinar. A realização de ITAE é uma opção terapêutica associada à redução do número e intensidade das crises agudas, embora exija elevado comprometimento da parte do tutor do animal, uma vez que os seus benefícios clínicos máximos podem demorar desde alguns meses a anos até serem observados.

Palavras-chave: dermatite atópica, cão, prurido, imunoterapia alergénio-específica.

ABSTRACT

Canine atopic dermatitis (DAC) is the most frequent atopic disease in dog. It is a differential diagnosis of the pet that appears in clinical practice with signs of pruritus. The definitive diagnosis is made by exclusion, which implies a stepwise approach to rule out other possible causes for the clinical signs. DAC is a chronic disease with a multidisciplinary therapy that may include allergen-specific immunotherapy (ITAE). ITAE is the only intervention with potential to alter the long-term course of the disease and prevent the development of symptoms. It consists in the administration of gradually increasing concentrations of allergen extracts to an atopic animal, in order to attenuate the clinical signs in the following exposures to the same allergens.

The practical component of this dissertation is based in data obtained during the internship at Hospital Veterinário Vasco da Gama, from October to December 2018. It consists in the study of 13 dogs diagnosed with CAD and whose therapeutic plan included ITAE. Its purpose is to describe the entire process performed in current clinical practice, from the consultation in which the patient appears with signs of pruritus, to the follow-up of the animal in treatment. The epidemiological data of the animals were analyzed, a representative scheme of the diagnostic process was made, and the clinical manifestations and therapeutic protocols performed were registered. The steps involved in the preparation of an ITAE plan, including allergy testing, selection of allergens to be introduced into the vaccines and implementation of the protocol were clarified. Finally, each clinical case included in the study was analyzed according to the signs manifested during the different stages of treatment.

It is concluded that DAC has both a complex diagnosis and a complex treatment, thus demanding a multidisciplinary approach from the veterinarian. ITAE is a therapeutic option associated with a reduction in the number and severity of acute flares, although it requires commitment on the part of the owner, since its maximum clinical benefits can take from a few months to years to be observed.

Keywords: canine atopic dermatitis, dog, pruritus, allergen-specific immunotherapy.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	ix
Resumo	xi
Abstract.....	xiii
Índice de Figuras	xviii
Índice de Tabelas	xix
Índice de Gráficos.....	xx
Lista de Abreviaturas.....	xxi
Introdução.....	1
Capítulo I.....	3
1. Definição	3
2. Incidência e prevalência	4
3. Fisiopatologia	5
3.1. Disfunção da barreira cutânea	5
3.2. Alteração da resposta imunitária	6
3.3. Fatores genéticos	8
3.4. Fatores ambientais	9
4. Fatores de risco.....	10
4.1. Raça	10
4.2. Género	11
4.3. Idade	11
4.4. Ambiente	12
5. Manifestações clínicas	14
6. Diagnósticos diferenciais.....	16
7. Diagnóstico clínico	16
7.1. Anamnese	17
7.2. Exame físico	17
7.3. Exclusão de outras doenças	18
8. Testes alérgicos	20
8.1. Testes serológicos.....	20
8.2. Testes intradérmicos	21
9. Tratamento.....	22

9.1.	Identificação e evicção dos fatores desencadeadores	23
9.2.	Higiene e cuidado da pele e pelagem	24
9.3.	Controlo do prurido	25
9.4.	Imunoterapia alérgico-específica.....	28
9.4.1.	Mecanismo de ação.....	28
9.4.1.1.	Resposta mediada por células T	28
9.4.1.2.	Resposta mediada por anticorpos	29
9.4.1.3.	Diminuição da reatividade cutânea.....	29
9.4.2.	Indicações	30
9.4.3.	Eficácia.....	30
9.4.4.	Formulação dos extratos de alérgenos.....	30
9.4.4.1.	Seleção de alérgenos.....	30
9.4.4.2.	Número de alérgenos	31
9.4.4.3.	Mistura de alérgenos.....	32
9.4.4.4.	Dose de alérgenos.....	32
9.4.5.	Vias de administração.....	33
9.4.6.	Protocolos de administração	33
9.4.7.	Resposta do paciente	34
9.4.8.	Reações adversas	35
9.4.9.	Medicação concomitante	36
9.4.10.	Reavaliação.....	36
9.4.11.	Futuro.....	37
Capítulo II.....		39
1.	Objetivos.....	39
2.	Material e Métodos.....	39
2.1.	Local e população do estudo.....	39
2.2.	Seleção da amostra	39
2.3.	Registo e especificação de dados em análise.....	39
2.3.1.	Estudo epidemiológico da amostra	39
2.3.2.	Descrição do processo de diagnóstico	40
2.3.3.	Caraterização clínica da amostra	40
2.3.4.	Registo do plano terapêutico prescrito	40
2.3.5.	Registo dos resultados dos testes serológicos da amostra	40

2.3.6. Descrição do processo de ITAE	40
3. Resultados.....	42
3.1. Estudo epidemiológico da amostra.....	42
3.2. Processo de diagnóstico.....	43
3.3. Caracterização clínica da amostra	44
3.4. Plano terapêutico	48
3.5. Resultados dos testes serológicos	51
3.6. Imunoterapia alérgico-específica (ITAE).....	53
4. Discussão	58
Conclusão	69
Bibliografia.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Representação da fisiopatologia da dermatite atópica canina.	7
Figura 2 – Representação esquemática da distribuição lesional de dermatite atópica em algumas das raças mais predispostas.....	15
Figura 3 – Esquema representativo da realização ou não da prova de despiste alimentar nos animais da amostra em estudo.....	43
Figura 4 – Esquema ilustrativo do processo de diagnóstico dos casos de DAC da amostra em estudo.	41
Figura 5 – Alopecia/hipotricose, eritema e descamação seca na região lombar.	47
Figura 6 – Alopecia/hipotricose, eritema, pápulas e hiperpigmentação no abdómen e região inguinal.....	47
Figura 7 – Alopecia/hipotricose, eritema e hiperpigmentação na região axilar e torácica. Fotografia gentilmente cedida pelo HVVG.....	47
Figura 8 – Alopecia/hipotricose, eritema e pápulas na região inguinal.	47
Figura 9 – Alopecia/hipotricose e eritema na região perilabial e facial.....	47
Figura 10 – Alopecia, eritema e tumefação da face ventral e espaços interdigitais num paciente com prurido podal crónico.	47
Figura 11 – Informação de uma caixa de imunoterapia específica, relativamente à composição e concentrações das vacinas.	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Raças predispostas ao desenvolvimento de DAC de acordo com quatro estudos. 11	
Tabela 2 – Condições ambientais associadas a menor risco de desenvolvimento de DAC e respetivas explicações.	12
Tabela 3 – Condições ambientais associadas a maior risco de desenvolvimento de DAC e respetivas explicações.	13
Tabela 4 – Diagnósticos diferenciais do cão com sinais de prurido.....	16
Tabela 5 – Listas de critérios de diagnóstico propostas por Favrot.	18
Tabela 7 – Localização principal do prurido à primeira consulta nos animais da amostra.....	44
Tabela 6 – Sinais e lesões dos animais da amostra à primeira consulta de dermatologia.	44
Tabela 8 – Prurido, lesões cutâneas e região corporal afetada na amostra em estudo.	45
Tabela 9 – Casos de pioderma observados nos animais da amostra.	46
Tabela 10 – Agentes com efeito antipruriginoso prescritos e/ou administrados à amostra em estudo.	48

Tabela 11 – Tratamentos coadjuvantes prescritos à amostra em estudo.	49
Tabela 12 – Exemplos de medidas ambientais recomendadas em consulta para diminuir a sensibilização.	49
Tabela 13 – Pomadas/cremes prescritos aos animais em estudo para proteger as lesões.	49
Tabela 14 – Agentes administrados e/ou prescritos à amostra em estudo para tratar ou prevenir infecções secundárias.....	50
Tabela 15 – Resultados do screening ambiental e frequência dos animais da amostra.	51
Tabela 16 – Resultados dos painéis de indoor e outdoor realizados na amostra em estudo. ..	52
Tabela 17 – Alergênios presentes nas vacinas de ITAE formuladas para os animais da amostra.	54
Tabela 19 – Protocolo de manutenção realizado.....	55
Tabela 18 – Protocolo de indução realizado.....	55
Tabela 20 – Número de crises de cada animal antes da ITAE, na fase de indução, na fase de manutenção e após a suspensão de ITAE; fármacos e frequência de administração antipruriginosa nos seis meses que antecederam o registo de dados.	57

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos animais do estudo por idades.	42
Gráfico 2 – Distribuição dos cães do estudo por raça.	42
Gráfico 3 – Distribuição dos animais do estudo por concelhos de residência.	42
Gráfico 4 – Distribuição dos cães do estudo por ambiente interior ou exterior.	42
Gráfico 5 – Idade ao aparecimento dos primeiros sinais clínicos.	44
Gráfico 6 – Distribuição dos agentes microbianos detetados nas otites observadas.	46
Gráfico 7 – Distribuição dos animais por número de crises agudas de sinais previamente ao início de ITAE.	53
Gráfico 8 – Distribuição dos animais por número de anos entre os primeiros sinais e o início de ITAE.	53
Gráfico 9 – Número de alergénios presentes nas vacinas da amostra.	54
Gráfico 10 – Causas para a interrupção da imunoterapia nos animais do estudo.	56

LISTA DE ABREVIATURAS

AGE	Ácidos gordos essenciais
DAC	Dermatite atópica canina
IFN-γ	Interferão gama
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
ITAE	Imunoterapia alérgico-específica
PNU	<i>Protein nitrogen units</i>
RAA	Reação adversa ao alimento
TGF-β	Fator de transformação do crescimento beta
Th1	Linfócito T <i>helper</i> do tipo 1
Th2	Linfócito T <i>helper</i> do tipo 2
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
T_{reg}	Linfócito T regulador

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica canina (DAC) é uma das doenças cutâneas mais comuns na prática clínica, e o seu diagnóstico é realizado cada vez com mais frequência (Halliwell, 2006; Marsella e Benedetto, 2017). Apresenta uma etiologia multifatorial, determinada por fatores genéticos e ambientais responsáveis por diversas alterações na resposta imunitária e por uma disfunção na barreira cutânea (Marsella *et al.*, 2012).

A DAC é uma doença crónica que, frequentemente, requer terapia a longo prazo. A escolha do tratamento mais adequado torna-se uma questão muito importante tanto a nível da qualidade de vida do animal, cujo desconforto causado pelo prurido pode levar ao autotraumatismo, como do seu tutor, que pode despende tempo e recursos em tratamentos pouco eficazes ou com efeitos secundários indesejáveis (Marsella e Benedetto, 2017; Olivry *et al.*, 2010).

A imunoterapia alérgica específica (ITAE) é uma opção terapêutica associada a poucos efeitos adversos e é a única com capacidade de induzir a cura clínica de modo definitivo, apresentando diversos benefícios (Gedon e Mueller, 2018). Pode tornar-se uma alternativa mais prática e económica para o tutor do animal, mas este deve estar corretamente informado acerca das vantagens e desvantagens antes de optar por esta terapia, inclusivamente do tempo necessário para se avaliar a eficácia (Mueller, 2018; Olivry *et al.*, 2015).

A presente dissertação apresenta um capítulo teórico, no qual é apresentado o conhecimento atual relativamente à DAC, com especial ênfase para a ITAE; ao qual se segue um capítulo descritivo e interpretativo dos casos observados no decorrer do estágio curricular de cães com dermatite atópica que incluíram a ITAE no seu plano terapêutico.

CAPÍTULO I

1. Definição

A atopia é definida como a tendência, de predisposição genética, a que um animal desenvolva uma reação de hipersensibilidade mediada por anticorpos Imunoglobulinas E (IgE) específicos contra alérgenos ambientais. A doença atópica é qualquer manifestação de atopia e engloba patologias como a dermatite atópica, conjuntivite atópica e rinite atópica (Olivry *et al.*, 2001).

A dermatite atópica canina (DAC) é a doença atópica mais frequentemente diagnosticada em cães e define-se como uma doença cutânea, inflamatória e pruriginosa, com predisposição genética, cujas manifestações clínicas características estão associadas a IgE que, na maioria dos casos, são direcionados contra alérgenos ambientais (Halliwell, 2006).

Existem indivíduos nos quais, apesar de manifestarem sinais clínicos idênticos aos observados em DAC, não é possível identificar uma resposta mediada por IgE a alérgenos ambientais ou de outro tipo – são animais com dermatite do tipo atópico (*atopic like dermatitis*) (Halliwell, 2006; Marsella *et al.*, 2012). Atualmente, discute-se se esta representa um estadió precoce de DAC ou se constitui uma apresentação diferente desta síndrome (Marsella e Benedetto, 2017).

Apesar da DAC e da reação adversa ao alimento (RAA) constituírem entidades nosológicas distintas, as duas doenças podem ser clinicamente indistintas. Num dos mecanismos de RAA, componentes do alimento desencadeiam reações de hipersensibilidade que se manifestam cutaneamente de igual forma à dermatite atópica (Olivry *et al.*, 2007). Assim, torna-se controversa a separação entre “alergia alimentar” e dermatite atópica, uma vez que se defende que a DAC constitui um diagnóstico clínico e não se refere à natureza dos alérgenos (Marsella e Benedetto, 2017).

No presente trabalho, referir-se-á a dermatite atópica como a doença desencadeada por pólenes e outros alérgenos ambientais não alimentares, associada à produção de IgE alérgeno-específicos identificados serológica ou intradermicamente.

2. Incidência e prevalência

A incidência e prevalência de DAC são ambas desconhecidas. Estima-se que a dermatite atópica atinja entre 3% a 15% da população canina, e 3% a 30% dos cães com doenças cutâneas, no entanto estes valores assentam em publicações e livros que não apresentam dados epidemiológicos fiáveis, para além de terem já algumas décadas (Hillier e Grif, 2001).

É expectável a variação de resultados entre estudos, devido ao critério de seleção e localização geográfica da população estudada, dos critérios de diagnóstico de DAC e outras doenças, ou da especialidade clínica dos profissionais envolvidos. A verdadeira prevalência da doença torna-se ainda mais difícil de estimar devido à falta de reconhecimento dos sinais clínicos pelos tutores ou médicos veterinários, ao tratamento sintomatológico sem estabelecimento de um diagnóstico, e à ausência de um método fiável que demonstre que os sinais clínicos são desencadeados por exposição a alérgenos (Hillier e Grif, 2001).

A DAC parece ser diagnosticada cada vez com mais frequência (Marsella e Benedetto, 2017). Isto pode dever-se à maior atenção e dedicação por parte dos tutores perante o seu animal de estimação, aliada à crescente capacidade do médico veterinário em abordar corretamente os sinais e identificar a sua etiologia (Miller, Griffin e Campbell, 2012). No entanto, mesmo em medicina humana se verifica um agravamento das doenças alérgicas, em parte devido às mudanças de estilo de vida e no meio ambiente, e pensa-se que o mesmo se passe nos animais de estimação (Leung e Bieber, 2003; Mutius, 2000). Atualmente, os cães passam mais tempo dentro de casa, logo expostos a alérgenos comuns como os ácaros do pó, e são mais frequentemente vacinados e desparasitados, o que pode aumentar a produção de IgE (Cooper, 2009; Frick e Brooks, 1983; Hillier e Grif, 2001; Marsella e Benedetto, 2017).

Sabe-se que a DAC tem uma componente genética e que existe predisposição racial. É possível que a crescente popularidade de cães de raça pura e a consequente seleção genética de animais com predisposição genética para DAC contribua para o aumento da incidência da doença. No entanto, não se conseguiu ainda encontrar o padrão de heritabilidade ou mutações genéticas subjacentes e são necessários mais estudos para elucidar a base genética da doença (Hillier e Grif, 2001; Schwartzman *et al.*, 1983; Sousa e Marsella, 2001).

Em Portugal, os estudos epidemiológicos de DAC são escassos. Um estudo realizado em 2009 verificou que 13,2% dos cães que surgiram em consulta do foro dermatológico apresentavam reações de hipersensibilidade cutânea, 16,5% dos quais com DAC. Este estudo foi realizado em

meio hospitalar, durante um período de seis meses, e aferiu dados de 1177 consultas a canídeos, 554 das quais de dermatologia (Silva *et al.*, 2009). No entanto, este estudo apresenta algumas limitações, como o reduzido número de casos observados, reduzido período de estudo e a ausência de medidas que estimem a precisão estatística dos resultados obtidos, como o intervalo de confiança, de modo que não podemos tirar conclusões dos valores reais da doença na população em Portugal.

A ausência de estudos epidemiológicos fiáveis dificulta o conhecimento da verdadeira incidência e prevalência de dermatite atópica na população canina. No entanto, os poucos estudos realizados evidenciam que a DAC compõe uma porção significativa dos casos dermatológicos, e a comprovação disso mesmo através de estudos mais confiáveis pode contribuir para uma maior investigação desta complexa doença no futuro (Hillier e Grif, 2001).

3. Fisiopatologia

A dermatite atópica é uma doença de etiologia multifatorial, determinada por fatores genéticos e ambientais. A sua fisiopatologia ainda não está esclarecida na totalidade, existindo alguma controvérsia em relação aos mecanismos primários da doença. Encontra-se por determinar se a doença é causada por um defeito imunitário primário que leva à inflamação, ou se a inflamação resulta de um defeito primário na barreira cutânea (Marsella *et al.*, 2012).

3.1. Disfunção da barreira cutânea

Atualmente, assume-se que a disfunção da barreira cutânea existente nos cães atópicos tem um papel relevante na patogénese de DAC. A pele de um cão atópico apresenta alterações estruturais e funcionais que facilitam a entrada dos alérgenos e o seu contacto com as células imunitárias (Marsella *et al.*, 2006; Pucheu-Haston *et al.*, 2008).

A pele de um animal saudável contém uma barreira densa de proteínas e lípidos com função de prevenir a entrada de substâncias nocivas presentes no ambiente. As ceramidas constituem um componente essencial dessa barreira, sendo responsáveis pela manutenção da sua integridade, controlo da absorção de irritantes/alérgenos e regulação da perda de água cutânea. Foi demonstrado que cães atópicos apresentam essa barreira lipídica fragmentada e com menores

níveis de ceramidas (Inman *et al.*, 2001; Olivry *et al.*, 2011; Reiter, Torres e Wertz, 2009; Shimada *et al.*, 2009).

Os cães atópicos apresentam também alterações no arranjo dos queratinócitos e nos espaços intercelulares do estrato córneo e, principalmente os jovens, têm maiores perdas transepidérmicas de água, isto é, têm uma epiderme mais permeável (Marsella *et al.*, 2012; Piekutowska *et al.*, 2008; Shimada *et al.*, 2009). Estas alterações cutâneas estão presentes na pele intacta de um animal atópico e são agravadas após a exposição aos alergénios e desenvolvimento de lesões cutâneas (Marsella e Samuelson, 2010).

Não está comprovado que estes defeitos estejam presentes em todos os cães com dermatite atópica (Olivry, 2011). No entanto, assume-se que esta disfunção seja muito importante na patogénese da doença, pois não só a principal via de apresentação dos alergénios é a via percutânea, como foi demonstrado que a exposição repetida de uma substância a uma pele alterada produz uma resposta com produção de IgE específicas para essa substância (Marsella, Nickiln e Lopez, 2006; Pucheu-Haston *et al.*, 2008; Schiessl *et al.*, 2003; Sousa e Marsella, 2001).

3.2. Alteração da resposta imunitária

Na DAC, antigénios normalmente inócuas presentes no ambiente, como em pólenes, fungos, poeiras, ácaros e outros, desencadeiam uma resposta imunitária semelhante a uma reação de hipersensibilidade de tipo I. Os alergénios podem entrar no organismo por via inalatória, mas a sua principal via de apresentação é a via percutânea (Marsella *et al.*, 2012).

Após a penetração na epiderme, os alergénios são intercetados pelas células de Langerhans, responsáveis pela captura, processamento e apresentação do antigénio aos linfócitos T *naive* dos linfonodos regionais. Estes são diferenciados em linfócitos T *helper* do tipo 2 (Th2) por estímulo das células dendríticas cutâneas e produzem diversas interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31). O aumento dessas citocinas promove a proliferação dos eosinófilos e a ativação de linfócitos B em plasmócitos, sendo estes últimos os responsáveis pela produção de IgE específicas para os alergénios. As IgE ligam-se aos mastócitos presentes na derme (Marsella *et al.*, 2012; Olivry *et al.*, 2010).

Nas exposições seguintes aos alérgenos, ocorre a migração de células dendríticas, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos Th2 alérgeno-específicos para a derme. Os mastócitos liberam o conteúdo dos seus grânulos, como histamina, serotonina, enzimas, leucotrienos, substância P e diversas citocinas, e os eosinófilos liberam proteínas. O afluxo de células para a derme e as substâncias por elas produzidas induzem danos na pele e estimulam a sobrevivência de células inflamatórias, desencadeando um ciclo autoperpetuante de inflamação cutânea (Marsella *et al.*, 2012; Olivry *et al.*, 2010).

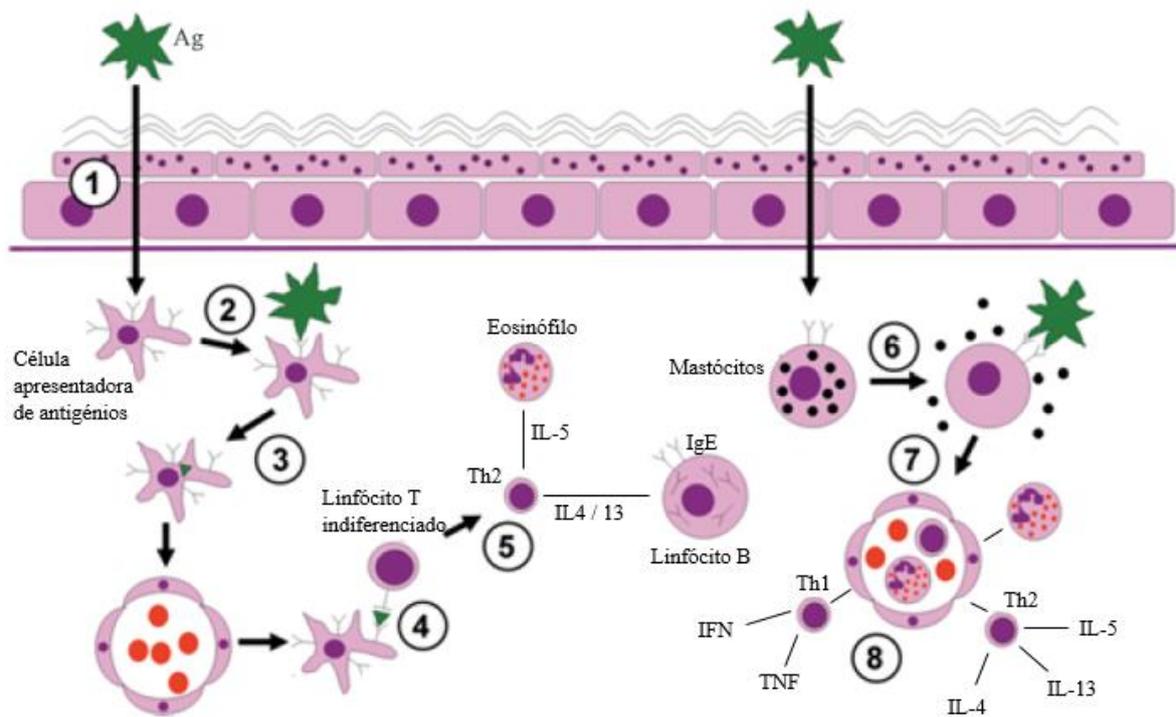


Figura 1 – Representação da fisiopatologia da dermatite atópica canina. Irregularidades na barreira cutânea permitem a penetração do alérgeno na pele (1), onde se liga a células apresentadoras de antígenos, como as células de Langerhans (2). Estas migram para os linfonodos (3), onde apresentam o antígeno aos linfócitos T naive (4), que se diferenciam em linfócitos Th2 secretores de determinadas citocinas (5) responsáveis pela sobrevivência de eosinófilos e ativação de linfócitos B, estimulando a produção de IgE por estes últimos. Nas exposições seguintes, o alérgeno liga-se às IgE presentes nos mastócitos cutâneos, produzindo a sua desgranulação e libertação de substâncias inflamatórias (6). As células endoteliais são ativadas e expressam moléculas de adesão que permitem a ligação e exocitose de células inflamatórias (8). Os linfócitos Th1 e Th2 secretam as respetivas citocinas e os eosinófilos liberam grânulos que contribuem para a inflamação e para os sinais clínicos. *Legenda:* Ag – antígeno; Th2 – linfócito T helper 2; IL – interleucina; IgE – imunoglobulina E; Th1 – linfócito T helper 1; IFN – interferão γ ; TNF – fator de necrose tumoral. Adaptado de Loewenstein e Mueller, 2009.

A cronicidade das lesões deve-se ao ciclo contínuo de libertação de citocinas, à falha na supressão dos mecanismos pró-inflamatórios e ao dano sucessivamente causado pelo autotraumatismo e infecções secundárias. À medida que as lesões progridem, ocorre polarização para uma resposta Th1, com produção de IL-2, IFN- γ e TNF- α . A pele com lesões de dermatite atópica apresenta resposta mista, mediada por citocinas Th1 e Th2. A pele sem lesões de cães atópicos apresenta maior expressão de IL-4, importante na produção de IgE, o que ajuda a explicar a menor tolerância dos animais atópicos para os alergénios ambientais (Marsella *et al.*, 2012; Nuttall *et al.*, 2002; Olivry *et al.*, 1999, 2010).

A DAC não é apenas uma doença alérgica mediada por IgE. Esta imunoglobulina tem um papel importante, uma vez que aumenta a eficiência da captura do alergénio e participa na resposta inflamatória, mas não consegue explicar todos os aspetos desta complexa doença. O quadro inflamatório da DAC não pode ser justificado por um único anticorpo ou citocina, mas é o resultado de um conjunto de diversos mediadores (Marsella *et al.*, 2012).

3.3. Fatores genéticos

A dermatite atópica envolve vários genes que se relacionam de forma complexa e ainda não totalmente conhecida (Bizikova *et al.*, 2015; Nuttall, 2013).

A capacidade de produzir níveis elevados de IgE específicas contra alergénios é uma condição genética que se transmite através de um gene dominante. Esse potencial genético expressa-se em determinadas condições, como após uma exposição precoce e repetida ao alergénio (Marsella *et al.*, 2006). Muitos estudos genéticos têm vindo a focar-se na heritabilidade do gene responsável pela produção de IgE, mas este nem sempre leva ao desenvolvimento da doença e não é suficiente para explicar a sintomatologia (Marsella *et al.*, 2012; Sousa e Marsella, 2001). Para além dos casos de dermatite do tipo atópica, nos quais o indivíduo apresenta os sinais clínicos, mas não são detetáveis IgE específicas, existem também animais com IgE detetáveis intraderma ou serologicamente que não manifestam a doença. A medição das IgE não permite distinguir entre animais atópicos, não atópicos, em risco de desenvolver a doença ou animais com doenças parasitárias (DeBoer e Hill, 1999; Hill, Moriello e DeBoer, 1995).

Os estudos existentes sugerem que os cães atópicos estão geneticamente predispostos a produzir elevados níveis de IgE alérgico-específicas, à polarização dos linfócitos em Th2 e a um defeito na função de barreira cutânea; apresentam maior expressão de IL-4 na pele e têm menor expressão no mRNA de um fator imunossupressor de citocinas, o TGF- β (Marsella *et al.*, 2012; Marsella, Olivry e Maeda, 2017; Nuttall *et al.*, 2002).

Um estudo estimou a heritabilidade da DAC em 0,47, o que sugere que o genótipo do indivíduo contribui com cerca de 50% do risco de desenvolver a doença, e os fatores ambientais com o restante 50% (Shaw *et al.*, 2004). A complexa rede de genes envolvida e a prevalência da doença dificultam a sua erradicação pela seleção de reprodutores, mas uma vez que se reconhece uma componente genética, o cruzamento de animais com esta patologia deve ser desencorajado (Nuttall, 2013).

3.4. Fatores ambientais

O ambiente constitui um componente determinante no aparecimento, manutenção e gravidade dos sinais clínicos de dermatite atópica. A maioria dos estudos que identificam os fatores e mecanismos ambientais com um papel ativo no desenvolvimento de dermatite atópica investiga a doença no ser humano, existindo poucas investigações na espécie canina (Bizikova *et al.*, 2015).

A estimulação inicial do sistema imunitário através da exposição precoce a micróbios, endotoxinas, componentes bacterianos ou fúngicos parece diminuir o risco de desenvolver dermatite atópica. As endotoxinas são potencialmente indutoras de citocinas Th1, logo com um efeito protetor do desenvolvimento de dermatite atópica. Em cães, os estudos são preliminares, embora seja sugerida uma associação entre os níveis de endotoxinas na pelagem do animal e o desenvolvimento de DAC (Bizikova *et al.*, 2015; Loringh *et al.*, 2011).

Muitos dos estudos existentes focam-se na ação de determinados grupos de alérgenos identificados em ácaros do pó e ácaros de armazenamento. Alguns artigos reportaram que os ácaros têm componentes com capacidade de induzir uma resposta inflamatória direta em animais não atópicos. Alguns dos alérgenos identificados parecem ter atividade proteolítica, aumentando a permeabilidade cutânea e a penetração dos alérgenos em pele intacta – esta atividade foi também observada em extratos de fungos e de pólenes. Os alérgenos de ácaros

têm também potencial para induzir a ativação de mastócitos e interagir com *Toll-like receptors*, estimulando o sistema imunitário (Bizikova *et al.*, 2015).

Para além destes mecanismos, o potencial de alguns alergénios de induzir stress oxidativo pode estar associado ao desenvolvimento de dermatite atópica. Cães com dermatite atópica parecem ter maiores níveis séricos de um produto resultante da peroxidação lipídica, com correlação positiva com a gravidade dos sinais. Estes resultados estão de acordo com as sugestões existentes na doença em humanos, de que o stress oxidativo participa na patogénese da dermatite atópica (Bizikova *et al.*, 2015; Kapun *et al.*, 2012).

O papel ativo do ambiente no desenvolvimento da doença é difícil de determinar. Investigações adicionais da interação do ambiente com o sistema imunitário inato seriam importantes para identificar novos alvos terapêuticos e permitir intervenções numa idade precoce do animal que diminuíssem o risco de desenvolver a doença (Bizikova *et al.*, 2015).

4. Fatores de risco

4.1. Raça

Vários estudos demonstram predisposição de determinadas raças para o desenvolvimento de DAC. No entanto, a maioria deles apresenta as predisposições raciais sem ter feito o ajuste à população base local. Assim, obtemos resultados variáveis conforme a popularidade das raças na localização geográfica e período do estudo (Grif e Deboer, 2001; Jaeger *et al.*, 2010). Foram compilados os resultados de quatro estudos que compararam o risco relativo com a população base local. A totalidade de raças mencionadas nesses estudos encontra-se compilada na Tabela 1 (Grif e Deboer, 2001; Jaeger *et al.*, 2010; Sousa e Marsella, 2001; Zur *et al.*, 2002). Aparentemente, qualquer raça pode ser afetada por DAC e o profissional deve estar consciente de que as predileções raciais apresentadas em alguns estudos podem não refletir o que se passa na sua região (Grif e Deboer, 2001).

Tabela 1 – Raças predispostas ao desenvolvimento de DAC de acordo com quatro estudos.

Adaptado de Grif e Deboer, 2001; Jaeger et al., 2010; Sousa e Marsella, 2001; Zur et al., 2002.

¹ - citado num artigo; ² - citado em dois artigos; ³ - citado em três artigos; ⁴ - citado em quatro artigos.

Raças predispostas ao desenvolvimento de DAC	
<ul style="list-style-type: none">• West Highland White Terrier⁴• Golden Retriever³• Labrador Retriever³• Scottish Terrier³• Bichon Frise²• Boston Terrier²• Bull Terrier²• Bulldog Inglês²• Cairn Terrier²• Dálmata²• Lhasa Apso²• Pug²• Schnauzer Miniatura²• Setter Inglês²• Setter Irlandês²• Shar-pei²	<ul style="list-style-type: none">• Wire Haired Fox Terrier²• Beauceron¹• Boxer¹• Bulldog Francês¹• Cavalier King Charles Spaniel¹• Cocker Spaniel¹• Dogue Alemão¹• Fox Terrier¹• Jack Russell Terrier¹• Labrit¹• Pastor Alemão¹• Sealyham Terrier¹• Silky Terrier¹• Springer Spaniel Inglês¹• Terrier Tibetano¹• Yorkshire Terrier¹

4.2. Género

Os resultados dos estudos relativos a predisposição de género na DAC são inconsistentes e contraditórios, de modo que esta é considerada uma questão ainda por esclarecer (Grif e Deboer, 2001). Na maioria dos estudos, não existe predisposição de género, encontrando-se os machos e fêmeas em igual risco de desenvolver a doença (Favrot *et al.*, 2010; Saridomichelakis *et al.*, 1999; Shaw *et al.*, 2004; Zur *et al.*, 2002). Alguns estudos relatam maior prevalência da doença em fêmeas e foi demonstrada maior sensibilidade das fêmeas atópicas para alguns alérgenos, como ervas e insetos, em relação aos machos atópicos (Grif e Deboer, 2001; Zur *et al.*, 2002). Apenas um estudo verificou maior predisposição em machos (Grif e Deboer, 2001).

4.3. Idade

Os primeiros sinais de dermatite atópica surgem, em média, entre os 6 meses e os 3 anos de idade (Grif e Deboer, 2001). Os animais podem começar a expressar a doença tão cedo como aos 2 meses de idade ou tão tarde como aos 7 anos, mas é raro (Grif e Deboer, 2001; Saridomichelakis *et al.*, 1999). A manifestação dos sinais clínicos numa idade jovem é muito comum na DAC, comparativamente com as outras doenças de pele pruriginosas. Entre 62% e

78% dos cães com dermatite atópica têm o início da sintomatologia antes dos 3 anos de idade (Favrot *et al.*, 2010; Grif e Deboer, 2001).

4.4. Ambiente

O ambiente é apontado como um dos responsáveis pelo aparente aumento da incidência nos últimos anos (Hillier e Grif, 2001). Alguns estudos epidemiológicos procuraram avaliar a correlação entre o desenvolvimento/presença de DAC e determinadas condições ambientais. De realçar que estes estudos não comprovam causalidade entre os dois. As Tabelas 2 e 3 apresentam fatores que parecem estar associados ao menor ou maior do risco de desenvolvimento de DAC, respetivamente.

Os sinais clínicos iniciais de DAC podem ser sazonais ou não, dependendo dos alérgenos envolvidos. Mais de metade dos animais apresenta sinais sazonais e destes 80% são sintomáticos na primavera/outono. Frequentemente, os sinais começam por ser sazonais, mas após meses ou anos, passam a ser não sazonais (Favrot *et al.*, 2010; Grif e Deboer, 2001).

Tabela 2 – Condições ambientais associadas a menor risco de desenvolvimento de DAC e respetivas explicações.

Condições ambientais associadas a menor risco de desenvolvimento de DAC	
<ul style="list-style-type: none">• Viver num ambiente rural e passear em florestas (Favrot <i>et al.</i>, 2010; Meury <i>et al.</i>, 2011)• Viver com outros animais (Meury <i>et al.</i>, 2011)• Inclusão de dietas caseiras/não comerciais na alimentação de cadelas em lactação (Nødtvedt <i>et al.</i>, 2007)• Exposição precoce a probióticos (Marsella, Santoro e Ahrens, 2012).• Exposição a endotoxinas (Looringh <i>et al.</i>, 2011)	<p>Em áreas rurais, os cães não passam tanto tempo no interior de casa e expostos a ácaros do pó.</p> <p>Hipótese da higiene: a exposição a microrganismos não patogénicos pode modular a resposta imunitária, tendo um efeito protetor no desenvolvimento de DAC (Looringh <i>et al.</i>, 2011; Marsella, Santoro e Ahrens, 2012).</p>

Tabela 3 – Condições ambientais associadas a maior risco de desenvolvimento de DAC e respectivas explicações.

Condições ambientais associadas a maior risco de desenvolvimento de DAC	
<ul style="list-style-type: none"> • Nascimento no início das estações polínicas (Miller, Griffin e Campbell, 2012) 	<p>O cão está particularmente suscetível à sensibilização durante os primeiros quatro meses de vida; a exposição precoce aos alérgenos é decisiva para o desenvolvimento de níveis elevados de IgE para esses e outros alérgenos, mais tarde na vida (Schiessl <i>et al.</i>, 2003). Nas estações polínicas, os cães são mais expostos a pólenes; no Outono, é mais provável que os cachorros passem a maioria do tempo dentro de casa, logo expostos a ácaros do pó; a adoção implica a mudança de ambiente no animal, possivelmente com maior exposição a vários alérgenos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Nascimento no Outono (Nødtvedt <i>et al.</i>, 2006) 	<p>Cachorros que vivem num galpão fora de casa estão mais expostos a agentes infecciosos, potencialmente causadores de infecções cutâneas e alterações na barreira epidérmica (Meury <i>et al.</i>, 2011).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Ser adotado entre as 8-12 semanas (Meury <i>et al.</i>, 2011) 	<p>O animal que passa muito tempo dentro de casa, normalmente está muito exposto a ácaros do pó, que constituem um dos principais alérgenos (Favrot <i>et al.</i>, 2010).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Viver num galpão exterior quando são cachorros (Meury <i>et al.</i>, 2011) 	<p>Nas cidades, os cães passam mais tempo dentro de casa, logo expostos a ácaros do pó; estão também mais expostos a poluentes, com efeito irritativo na pele. Os tutores de cães são mais propensos a levar o animal ao veterinário por prurido. A maioria dos veterinários com interesse em dermatologia localiza-se perto de cidades (Nødtvedt <i>et al.</i>, 2007).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Viver num ambiente interior (Favrot <i>et al.</i>, 2010; Tarpataki <i>et al.</i>, 2006) 	<p>Os cães deitam-se em superfícies com substâncias presentes no fumo do tabaco, irritativas e com potencial alérgico (Ka <i>et al.</i>, 2014).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Viver em áreas urbanas ou com elevada densidade populacional (Nødtvedt <i>et al.</i>, 2007) 	<p>Pensa-se que a lavagem frequente remova o sebo normal da pele, afetando a barreira epidérmica lipídica e comprometendo a sua função (Meury <i>et al.</i>, 2011).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grande exposição ao fumo de tabaco (Ka <i>et al.</i>, 2014) 	<p>Este fator pode ser “falso” e dever-se ao elevado número de dermatologistas veterinários em áreas húmidas, no estudo realizado. No entanto, os sinais de DAC parecem agravar-se quando os animais estão molhados, e é possível que ambientes mais húmidos aumentem o número de diagnósticos. Para além disso, ambientes húmidos constituem condições favoráveis para os ácaros do pó (Nødtvedt <i>et al.</i>, 2007).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Ser lavado pelo menos uma vez por semana (Meury <i>et al.</i>, 2011) 	<p>Os dermatologistas veterinários são mais propensos a diagnosticar DAC do que outros veterinários (Nødtvedt <i>et al.</i>, 2007).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Viver em áreas com elevada pluviosidade (Nødtvedt <i>et al.</i>, 2007) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Viver em áreas com um médico veterinário dermatologista (Nødtvedt <i>et al.</i>, 2007) 	

5. Manifestações clínicas

O principal sinal em dermatite atópica é o prurido (Favrot *et al.*, 2010; Grif e Deboer, 2001; Miller, Griffin e Campbell, 2012). O animal pode manifestar apenas prurido ou apresentar lesões primárias que consistem, principalmente, em eritema e, por vezes, em pequenas pápulas, manchas ou máculas (Grif e Deboer, 2001).

O prurido leva o cão atópico a coçar-se, a lambar-se excessivamente e, conseqüentemente, ao aparecimento de lesões derivadas do autotraumatismo. As lesões secundárias mais frequentes são as escoriações, erosões, úlceras, crostas, alopecia e descamação, e surgem principalmente nos locais de maior prurido. A cronicidade da inflamação substitui a pele eritematosa por pele hiperpigmentada ou liquenificada. Estão descritos outros sinais como sudorese excessiva ou seborreia marcada (Grif e Deboer, 2001; Jaeger *et al.*, 2010; Miller, Griffin e Campbell, 2012; Olivry *et al.*, 2010).

Por vezes, o único sinal de dermatite atópica são otites externas crônicas e recorrentes (Favrot *et al.*, 2010). Muitas vezes, a DAC está associada a infecções cutâneas por bactérias ou leveduras, e o animal atópico desenvolve complicações como dermatites húmidas agudas (*hotspots*), granulomas acrais ou dermatites por *Malassezia* spp. (Favrot *et al.*, 2010; Grif e Deboer, 2001).

Para além dos sinais cutâneos, alguns animais com dermatite atópica podem apresentar sinais respiratórios, mas não é muito frequente. Podem ter alterações gastrintestinais, ou estas ocorrerem devido a RAA não diagnosticada. Estão também descritas manifestações oculares, ciclos éstricos irregulares, baixas taxas de concepção e elevada incidência de pseudogestação (Miller, Griffin e Campbell, 2012).

As áreas tipicamente afetadas são o focinho, região periocular, pavilhão auricular, axilas, região inguinal, abdómen e membros (Jaeger *et al.*, 2010; Miller, Griffin e Campbell, 2012). Frequentemente, estão também envolvidos os espaços interdigitais, região ventral do pescoço e superfícies medial e fletora dos membros (Miller, Griffin e Campbell, 2012). Qualquer uma destas regiões pode ser afetada, ou uma combinação delas. Cerca de 40% dos cães apresenta prurido generalizado (Grif e Deboer, 2001). O padrão de distribuição varia conforme as raças, como representado na Figura 2 (Wilhem, Kovalik e Favrot, 2010).

A DAC é uma doença dinâmica, na qual os sinais clínicos variam entre indivíduos mas também no mesmo indivíduo, ao longo da sua vida (Miller, Griffin e Campbell, 2012).

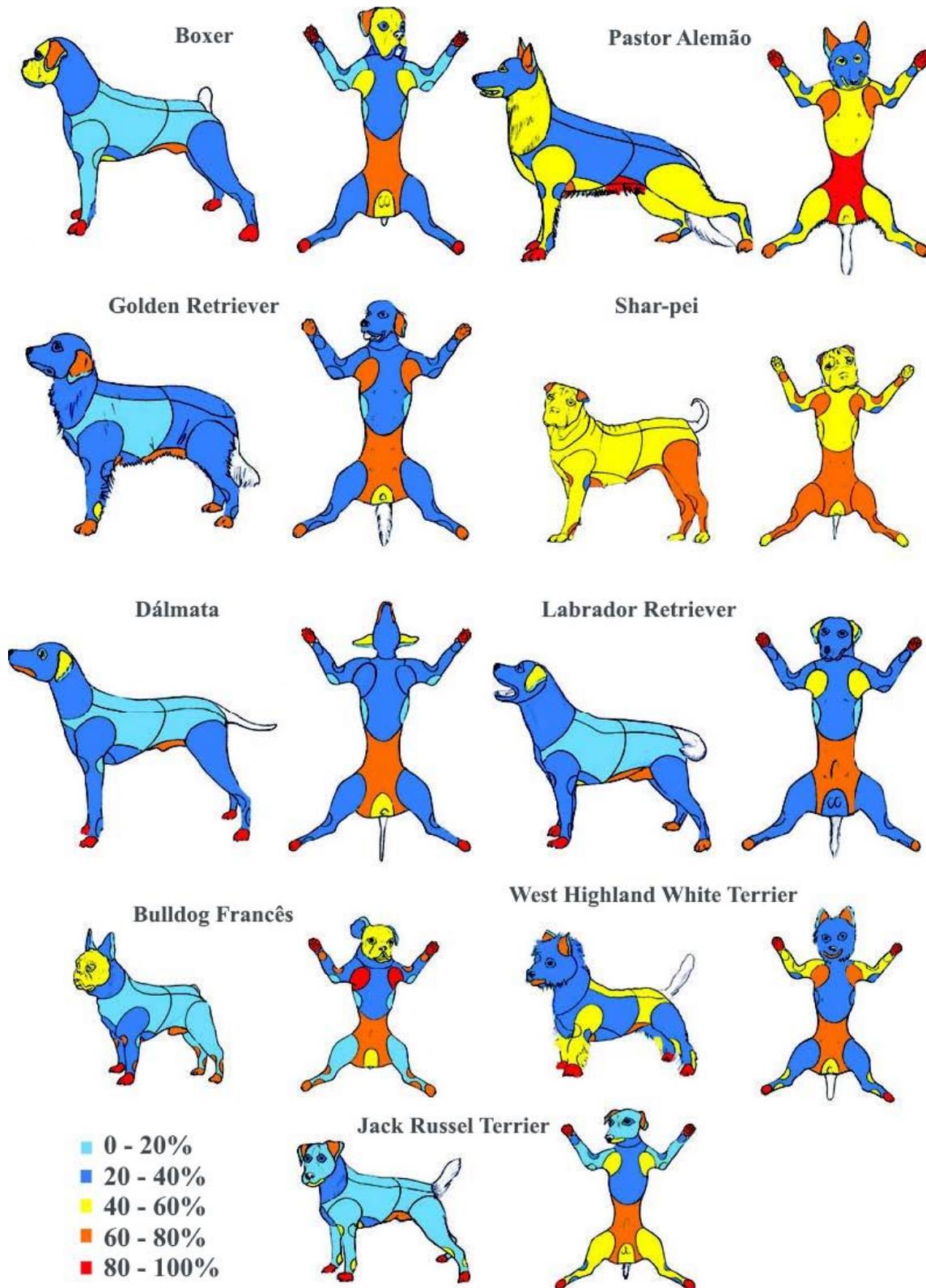


Figura 2 – Representação esquemática da distribuição lesional de dermatite atópica em algumas das raças mais predispostas. Cada cor está associada à percentagem de animais afetados no estudo. Adaptado de Wilhem e Kovalik, 2010

6. Diagnósticos diferenciais

O quadro clínico presente num animal com DAC pode ser o mesmo presente em outras doenças. Cada caso deve ter a sua própria lista de diagnósticos diferenciais, baseada na informação obtida na anamnese e nas observações ao exame físico. Esses diagnósticos diferenciais devem ser descartados ou controlados para que se possa estabelecer o diagnóstico definitivo de dermatite atópica. De uma forma geral, devem considerar-se as doenças causadoras de prurido cutâneo, referidas, em parte, na Tabela 4 (Hensel *et al.*, 2015; Olivry *et al.*, 2010).

*Tabela 4 – Diagnósticos diferenciais do cão com sinais de prurido.
Adaptado de Hensel et al., 2015*

Principais doenças pruriginosas no cão	
Doenças causadas por ectoparasitas	Pulgas
	Sarna sarcótica (<i>Sarcoptes scabiei</i>)
	Demodicose
	Queiletielose
	Pediculose
	Otoacariase (<i>Otodectes cynotis</i>)
	Trombiculose
Doenças causadas por microrganismos	Ácaros nasais (<i>Pneumonyssus caninum</i>)
	Pioderma
Doenças alérgicas	Dermatite por <i>Malassezia</i> spp.
	Dermatite alérgica à picada de pulga
	Dermatite atópica
	Reação adversa ao alimento
	Hipersensibilidade à picada de insetos
Doenças neoplásicas	Dermatite de contacto
	Linfoma cutâneo

7. Diagnóstico clínico

O diagnóstico de DAC é baseado na história e sinais clínicos compatíveis e na eliminação de outros diagnósticos diferenciais relevantes. O animal deve ser abordado por etapas, de forma a que o clínico consiga excluir os outros diagnósticos diferenciais e aproximar-se do diagnóstico definitivo (Hensel *et al.*, 2015). Após o diagnóstico clínico, podem ser realizadas provas alérgicas serológicas ou intradérmicas, ou biópsia seguida de histopatologia de pele, para fortalecer o diagnóstico, mas nenhum destes métodos consegue diagnosticar DAC de forma infalível. Possivelmente, a única forma de diagnosticar de forma inequívoca a DAC seria um teste de provocação, no qual se induziriam os sinais clínicos através da exposição controlada e

intencional aos alergénios. Na prática, este tipo de provas é difícil ou impraticável, para além de que poderia colocar em risco a vida do paciente (Deboer e Hillier, 2001).

7.1. Anamnese

A anamnese completa e detalhada é muito importante em dermatite atópica, não só para o diagnóstico, como também para instituir o tratamento adequado. Em consulta, deve obter-se o historial clínico completo do animal, nomeadamente no que diz respeito a protocolo de desparasitação, doenças e tratamentos realizados anteriormente. No que respeita ao problema de pele, deve atentar-se à idade em que surgiram os sinais e à sua evolução. Deve apurar-se o máximo de informação sobre o ambiente normal no qual o animal se encontra; em alguns casos, podemos aproximar-nos dos prováveis alergénios responsáveis por desencadear a sintomatologia (Hensel *et al.*, 2015; Miller, Griffin e Campbell, 2012; Olivry *et al.*, 2010).

7.2. Exame físico

A DAC não tem nenhum sinal patognomónico e pode manifestar-se através de diversos quadros clínicos, no entanto os sinais observados podem permitir a aproximação ao diagnóstico. A utilização de critérios de diagnóstico com boa especificidade e sensibilidade pode ser útil na prática clínica como *screening*, desde que não sejam utilizados isoladamente nem substituam o exame físico adequado, e sejam considerados apenas após a exclusão de outras causas de prurido como ectoparasitas, doenças bacterianas e doenças fúngicas.

Os critérios de diagnóstico que parecem ter maior sensibilidade e especificidade são os critérios de Favrot (Tabela 5). Um animal com história compatível que tenha 5 critérios positivos pode ser diagnosticado, de forma presuntiva, com DAC. A especificidade aumenta se existirem 6 critérios positivos, com uma taxa de erro de um animal mal diagnosticado em cada cinco (Favrot *et al.*, 2010). Um conjunto de critérios com elevada especificidade e baixa sensibilidade garante que um caso particular tem DAC, mas exclui alguns animais com a doença (falsos negativos). Um conjunto com elevada sensibilidade e baixa especificidade capta mais casos de DAC, mas permite a classificação de animais como atópicos quando não o são (falsos positivos) (Hensel *et al.*, 2015).

Tabela 5 – Listas de critérios de diagnóstico propostas por Favrot.
Adaptadas de Favrot et al., 2010.

Critérios de Favrot	
Set 1	Set 2
	Sensibilidade: 85% Especificidade: 79%
	Sensibilidade: 77% Especificidade: 83%
1. Início dos sinais antes dos 3 anos de idade	1. Início dos sinais antes dos 3 anos de idade
2. Cão que vive maioritariamente dentro de casa	2. Cão que vive maioritariamente dentro de casa
3. Prurido responsivo a corticoesteróides a doses anti-inflamatórias (0,5-1 mg/kg, SID)	3. Prurido sem lesões associadas na fase inicial da doença
4. Infecções fúngicas crónicas ou recorrentes	4. Membros torácicos afetados
5. Membros torácicos afetados	5. Pavilhões auriculares afetados
6. Pavilhões auriculares afetados	6. Margens das orelhas não afetadas
7. Margens das orelhas não afetadas	7. Área dorso-lombar não afetada
8. Área dorso-lombar não afetada	

7.3. Exclusão de outras doenças

O diagnóstico de DAC é realizado por exclusão. Uma abordagem inicial a lesões dermatológicas deve incluir determinadas provas simples de laboratório como tricograma, raspagens superficiais cutâneas e citologias de pele e ouvidos, não só para excluir diagnósticos diferenciais, como para detetar complicações e infeções oportunistas. Dependendo da complexidade do caso e das lesões apresentadas, podem ser usadas todas estas técnicas ou apenas algumas. O clínico deve executar corretamente estas técnicas, de modo a eliminar ou controlar doenças secundárias, perceber a sua contribuição para o grau de prurido do animal e procurar uma doença primária que predisponha estas afeções, neste caso, a DAC (Hensel *et al.*, 2015).

Os ectoparasitas podem, de forma geral, ser identificados através da observação direta, raspagens superficiais, citologia e tricograma. Alguns parasitas são difíceis de detetar e devem ser descartados apenas após a resposta ao tratamento antiparasitário adequado (Hensel *et al.*, 2015). Para além de ser útil no diagnóstico, o tricograma fornece informações acerca do estado do pelo e da fase de crescimento no qual este se encontra. Uma imagem com hastes pilosas fraturadas, frequentemente na sua porção distal, com o restante folículo piloso normal, é uma imagem compatível com lesões de autotraumatismo, normalmente devido a prurido. A análise das raízes pilosas permite determinar a fase do pelo: a maioria dos folículos pilosos de um

animal saudável deve encontrar-se em telogénese (a fase de descanso) e, parte deles, em anagénesse (fase de crescimento) (Neuber e Nuttall, 2017).

A infeção/sobrecrescimento de *Staphylococcus pseudintermedius* ou de *Malassezia pachydermatis* é um problema secundário muito frequente em cães com dermatite atópica. O diagnóstico é realizado pelos sinais clínicos e pela observação dos microrganismos em microscopia. O envolvimento destes agentes altera a intensidade, padrão de distribuição do prurido e contribui para a cronicidade das lesões (Hensel *et al.*, 2015).

A fase final de exclusão de outras doenças pruriginosas normalmente é a investigação de uma reação a componentes do alimento. A RAA e a DAC são duas doenças clinicamente indistintas. Sempre que os sinais de dermatite atópica se estendem durante todo o ano, é necessário descartar RAA através de uma dieta de eliminação seguida de um teste de provocação alimentar, pois não existe nenhum teste de diagnóstico de maior ou igual eficácia (Hensel *et al.*, 2015). O objetivo da dieta de eliminação é fornecer ao animal uma alimentação com uma nova fonte proteica, à qual o sistema imunitário não reaja (Olivry, Bexley e Mougeot, 2017). Idealmente, a dieta de eliminação deve conter apenas ingredientes aos quais o cão nunca tenha sido exposto. A maioria das dietas comerciais contém uma grande variedade de ingredientes e muitas estão contaminadas com vestígios de outros alimentos, o que dificulta a seleção de uma dieta adequada. As opções mais viáveis atualmente são as dietas caseiras e as dietas hidrolisadas. A base proteica das dietas hidrolisadas é, normalmente, o frango ou a soja, e cães alérgicos a estes alergénios podem, por vezes, não responder a estas dietas de eliminação. Quando o animal não responder à dieta de eliminação comercial, o médico veterinário pode sugerir uma dieta caseira, pois é a que mais facilmente limita os ingredientes que o animal ingere (Hensel *et al.*, 2015). A dieta de eliminação deve ser mantida de forma exclusiva até à remissão total dos sinais ou durante 8 semanas, no mínimo. Mesmo que se verifiquem algumas melhorias, a dieta de eliminação não deve ser interrompida antes deste período, de forma a determinar se a melhoria é total ou parcial (Olivry, Mueller e Prélaud, 2015). Confirma-se que existe uma componente alimentar quando os sinais reaparecem após a reintrodução da dieta original (Hensel *et al.*, 2015).

8. Testes alergológicos

Após a exclusão de outras doenças pruriginosas prováveis, o médico veterinário pode fazer o diagnóstico clínico de DAC. Numa tentativa de confirmar o diagnóstico, podem fazer-se os designados testes alergológicos ou alérgicos, embora estes não assegurem de forma inequívoca que esteja presente um processo alérgico (Deboer e Hillier, 2001; Hillier e Deboer, 2001). Nenhum teste alérgico é completamente sensível e específico, pois os mecanismos que testam nem sempre são indicadores de alergia e animais assintomáticos podem ter reações positivas ou, pelo contrário, apresentar sinais compatíveis e testes alergológicos negativos (Hensel *et al.*, 2015). Os testes alérgicos podem ser serológicos e medir a produção de IgE específicas, ou intradérmicos e detetar a capacidade de desgranulação dos mastócitos cutâneos após exposição a alergénios (Deboer e Hillier, 2001; Hillier e Deboer, 2001).

Os testes alergológicos não devem ser usados como *screening* inicial num cão com prurido. Estão indicados quando existe forte evidência clínica para a dermatite atópica, após a exclusão dos outros diagnósticos diferenciais, nomeadamente em animais com sinais clínicos graves, que persistem mais de três meses num ano e que são difíceis de controlar através de terapia sintomática (Hensel *et al.*, 2015). A principal utilidade destes testes reside na identificação dos alergénios envolvidos na reação de hipersensibilidade, que permitirá a implementação de intervenções que diminuam a exposição aos mesmos e, principalmente, a seleção dos alergénios a incluir nas preparações de imunoterapia (Olivry *et al.*, 2010).

8.1. Testes serológicos

Os testes serológicos medem os níveis circulantes de IgE alérgénio-específicas contra um painel de alergénios considerado clinicamente relevante para o paciente. Os painéis consistem em combinações de alergénios de diferentes grupos e incluem normalmente pólenes, ácaros do pó, fungos e outros, em várias combinações (Deboer e Hillier, 2001).

O teste baseia-se na reação do soro do paciente com um extrato de alérgénio e na quantificação das ligações IgE-alérgénio formadas. A metodologia do teste varia entre os laboratórios de veterinária, devido à falta de *standardização* e de medidas de controlo de qualidade. Isto leva à existência de múltiplas variações na técnica realizada, no que diz respeito a: diferenças na origem dos extratos de alergénios, utilização de alergénios em fase sólida ou líquida, natureza

dos reagentes usados para detetar as ligações IgE-alergénio, molécula sinalizadora utilizada, realização ou não de um processamento prévio do soro para remover outras imunoglobulinas, diferenças na interpretação de resultados e falta de procedimentos de controlo de qualidade. A criação de regras a nível nacional ou internacional no sentido de padronizar e supervisionar os procedimentos laboratoriais dos testes serológicos veterinários permitiria a realização de testes fiáveis e a comparação de resultados de diferentes estudos de forma segura (Deboer e Hillier, 2001).

Os fatores que influenciam os resultados dos testes serológicos nos cães ainda estão pouco estudados. Alguns estudos preliminares sugerem variações dos resultados de acordo a estação do ano e com a administração anterior/concorrente de corticosteroides. Seria relevante para a prática clínica investigar como estes e outros fatores (p.e. idade, imunoterapia) podem influenciar os testes serológicos no cão (Deboer e Hillier, 2001).

Os testes serológicos apresentam vantagens em relação aos testes intradérmicos, pois não requerem sedação nem injeções repetidas, são mais convenientes/rápidos e apresentam menor risco de resultados influenciados pela administração de fármacos. As principais desvantagens são a medição de IgE circulantes, a não deteção de outras vias alérgicas e a elevada taxa de falsos positivos (Hensel *et al.*, 2015).

8.2. Testes intradérmicos

Os testes intradérmicos são um método *in vivo* que pode ser realizado na prática clínica, para medir a desgranulação dos mastócitos da pele perante a exposição a extratos de alergénios. Consistem na injeção intradérmica de soluções de alergénios e na avaliação da reação cutânea formada (Hensel *et al.*, 2015). Utilizam-se extratos aquosos de determinados alergénios. A seleção e número de alergénios a utilizar deve atentar à variabilidade geográfica do animal a ser testado, mas deve incluir-se extratos de alergénios de diferentes grupos (Hillier e Deboer, 2001).

Por convenção, utiliza-se o tórax lateral para realizar os testes. A pele onde são realizados os testes não pode estar inflamada, infetada, nem apresentar qualquer tipo de lesões. A região não deve ser limpa, deve fazer-se a tricotomia e identificar os locais de injeção com marcador à prova de água e a 3 cm de distância entre si. Depois, faz-se a injeção intradérmica de 0,5 ml das soluções a testar e das soluções de controlo. Utiliza-se um controlo positivo, normalmente uma

solução de fosfato de histamina a 0,001%, e um controlo negativo, que deve ser a solução na qual os alergénios concentrados são diluídos. Cerca de 15 a 20 minutos depois, comparam-se as reações cutâneas formadas para cada alergénio com as reações controlo (Hillier e Deboer, 2001).

Pode fazer-se uma avaliação objetiva através da medição do diâmetro da pápula ou área eritematosa formada, na qual a reação a cada alergénio é positiva quando tem um tamanho maior do que o valor intermédio dos controlos. As reações podem também ser avaliadas de forma subjetiva, através do tamanho/intensidade do eritema da pápula formada. A cada reação é atribuída uma pontuação de 0 a 4, considerando a reação do controlo negativo como 0 e a do controlo positivo como 4. Neste caso, uma reação é positiva quando tem pontuação igual ou superior a 2 (Hensel *et al.*, 2015; Hillier e Deboer, 2001).

Os resultados dos testes intradérmicos podem variar conforme a idade do animal, a estação do ano ou tratamentos anteriores de imunoterapia. Cães muito jovens podem não apresentar reatividade a determinados alergénios, pois podem ainda estar a desenvolver as suas hipersensibilidades, podendo ser necessário repetir o teste mais tarde (Hillier e Deboer, 2001).

As principais desvantagens dos testes intradérmicos em relação aos testes serológicos são o risco de reações adversas e a possibilidade de interferência de outros fármacos nos resultados. Podem ocorrer reações adversas aos testes intradérmicos, como prurido, inflamação ou urticária locais ou generalizados; raramente ocorrem reações sistémicas. Certos fármacos podem inibir a libertação de mediadores inflamatórios e interferir com os resultados, contribuindo para falsos negativos. Os anti-histamínicos e glucocorticoides devem ser descontinuados antes da realização dos testes, por um período mínimo que depende do fármaco, dose e cronicidade da sua administração (Hillier e Deboer, 2001).

9. Tratamento

A dermatite atópica é uma doença crónica e recidivante, cujo tratamento deve visar o controlo das crises agudas, mas também o maneio da doença a longo prazo, com o objetivo de reduzir a frequência de novas recaídas. O desenvolvimento dos sinais clínicos depende de múltiplos mecanismos fisiopatológicos e, por essa razão, a eficácia dos tratamentos varia muito de caso para caso. Frequentemente, são necessárias várias intervenções e a combinação de vários produtos para se obter um resultado satisfatório. Existem várias opções terapêuticas para o

controle sintomático da doença e existe um tratamento etiológico que pode ser considerado em determinadas condições (Marsella e Benedetto, 2017; Olivry *et al.*, 2010).

A abordagem terapêutica de dermatite atópica deve focar-se na redução do prurido e lesões cutâneas, resolução de infecções secundárias, restauro da função da barreira cutânea e redução da exposição aos alergénios (Marsella e Benedetto, 2017).

9.1. Identificação e evicção dos fatores desencadeadores

A identificação e, se possível, a eliminação da exposição aos alergénios é importante para prevenir o agravamento ou a recorrência das crises. As crises ocorrem quando o animal está exposto a uma carga de alergénios elevada. A redução do contacto com algum tipo de alergénios pode ser suficiente para diminuir o prurido. Alergénios frequentemente reconhecidos e causadores de DAC são pulgas, ácaros do pó e pólenes (Olivry *et al.*, 2010).

O teste de restrição e provocação alimentar é importante no início da doença para fazer o diagnóstico, mas pode ser reconsiderado no caso de crises recorrentes, se o tratamento anti-inflamatório não tem ou perdeu eficácia. Cães atópicos frequentemente adquirem novas hipersensibilidades e o desenvolvimento de uma alergia alimentar pode ser a causa de novas crises de DAC (Olivry *et al.*, 2010).

O animal com DAC está predisposto a desenvolver hipersensibilidade aos antigénios da saliva da pulga. Os cães atópicos devem estar sujeitos a um plano rígido de controlo de pulgas, principalmente se frequentam áreas endémicas de infestação de pulgas (Olivry *et al.*, 2010).

Os ácaros do pó são os alergénios ambientais mais comuns em cães com dermatite atópica. Podem ser tomadas medidas de controlo de ácaros do pó, embora a sua eficácia na prevenção de novas crises ainda não seja bem conhecida. Algumas medidas ambientais são a utilização de acaricidas, cobertores e colchões dos cães impermeáveis, aspirar e lavar a cama do cão e o chão da casa com frequência (Olivry *et al.*, 2010).

Infeções da pele e otites são fatores comuns de recaída em cães com dermatite atópica, pois agravam o prurido e as lesões. Estas infeções devem ser tratadas com antimicrobianos sistémicos e/ou tópicos, de acordo com as recomendações das *guidelines* de tratamento. Animais com predisposição a desenvolver estas infeções devem recorrer a tratamentos de profilaxia como limpezas frequentes dos ouvidos e da pele com os produtos adequados (Olivry *et al.*, 2010). Ao utilizar antimicrobianos tópicos, inclusivamente champôs, devemos evitar

produtos com efeito secante ou irritativo na pele, pois também podem contribuir para o desenvolvimento de crises (Olivry *et al.*, 2015).

9.2. Higiene e cuidado da pele e pelagem

No sentido de melhorar a qualidade da barreira cutânea, deve garantir-se a adequada higienização e cuidado da pele e do pelo, através de banhos, produtos tópicos calmantes ou aumento da absorção de ácidos gordos essenciais (AGE) (Olivry *et al.*, 2015).

O banho com alguma frequência e champô apropriado contribui de forma significativa para reduzir o prurido do animal atópico. É uma medida importante tanto no manejo a curto como a longo prazo da doença (Olivry *et al.*, 2010). O benefício do banho deve-se à ação mecânica da lavagem da pele e pelo do animal, que remove os alergénios e micróbios da superfície; para além disso, tem um efeito calmante e hidratante na pele (Schilling e Mueller, 2012). Não existem evidências de nenhum champô ou protocolo específico para aumentar os resultados. O estado da pele deve orientar a escolha do champô mais adequado: em pele oleosa e seborreica deve utilizar-se champôs antisseborreicos; em pele com predisposição a infeções, preferir champôs com antissépticos. O uso frequente de champôs antisseborreicos ou antimicrobianos pode irritar e secar a pele e nesse caso deve trocar-se de produto ou combinar com a aplicação de hidratantes. Algumas formulações como Allermyl® e Douxo Calm® demonstraram uma redução nos sinais e prurido a curto prazo, mas os fatores mais importantes parecem ser a intensidade e frequência dos banhos (Olivry *et al.*, 2015).

As dietas enriquecidas em AGE, os suplementos orais de AGE ou as formulações tópicas com AGE podem melhorar a qualidade da barreira cutânea. Também podem contribuir para reduzir os sinais clínicos e reduzir a medicação necessária, mas devido à sua eficácia limitada, não estão indicados como monoterapia. Necessitam de algumas semanas de tratamento para serem incorporados nas membranas celulares e terem efeito benéfico, que não é visível em menos de dois meses de suplementação, por isso não estão indicados para as crises agudas de DAC. Não existem evidências de que exista maior benefício em utilizar alguma combinação de AGE, dose ou formulação específicas (Olivry *et al.*, 2010).

9.3. Controlo do prurido

A redução do prurido é um dos pontos essenciais no tratamento de DAC. O uso de glucocorticoides tópicos é muito eficaz em reduzir o prurido e as lesões em DAC. Estão indicados em lesões localizadas e durante curtos períodos (até dois meses), pois o seu uso a longo prazo está associado a efeitos adversos como atrofia cutânea. Devido ao seu efeito atrófico, podem ser indicados temporariamente para diminuir a espessura das áreas com lesões crónicas liquenificadas. A duração e frequência do tratamento devem ser adaptados ao animal, mas o tratamento deve ser mantido até à remissão dos sinais. Devido ao risco de atrofia cutânea, devem ser aplicados de modo intermitente após a fase de indução com aplicações diárias (Olivry *et al.*, 2010). Os glucocorticoides tópicos, inclusivamente o aceponato de hidrocortisona a 0.0584% (Cortavance spray®), podem ser utilizados na prevenção proativa da DAC através da sua aplicação nas áreas do animal onde, de forma recorrente, surgem lesões. Esta aplicação deve fazer-se durante dois dias consecutivos todas as semanas e não está associada a atrofia cutânea. Para além de ter eficácia na redução dos sinais clínicos, melhora a hidratação e barreira cutânea (Lourenço *et al.*, 2016; Nam *et al.*, 2012).

Como alternativa aos glucocorticoides tópicos, a pomada de tacrolimus a 0,1% (Protopic®) mostrou ser eficaz em cães com dermatite atópica localizada. Os benefícios clínicos demoram algum tempo a ser visíveis desde o início da aplicação, razão pela qual não está indicado para tratar as crises agudas de DAC (Olivry *et al.*, 2010). O tacrolimus apresenta um custo mais elevado do que os glucocorticoides, tornando-se mais vantajoso quando começa a ser visível atrofia cutânea (Olivry *et al.*, 2015). É recomendada a sua aplicação duas vezes por dia durante uma semana e a subsequente redução na frequência até à mínima capaz de controlar os sinais (Olivry *et al.*, 2010).

A administração de glucocorticoides orais pode ser necessária para controlar sinais muito graves, extensos ou que as formulações tópicas não conseguem controlar. São muito eficazes em reduzir os sinais na maioria dos casos de DAC. Estão indicados para quadros generalizados, após a identificação e eliminação dos fatores de recaída, se possível. O uso dos glucocorticoides é contraindicado no caso de infeções bacterianas da pele. Os efeitos adversos, como poliúria, polidipsia, polifagia, atrofia muscular e predisposição a infeções urinárias, normalmente são proporcionais à potência dos fármacos, dose e duração da administração. A longo prazo, o uso de glucocorticoides pode resultar em *calcinosis cutis* e ao desenvolvimento de demodicose. Os

glucocorticoides injetáveis de longa ação devem ser evitados em DAC, pois não permitem o ajuste de doses, aumentando o risco de efeitos adversos. É recomendado o uso de prednisona, prednisolona ou metilprednisolona via oral em doses anti-inflamatórias (0,5 mg/kg por dia, uma ou duas vezes por dia) até à remissão clínica. Depois, deve fazer-se a redução da dose e frequência de administração até às menores capazes de controlar os sinais clínicos, de forma a minimizar o risco de efeitos secundários (Olivry *et al.*, 2010).

A ciclosporina é reconhecida por ter elevada eficácia no tratamento de DAC. Para além de melhorar significativamente os sinais clínicos, parece ter efeito na barreira cutânea, contribuindo para diminuir as perdas epidérmicas de água em cães atópicos (Zajac *et al.*, 2015). Os benefícios normalmente só são visíveis 4 a 6 semanas após o início do tratamento, razão pela qual está indicada para o maneio crónico da doença. Efeitos adversos leves (vómito e diarreia) são comuns, mas resolvem-se espontaneamente. Deve ser administrada a uma dose inicial de 5 mg/kg a cada 24 horas até uma melhoria dos sinais clínicos. Depois, de forma gradual, deve reduzir-se a dose ou o intervalo de administração. O ajuste de doses ou avaliação da resposta a este fármaco só devem ser feitos pelo menos um mês após o início da terapêutica (Olivry *et al.*, 2010).

O oclacitinib (Apoquel®) é um fármaco muito potente e eficaz contra o prurido. Está indicado para o tratamento de DAC a curto prazo de forma segura e tão ou mais eficaz do que os glucocorticoides orais (Gadeyne *et al.*, 2014). Também pode ser administrado de forma segura a longo prazo, na menor dose necessária para manter a remissão clínica dos sinais (Cosgrove *et al.*, 2015; Olivry *et al.*, 2015). Apresenta menos efeitos adversos do que os corticosteroides, normalmente sinais leves de anorexia, vómitos ou diarreia que se resolvem de forma espontânea (Cosgrove *et al.*, 2013). Este fármaco não está aprovado para cães com menos de 12 meses. A sua ação é visível em 24 horas e diminui o prurido durante cerca de 14 dias. É recomendada a administração oral de 0,4 - 0,6 mg/kg a cada 12 horas nas primeiras duas semanas de tratamento, e depois a mesma dose a cada 24 horas para manutenção (Collard *et al.*, 2013; Olivry *et al.*, 2015)

O lokivetmab (Cytoint®) é uma molécula biológica, recente e inovadora no controlo do prurido em dermatite atópica no cão. Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-IL-31, caninizado para não ser reconhecido e destruído pelo sistema imunitário do animal. Este anticorpo dirige-se especificamente à IL-31 circulante, bloqueando a sua ação e, dessa forma, impedindo o desencadeamento da cascata do prurido (Santoro, 2019). Está associado a uma

taxa muito baixa de efeitos adversos. É uma alternativa segura e eficaz para controlar e retardar o aparecimento das crises agudas. Como se trata de uma molécula desenvolvida recentemente, ainda não existem muitos estudos relativos à sua segurança e eficácia a longo prazo. No entanto, o lokivetmab pode ser considerado no manejo crónico da dermatite atópica, tanto como monoterapia como em combinação com outras opções de tratamento, quando os outros tratamentos não surtem efeito (Moyaert *et al.*, 2017; Tamamoto-Mochizuki, Paps e Olivry, 2019). Tem um efeito dose-dependente; uma única dose é capaz de reduzir o prurido em 1-3 dias e durante cerca de 4 semanas (Michels *et al.*, 2016). A dose mínima recomendada é de 1 mg/kg de peso corporal (Moyaert *et al.*, 2017).

Os anti-histamínicos de tipo 1, como a hidroxizina e a difenidramina, apresentam algum efeito anti-pruriginoso no cão, embora seja muito variável entre indivíduos. Não estão indicados como monoterapia para o manejo da doença crónica, mas podem ser complementares. A sua eficácia é maior quando são administrados de forma preventiva, com tomas diárias e contínuas, antes de surgir uma crise aguda (Olivry *et al.*, 2015).

Existem algumas evidências da eficácia da administração de interferão gama recombinante canino (Interdog®) na redução dos sinais de DAC, mas para já este produto comercial ainda não está disponível em Portugal (Iwasaki e Hasegawa, 2006). O interferão ómega recombinante de origem felina (Virbagen omega®) demonstra uma redução inconsistente dos sinais e do prurido (Olivry *et al.*, 2015).

O masitinib (Masivet®) parece ter algum efeito na DAC crónica, mas a utilização está associada ao desenvolvimento de danos renais. Pode ser considerado quando o animal não responde a outras alternativas mais seguras, desde que conjugado com análises periódicas à função renal (Cadot *et al.*, 2011).

Estudos recentes têm vindo a investigar o efeito imunoterapêutico não específico dos probióticos na DAC, pois estes parecem demonstrar benefícios quando utilizados como adjuvantes (Kim *et al.*, 2015; Ohshima-terada *et al.*, 2015; Osumi *et al.*, 2019).

9.4. Imunoterapia alérgico-específica

A ITAE consiste na administração de extratos de alérgenos relevantes para o animal, de forma gradual, controlada e em concentrações crescentes, com o objetivo de diminuir os sinais clínicos associados às exposições subsequentes aos mesmos alérgenos (Grif e Hillier, 2001; Olivry *et al.*, 2010). Atualmente, é vulgarmente incluída no plano terapêutico de DAC e constitui o único tratamento capaz de modificar ou reverter os mecanismos patogénicos da doença, aumentando a tolerância dos animais atópicos aos alérgenos em causa e prevenindo a progressão da doença (Mueller, 2018).

9.4.1. Mecanismo de ação

Existem poucos estudos em relação ao mecanismo de ação da ITAE em medicina veterinária, não estando totalmente esclarecido o seu papel na alteração da resposta imunitária. No entanto, reconhece-se que a administração subcutânea de alérgenos tem um efeito na ativação de linfócitos, produção de citocinas e secreção de anticorpos (Loewenstein e Mueller, 2009).

9.4.1.1. Resposta mediada por células T

O balanço entre a resposta Th1 e Th2 é essencial para manter a saúde da pele quando exposta a potenciais alérgenos (Keppel *et al.*, 2008). A patogénese de DAC está associada a uma resposta Th2, com elevada produção de IL-4 e baixa expressão de IFN- γ , ou seja, reduzido rácio IFN- γ /IL-4. Um estudo realizado em cães atópicos verificou que, após a imunoterapia, o nível de IFN- γ aumentava e o valor de IL-4 não se alterava. Este estudo sugere que a imunoterapia aumenta significativamente a expressão de IFN- γ , elevando o rácio IFN- γ /IL-4 e modificando a resposta imunitária para uma resposta predominantemente Th1 (Loewenstein e Mueller, 2009; Shida *et al.*, 2004).

Pensa-se que o aumento da população de um outro tipo de linfócitos, os linfócitos T reguladores (T_{reg}), represente um papel importante no mecanismo de ação da imunoterapia em DAC. Os linfócitos T_{reg} têm propriedades imunossupressoras, inibindo o desenvolvimento da resposta Th2 e a inflamação associada à produção de IgE. Os linfócitos T_{reg} produzem citocinas distintas dos linfócitos Th1 e Th2, entre as quais a IL-10. Um estudo controlado verificou que cães que respondiam bem à ITAE apresentavam maior número de linfócitos T_{reg} e maior concentração sérica de IL-10 em relação a cães sem dermatite atópica. Estes valores não só aumentavam com

o tempo, como eram mais elevados em animais com maior redução do prurido. Os mesmo pacientes apresentaram uma diminuição significativa da concentração de IgE específica para os alérgenos incluídos na imunoterapia (Keppel *et al.*, 2008).

9.4.1.2. Resposta mediada por anticorpos

Pensa-se que o aumento do nível de imunoglobulina G (IgG) constitua um dos mecanismos de ação da imunoterapia. Estes anticorpos têm uma ação bloqueadora, impedindo a ligação de IgE aos alérgenos. Apesar de ter sido detetado um aumento no valor de IgG em cães sujeitos a ITAE, ainda não foi demonstrada a sua correlação com uma resposta clínica favorável. Alguns estudos verificam um maior aumento de IgG nos cães que melhor responderam ao tratamento, mas outros não verificaram esta associação (Hites *et al.*, 1989; Hou, Griffin e Hill, 2008; Loewenstein e Mueller, 2009; Mueller, 2018). Seria relevante determinar se o aumento de IgG observado está associado à resposta clínica ou se serve meramente como um marcador da resposta imunológica à ITAE (Grif e Hillier, 2001).

A imunoterapia parece ser responsável por um aumento transitório de IgE, seguido do seu decréscimo gradual durante e após a sua descontinuação (Foster *et al.*, 2002; Keppel *et al.*, 2008; Loewenstein e Mueller, 2009). Um artigo demonstrou que esse aumento era maior em animais com respostas mais fracas à ITAE (Foster *et al.*, 2002).

Outros estudos reportaram resultados opostos a estes, não detetando aumentos significativos de IgG ou IgE em cães com respostas favoráveis à ITAE, o que sugere que a eficácia desta terapêutica não está necessariamente associada à produção destes anticorpos (Loewenstein e Mueller, 2009).

9.4.1.3. Diminuição da reatividade cutânea

Em medicina veterinária, apenas um estudo investigou o efeito da imunoterapia na reatividade cutânea. Verificou uma diminuição na resposta aos testes intradérmicos num grupo de cães sob ITAE com melhorias clínicas; no entanto, uma resposta semelhante foi obtida na maioria dos cães do grupo placebo. Estas observações contraditórias deveriam ser esclarecidas com investigações adicionais (Loewenstein e Mueller, 2009).

9.4.2. Indicações

A ITAE pode ser considerada como opção terapêutica em qualquer cão com o diagnóstico de dermatite atópica no qual tenham sido identificados os alérgenos mais prováveis de contribuir para a doença, e cuja evicção de tais alérgenos seja impraticável. A ITAE também está indicada, mesmo em animais com sinais sazonais, quando o tratamento sintomático não é eficaz, está associado a efeitos adversos que se pretende evitar ou não pode ser mantido durante longos períodos. É muito importante que esta forma de terapia apenas seja iniciada após o esclarecimento do tutor acerca do tempo, despesas e aspectos técnicos associados (Grif e Hillier, 2001; Loewenstein e Mueller, 2009; Olivry *et al.*, 2010).

9.4.3. Eficácia

Numerosos estudos sugerem uma elevada eficácia da ITAE no manejo de DAC, reportando taxas de sucesso entre 50% a 100% (Loewenstein e Mueller, 2009). Aproximadamente 50% a 80% dos cães com dermatite atópica após seis a doze meses de ITAE melhoram a sua sintomatologia e/ou diminuem a medicação antipruriginosa (Loewenstein e Mueller, 2009; Olivry *et al.*, 2010).

Embora alguns estudos sugerissem que a eficácia de ITAE era variável conforme a idade na qual surgira a doença, a idade na qual se iniciava a imunoterapia e a duração da doença, atualmente muitos investigadores concordam que nenhum destes fatores altera de forma significativa a taxa de sucesso deste tratamento. Os resultados de estudos que procuram determinar como a sazonalidade da sintomatologia, a raça do cão e o género influenciam o sucesso da terapêutica são contraditórios, não existindo ainda um consenso (Loewenstein e Mueller, 2009).

9.4.4. Formulação dos extratos de alérgenos

9.4.4.1. Seleção de alérgenos

A resposta clínica à ITAE é específica para os alérgenos incluídos nos tratamentos. Os alérgenos devem ser selecionados com base nos resultados dos testes alérgicos e na história clínica. É fundamental a obtenção do diagnóstico de DAC antes da realização dos testes

alérgicos, uma vez que é possível obter-se resultados positivos nos testes intradérmicos e serológicos em cães sem dermatite atópica (Loewenstein e Mueller, 2009). Para serem incluídos nas preparações de imunoterapia, os alergénios identificados através dos testes devem corresponder aos padrões de exacerbação dos sinais clínicos e deve existir provável exposição a esses alergénios baseada na história clínica e localização geográfica (Olivry *et al.*, 2010)

Apesar de não ser um resultado consistente, diversos estudos sugerem que a eficácia da ITAE é semelhante quer seja baseada nos resultados de testes intradérmicos, quer de testes serológicos. Possivelmente, a resposta à imunoterapia seria potenciada se fossem combinados os resultados dos dois testes na seleção dos alergénios (Loewenstein e Mueller, 2009).

Um estudo comparou a eficácia da imunoterapia baseada em alergénios não específicos para o indivíduo, com aquela baseada nos resultados de testes intradérmicos. Verificou melhorias clínicas em 18% e 80% dos cães dos diferentes grupos, respetivamente. Estes resultados demonstram a importância da seleção adequada dos alergénios para um resultado favorável ao tratamento (Grif e Hillier, 2001; Loewenstein e Mueller, 2009). Outro estudo investigou a eficácia da imunoterapia baseada em alergénios específicos da localização geográfica do paciente, e verificou uma resposta boa a excelente em 57% dos cães. Esta taxa de sucesso é relativamente semelhante à da ITAE baseada em testes alérgicos, propondo esta alternativa à imunoterapia convencional (Plant e Neradilek, 2017).

Na Europa, são mais utilizados extratos de alergénios precipitados em alumínio, o que permite uma libertação mais lenta dos alergénios, diminuindo a frequência de injeções (DeBoer, 2017). No entanto, existem também extratos aquosos, que em alguns estudos são considerados mais eficazes do que os que utilizam adjuvante (Loewenstein e Mueller, 2009).

9.4.4.2. Número de alergénios

Não existe um consenso relativamente ao número de alergénios que devem conter as preparações de imunoterapia sem comprometer a sua eficácia. Muitos estudos reportam que cães tratados com um elevado número de alergénios apresentam menor resposta e que a imunoterapia que contenha até 10 alergénios é mais eficaz (Loewenstein e Mueller, 2009; Zur *et al.*, 2002). Outro artigo reportou melhor eficácia quando foram incluídos 11 a 20 alergénios (Loewenstein e Mueller, 2009). No entanto, estudos mais recentes apontam não existir correlação entre a eficácia de ITAE e o número de alergénios (Loewenstein e Mueller, 2009; Schnabl *et al.*, 2006).

9.4.4.3. Mistura de alérgénios

Alguns estudos sugerem que o tipo de alérgénios incluído nas preparações de ITAE pode influenciar os resultados. Foram reportados melhores resultados em cães hipersensíveis aos pólenes, comparativamente com outros tipos de alérgénios, mas também existem estudos que não detetam diferenças significativas (Loewenstein e Mueller, 2009; Schnabl *et al.*, 2006).

Quando acondicionados em conjunto, as proteases dos fungos podem degradar os antigénios dos pólenes (Loewenstein e Mueller, 2009). Apesar das implicações clínicas subjacentes a esta degradação serem controversas, foi demonstrada maior eficácia na ITAE quando os extratos de alérgénios de pólenes e de fungos eram administrados em separado (Schnabl *et al.*, 2006). De acordo com um estudo, a imunoterapia apresenta piores resultados quando contém extratos de alérgénios de fungos, comparativamente a ter apenas alérgénios de pólenes ou de ácaros do pó (Loewenstein e Mueller, 2009).

Atualmente, os formulados para imunoterapia veterinária não separam os tipos de antigénio. São necessários mais estudos controlados em medicina veterinária para confirmar a importância desta separação de antigénios na ITAE (Loewenstein e Mueller, 2009).

9.4.4.4. Dose de alérgénios

Não existem recomendações uniformes nem evidências científicas que esclareçam a quantidade ótima de cada alérgénio nas preparações de imunoterapia em medicina veterinária. A falta de padronização dificulta a comparação entre estudos, que reportam as concentrações de alérgénios em diferentes unidades e, muitas vezes, não esclarecem a concentração de cada alérgénio na preparação final (Grif e Hillier, 2001; Loewenstein e Mueller, 2009; Mueller *et al.*, 2018).

Por conveniência, utilizam-se preparações de manutenção com concentrações totais entre 10 000 a 20 000 PNU/mL. Estudos retrospectivos que comparam protocolos em doses mais baixas (*low-dose*) ou mais altas (*high-dose*) com o protocolo com a dose convencional obtêm resultados contraditórios. Tanto é reportado que doses mais elevadas são mais eficazes do que doses mais baixas, como vice-versa (Loewenstein e Mueller, 2009). Também foi sugerida igual eficácia entre ITAE com a dose convencional e a dose mais baixa (Colombo *et al.*, 2005).

9.4.5. Vias de administração

Tipicamente, os alergénios são administrados por via subcutânea. Os estudos que avaliam a eficácia desta via sugerem uma resposta boa a excelente em aproximadamente dois terços dos cães, independentemente da idade, género, raça, sazonalidade da sintomatologia ou protocolo em doses altas ou baixas (Loewenstein e Mueller, 2009; Mueller, 2018).

Tem-se vindo a investigar a administração sublingual de extratos de alergénios. Esta já se encontra disponível em alguns países e consiste na aplicação de uma pequena quantidade de alergénios entre os lábios e as gengivas (Mueller, 2018). Um estudo preliminar num pequeno número de cães verificou não só a diminuição das IgE, como melhoria clínica associada a esta via de tratamento (Deboer, Verbrugge e Morris, 2016). Foi também demonstrada a eficácia e segurança da imunoterapia sublingual, inclusivamente em alguns animais que não haviam respondido à ITAE subcutânea convencional (Olivry *et al.*, 2015). São necessários mais estudos para determinar um protocolo de tratamento, pois ainda não existe consenso acerca da concentração e frequência de administração (Mueller, 2018; Ozmen e Marsella, 2014).

A imunoterapia intralinfática em cães é uma alternativa segura às outras vias de administração. Consiste na injeção mensal de uma pequena quantidade de extrato de alergénios (tipicamente 0,1 mL) no gânglio linfático submandibular ou poplíteo. Os estudos publicados reportam melhorias clínicas a longo prazo apenas num reduzido número de animais, e a maioria deles necessita de injeções intralinfáticas ou subcutâneas de modo contínuo. No entanto, também foram reportadas melhorias clínicas em animais tratados com imunoterapia intralinfática que não haviam respondido à imunoterapia convencional (Mueller, 2018).

9.4.6. Protocolos de administração

A ITAE convencional consiste na injeção subcutânea de soluções com extratos de alergénios normalmente na concentração total de 10 000 a 20 000 PNU/mL. É dividida em período de indução e período de manutenção. Na fase de indução são administrados volumes gradualmente crescentes da preparação com os alergénios, com 2 a 7 dias de intervalo entre injeções. Na fase de manutenção, utiliza-se o mesmo volume em cada injeção, correspondente à dose máxima administrada, com intervalos entre 5 a 20 dias (Grif e Hillier, 2001; Loewenstein e Mueller, 2009).

O volume administrado e intervalo entre administrações não estão padronizados, devendo ser adaptados à resposta do paciente, nomeadamente no que diz respeito à melhoria ou pioria de sintomatologia, e presença de reações adversas (Olivry *et al.*, 2010). Se o prurido aumenta diretamente após a injeção, o volume deve ser diminuído na administração seguinte. Se o prurido aumenta alguns dias antes da injeção seguinte, então é recomendado diminuir o intervalo de tempo entre administrações. Outra recomendação é a diminuição do volume administrado se não forem observadas melhorias aos seis meses de tratamento e, caso o prurido diminua, a imunoterapia é continuada sem mais alterações (Loewenstein e Mueller, 2009; Mueller, 2018).

Nos protocolos *rush* de imunoterapia, o período de indução é abreviado para um dia, no qual as injeções são administradas de hora a hora. Os cães são mantidos em ambiente hospitalar e monitorizados continuamente (Mueller, 2018). Este protocolo está associado a maior risco de urticária ou prurido intenso, sendo normalmente recomendada uma pré-medicação com anti-histamínicos (Mueller, 2018). Observou-se uma melhoria no prurido e na redução de medicação em cães sujeitos a protocolos *rush* de ITAE após um ano de tratamento (Olivry *et al.*, 2015). Um estudo controlado observou que os protocolos *rush* obtinham a melhoria máxima após 6,8 meses, comparativamente com os 9,2 meses dos protocolos convencionais, embora estes resultados não tenham verificado significância estatística (Mueller, 2018).

9.4.7. Resposta do paciente

O período necessário para se observarem os benefícios clínicos máximos da imunoterapia é desconhecido. No entanto, este fator tem um impacto significativo na qualidade de vida do animal e, principalmente, na *compliance* do seu tutor (Loewenstein e Mueller, 2009).

Os critérios de avaliação da eficácia da imunoterapia no tratamento de DAC variam conforme os estudos realizados. Considera-se que a terapia é eficaz quando reduz significativamente o número/intensidade de crises e/ou diminui significativamente a necessidade de tratamento farmacológico (Colombo *et al.*, 2005; Zur *et al.*, 2002). A eficácia de ITAE a longo prazo não foi determinada em nenhum estudo controlado (Loewenstein e Mueller, 2009).

São reportadas melhorias tão rápido como aos 2 meses, e tão tardiamente como aos 9 meses. Estudos realizados recomendam que a resposta seja avaliada após os 8 ou 9 meses, defendendo que cães que não tivessem respondido até este período teriam pouca probabilidade de responder mais tarde (Loewenstein e Mueller, 2009). Atualmente, as *Guidelines* de tratamento de DAC

propõem que a ITAE seja continuada durante, pelo menos, um ano até se verificar a sua eficácia (Olivry *et al.*, 2010). A duração total de ITAE que deve ser realizada também não está determinada em medicina veterinária. A maioria dos pacientes necessita de muitos anos de terapia continuada. A recomendação mais atual sugere que se tente diminuir a frequência de administrações, ou mesmo parar, em animais com remissão prolongada dos sinais, e avaliar a resposta (Olivry *et al.*, 2015). Estudos com períodos de *follow-up* variáveis ou desconhecidos demonstraram a melhoria clínica após a descontinuação da terapia em 4% a 35% dos cães (Loewenstein e Mueller, 2009).

9.4.8. Reações adversas

A incidência de efeitos adversos em ITAE convencional varia entre 5% a 50%, embora estes resultados advenham de estudos onde não foi permitida a administração de medicação antipruriginosa (Loewenstein e Mueller, 2009).

O efeito adverso mais comumente observado em ITAE é o aumento do prurido após os tratamentos. Esta reação pode ser evitada através da diminuição do volume administrado ou pela administração prévia de anti-histamínicos, como é feito nos protocolos *rush*. Verificou-se que cães tratados com um placebo que continha o adjuvante utilizado nas preparações de ITAE manifestavam prurido generalizado, o que sugere que esse adjuvante possa ser parcialmente responsável pela reação observada. A deterioração clínica após as administrações pode ser uma indicação de que o animal excedeu o máximo de tolerância para esses alergénios, devendo modificar-se a dose individual subsequente (Loewenstein e Mueller, 2009; Mueller, 2018).

Raramente ocorrem reações localizadas no local de injeção e estas, normalmente, não requerem alterações no protocolo realizado (Loewenstein e Mueller, 2009). Um pequeno número de pacientes (<1%) manifesta reações sistémicas, e estas incluem sonolência, depressão, ansiedade, hiperatividade, diarreia, vômito, urticária/angioedema e, muito raramente, colapso e anafilaxia (Loewenstein e Mueller, 2009; Mueller, 2018). Para efeitos moderados podem ser administrados glucocorticoides ou anti-histamínicos, e em casos de anafilaxia deve ser administrada epinefrina intravenosa (Mueller, 2018).

9.4.9. Medicação concomitante

Uma vez que os efeitos de ITAE não são imediatos, na maioria dos animais é necessária a administração concomitante de anti-inflamatórios de forma a manter a qualidade de vida do animal até ser avaliada a eficácia do tratamento (Olivry *et al.*, 2010).

Não existem evidências da interferência de anti-inflamatórios tópicos ou sistêmicos na resposta de ITAE (Olivry *et al.*, 2010). Alguns autores recomendam evitar os glucocorticoides durante a fase de indução, apoiando-se na possibilidade destes compostos suprimirem os mecanismos de ação da imunoterapia e no facto de não permitirem a observação de melhorias clínicas ou reações adversas, o que impede possíveis modificações dos protocolos de forma a aumentar a sua eficácia. No entanto, foi realizado um estudo que não verificou diminuição da resposta ao tratamento com a administração de prednisolona em dias alternados durante o período de indução (Grif e Hillier, 2001; Loewenstein e Mueller, 2009).

Pensa-se que os AGE, anti-histamínicos, lokivetmab e o uso de champôs não interfiram com a indução de tolerância. Não existem evidências da interferência da ciclosporina ou oclactinib, no entanto, alguns autores recomendam evitar a sua utilização a longo prazo durante o primeiro ano de ITAE ou limitar a sua administração aos casos em que sejam extremamente necessários (Mueller, 2018).

9.4.10. Reavaliação

De acordo com dois estudos, até 49% dos tutores descontinuaram os tratamentos sem consultar o médico veterinário, tendo sido apontada como principal razão a não observação de melhorias (Loewenstein e Mueller, 2009). O esclarecimento do tutor, assim como o *follow up* ativo do paciente constituem fatores muito importantes para o sucesso da ITAE (Grif e Hillier, 2001).

O paciente deve ser avaliado frequentemente, uma vez que a resposta ao tratamento é muito variável entre indivíduos e permite orientar as alterações ao protocolo. Para além disso, a recorrência ou exacerbação dos sinais clínicos está associada a múltiplos fatores, como a presença de outras doenças cutâneas, como pioderma bacteriano, dermatite por *Malassezia* spp. ou o desenvolvimento de novas alergias. É muito importante a identificação precoce e o manejo destes fatores para otimizar as taxas de sucesso (Grif e Hillier, 2001; Loewenstein e Mueller, 2009).

9.4.11. Futuro

Apesar da ITAE ser comumente utilizada e recomendada para o tratamento de DAC, as evidências da sua eficácia são limitadas. Quando avaliado o nível de evidência científica através do *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), conclui-se que os estudos existentes em ITAE em medicina veterinária apresentam provas inconsistentes de qualidade limitada orientadas para o paciente (DeBoer, 2017; Olivry *et al.*, 2015).

As razões para a falta de estudos mais frequentes e rigorosos no cão são, por um lado, os elevados custos e tempo que implicam, uma vez que a resposta à terapia pode demorar um ano ou mais. Por outro lado, os extratos de alérgenos não foram sujeitos aos estudos normalmente requisitados aos produtos biológicos supervisionados pela *Food and Drug Administration* (FDA), nomeadamente estudos de determinação das doses, análise da segurança a curto e a longo prazo e ensaios clínicos controlados e em larga escala (DeBoer, 2017).

A falta de padronização da formulação de extratos de alérgenos e dos protocolos de ITAE constituem problemas já mencionados que, se investigados e solucionados, permitiriam a otimização da terapêutica. É necessária a consolidação dos conhecimentos existentes sobre a formulação das vacinas, nomeadamente no que respeita ao número de extratos, à inclusão de extratos com proteases, ao método de seleção dos alérgenos, e aos riscos e benefícios da utilização de extratos com adjuvantes de alumínio, essencialmente a nível das consequências da sua exposição crónica (DeBoer, 2017).

A administração sublingual de ITAE constitui uma modalidade recente em medicina veterinária, disponível em apenas alguns países (Deboer, Verbrugge e Morris, 2016). São desconhecidos alguns aspetos deste método, cujo esclarecimento pode aumentar os resultados. Os protocolos *rush* ainda são realizados com reduzida frequência, apesar de apresentarem a vantagem de limitar o número de injeções aliada à mesma eficácia (DeBoer, 2017).

A melhor compreensão dos mecanismos imunológicos associados à ITAE permitiria identificar marcadores do sucesso de ITAE, que poderiam orientar a decisão do clínico em manter ou cessar os tratamentos, evitando a continuação de uma terapia que nunca apresentaria eficácia ou, pelo contrário, a interrupção do tratamento por não se observarem melhorias clínicas. Aumentos significativos de linfócitos *Treg* e IL-10 foram detetados em cães com respostas favoráveis à ITAE, mas a possibilidade destas moléculas constituírem marcadores da sua eficácia ainda não foi explorada para além disto (DeBoer, 2017; Keppel *et al.*, 2008).

A dermatite atópica em cães parece ser muito semelhante à doença em humanos, e os avanços realizados em medicina humana poderiam orientar as investigações em veterinária, como a utilização de preparações alergénicas modificadas (denominados alergoides), a formulação de alergénios recombinantes, a imunoterapia com péptidos específicos, a utilização de adjuvantes como *virus-like particles* (VLP) ou polímeros mucoadesivos (para administração sublingual) e a coadministração de substâncias imunomoduladoras (DeBoer, 2017).

CAPÍTULO II

1. Objetivos

O objetivo deste trabalho é a investigação da DAC e o enquadramento da ITAE no plano terapêutico da doença. A DAC é uma doença complexa cuja terapêutica multimodal pode incluir a ITAE. Este trabalho é um estudo dos casos clínicos observados durante o estágio curricular e pretende auxiliar na abordagem da doença, assim como na compreensão dos benefícios e limitações desta forma de tratamento.

2. Material e Métodos

2.1. Local e população do estudo

Os casos clínicos do presente estudo foram obtidos durante o estágio curricular realizado no Hospital Veterinário Vasco da Gama (HVVG), em Lisboa, entre setembro e dezembro de 2018. O hospital conta com um serviço de dermatologia veterinária dirigido pela Dra. Carla Pedroso, no qual pude acompanhar cerca de 75 consultas.

2.2. Seleção da amostra

O diagnóstico de DAC era baseado na história e quadro clínico compatíveis e na exclusão de outras doenças pruriginosas relevantes. Mediante os resultados obtidos, era elaborado um plano terapêutico para cada animal, que podia incluir ITAE. Nesses casos, eram realizados testes alérgicos serológicos que especificavam os alérgenos aos quais o animal era sensível. Com base nesses resultados, era requisitada a formulação de soluções a ser administradas conforme um protocolo de imunoterapia.

A amostra deste estudo ficou constituída por 13 cães com diagnóstico clínico compatível com DAC e cujo plano terapêutico incluiu a realização de ITAE.

2.3. Registo e especificação de dados em análise

2.3.1. Estudo epidemiológico da amostra

Da identificação dos 13 cães investigados foi realizado uma análise epidemiológica relativamente ao sexo, idade, raça, localização geográfica de habitação e *habitat* normal.

2.3.2. Descrição do processo de diagnóstico

Da mesma forma, recolheram-se informações sobre a obtenção do diagnóstico de DAC, tais como: questões frequentemente colocadas na anamnese; realização de provas de diagnóstico como tricograma, raspagem cutânea superficial e citologias; e realização de dieta de eliminação seguida de teste de provocação alimentar. A Figura 4 apresenta, de forma esquematizada, o modo como era abordado o cão com prurido durante o processo diagnóstico.

2.3.3. Caracterização clínica da amostra

Com base nas consultas acompanhadas e na informação contida no sistema informático do hospital, o seguinte conjunto de dados sobre a história clínica foi obtido e registado: idade do animal quando surgiram os primeiros sinais clínicos; caracterização e classificação do processo inicial em agudo ou crónico (mais de 2 meses); presença de prurido e sua localização; presença de lesões cutâneas primárias e secundárias e sua localização; presença de conjuntivite, otite e alterações não dermatológicas; e presença e caracterização de infeções secundárias.

2.3.4. Registo do plano terapêutico prescrito

Em relação ao manejo da doença após o diagnóstico de DAC, foram registados todos os agentes farmacológicos, biológicos ou medidas utilizadas para controlo da sintomatologia.

2.3.5. Registo dos resultados dos testes serológicos da amostra

Os resultados dos testes serológicos realizados, inclusivamente do *screening* ambiental e dos painéis específicos de alergénios de interior e de exterior foram registados.

2.3.6. Descrição do processo de ITAE

Foi elaborado o registo da composição das vacinas utilizadas e o protocolo de ITAE efetuado. Foi também registada informação de cada caso individualizado relativamente a: número de crises de prurido antes e durante as diferentes fases de ITAE; período de tempo entre os primeiros sinais e início de ITAE; período de tempo no qual foram realizadas as diferentes fases de ITAE; principal substância antipruriginosa administrada nos últimos seis meses e frequência da sua administração (considerando-se recorrente quando era necessária mais do que uma vez no espaço de dois meses).

Identificação / Anamnese

- Raça, sexo e idade
- Protocolo vacinal e de desparasitação
- Alimentação, extras e mudanças
- História clínica passada (p.e. otites) e resposta a tratamentos
- Descrição dos sinais de prurido
- Idade ao aparecimento dos sinais
- Processo agudo ou crónico (>2 meses)
- Sintomatologia sazonal ou não sazonal
- Evolução das lesões
- Presença de sinais não cutâneos (p.e. espirros ou flatulência)
- Grau de prurido
- Associação do prurido a objetos/materiais, locais, passeios, pós-refeições ou alturas do dia

- Coabitação com outros animais
- Material das taças de bebida/comida
- Tecidos das camas e mantas com que contacta
- Presença de ambientadores ou velas
- Presença de tapetes
- Presença de fumadores e contacto do animal com o fumo
- Tipo de pavimento e detergentes utilizados na sua lavagem

Cão normal que se coça uma ou duas vezes por dia

Cão que para de dormir/comer/andar para se coçar



Exame físico e dermatológico

- Envolvimento do estado geral
- Observação do prurido em consulta
- Padrão de lesões
- Tipo de lesões: primárias ou secundárias

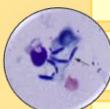
Exames complementares

- Provas de diagnóstico:



Tricograma

Raspagem superficial



Citologia cutânea

Citologia auricular



Exclusão de outras dermatoses

1. Tratamento de infeções cutâneas/auriculares
2. Tratamento de ectoparasitas detetados ou de forma empírica
3. Dieta de eliminação

Alimentação exclusivamente hipoalergénica

Sem melhoria total seguida de pioria dos sinais
Teste de provocação após >2meses

Diagnóstico de Dermatite Atópica

Figura 4 – Esquema ilustrativo do processo de diagnóstico dos casos de DAC da amostra em estudo.

3. Resultados

3.1. Estudo epidemiológico da amostra

A amostra incluída neste estudo é constituída por 13 cães, dos quais 10 eram fêmeas e 3 eram machos. Os animais acompanhados apresentavam idades compreendidas entre os 3 e os 13 anos, tendo em média 5 anos. A distribuição dos animais por idades apresenta-se no Gráfico 1. Na amostra estudada, foram representadas cinco raças (três *Bulldog Francês*, três Pastor Alemão, dois *Yorkshire Terrier*, um *Golden Retriever* e um *West Highland White Terrier*) e três cães sem raça definida, como indicado no Gráfico 2.

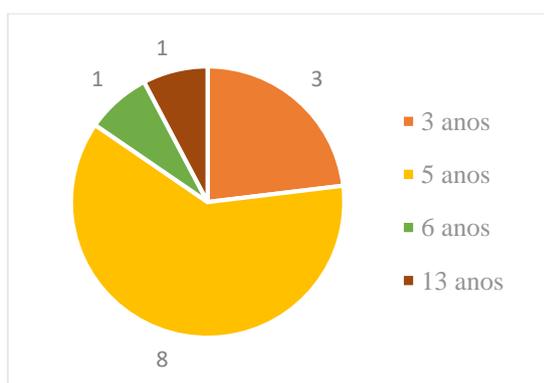


Gráfico 1 – Distribuição dos animais do estudo por idades.

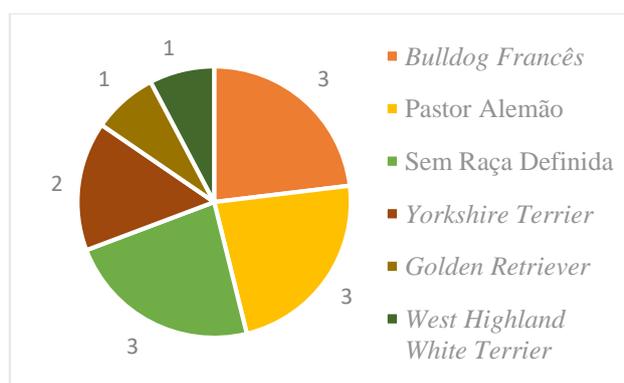


Gráfico 2 – Distribuição dos cães do estudo por raça.

Os animais amostrados habitavam no distrito de Lisboa ou nos seus arredores, representando concelhos como Lisboa, Loures, Odivelas, Setúbal e Sintra, como indicado no Gráfico 3.

O Gráfico 4 apresenta a distribuição dos animais no ambiente onde passavam a maioria do seu tempo: dentro de casa (*indoor*), no exterior (*outdoor*) ou em ambos os espaços.

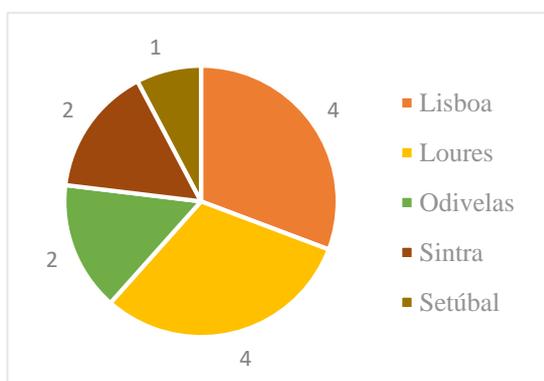


Gráfico 3 – Distribuição dos animais do estudo por concelhos de residência.

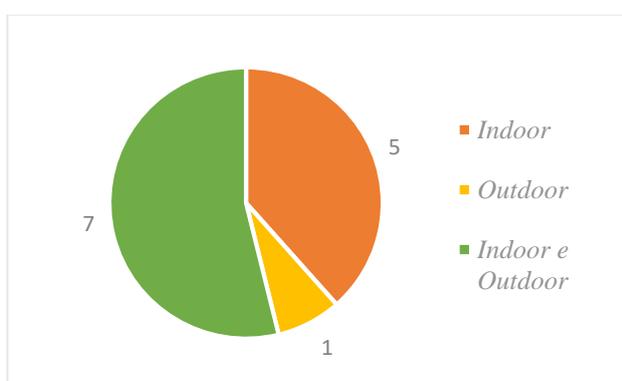


Gráfico 4 – Distribuição dos cães do estudo por ambiente interior ou exterior.

3.2. Processo de diagnóstico

A história clínica, o exame completo do animal e a exclusão de doenças com a mesma sintomatologia constituíram os principais passos para a obtenção do diagnóstico de DAC.

Os animais da amostra foram sujeitos a 16 tricogramas, 51 citologias cutâneas por zaratogoa ou por aposição, 24 raspagens cutâneas superficiais e 62 citologias auriculares por zaratogoa. Estes exames foram realizados antes do diagnóstico de DAC e durante as consultas de acompanhamento dos pacientes.

A Figura 3 esquematiza o que foi efetuado para despistar a reação alérgica ao alimento nos animais amostrados. Oito animais realizaram dietas de eliminação durante, pelo menos, dois meses, seguidas de teste de provocação alimentar. Durante a dieta de eliminação, observou-se a não melhoria da sintomatologia em cinco cães e a melhoria parcial em três, todas seguidas de pioria dos sinais no teste de provocação. Dos cinco cães que não foram sujeitos a despiste alimentar, dois alimentavam-se de rações hipoalérgicas, nomeadamente a Royal Canin® Anallergenic e a Advance® Atopic Care. Os outros três cães não foram sujeitos a esta prova de diagnóstico devido à falta de *compliance* da parte dos tutores e à sazonalidade dos sinais, que diminuía a probabilidade de estes se deverem a uma componente alimentar.

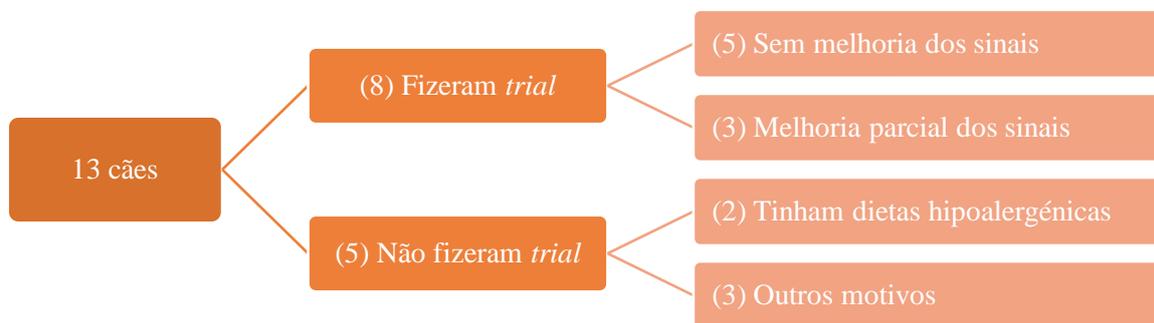


Figura 3 – Esquema representativo da realização ou não da prova de despiste alimentar nos animais da amostra em estudo.

3.3. Caracterização clínica da amostra

O aparecimento dos primeiros sinais clínicos surgiu em 5 animais antes do primeiro ano de idade, em 5 cães entre o primeiro e o terceiro ano de idade, em 2 cães depois dos três anos de idade, e num dos cães não se conhecia a história progressiva, embora aos quatro anos apresentasse sinais. O Gráfico 5 evidencia a distribuição dos animais por idade à primeira sintomatologia.

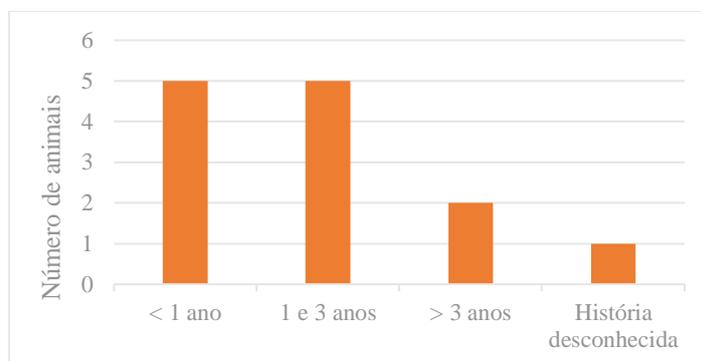


Gráfico 5 – Idade ao aparecimento dos primeiros sinais clínicos.

O processo que levava os tutores à primeira consulta era agudo em 6 animais e crónico (com mais de 2 meses) em 7 animais. Os primeiros sinais clínicos descritos consistiam na presença de prurido, lesões cutâneas, otites, ou conjuntivites, e a sua frequência nos animais do estudo encontra-se mencionada na Tabela 6. À primeira consulta, todos os animais apresentavam prurido, embora em diferentes regiões corporais, indicadas na Tabela 7. Dois animais apresentavam exclusivamente otites recorrentes; e outro animal apresentava apenas conjuntivite e sinais perioculares.

Tabela 6 – Sinais e lesões dos animais da amostra à primeira consulta de dermatologia.

Sinais observados à primeira consulta		Nº de animais (n=13)
	Prurido	13
Lesões primárias	Eritema	5
	Pústulas	1
	Alopécia	4
Lesões secundárias	Descamação	4
	Escoriações	1
	Hiperpigmentação	1
	Otite	4
Outros sinais	Conjuntivite	2

Tabela 7 – Localização principal do prurido à primeira consulta nos animais da amostra.

Localização do prurido à primeira consulta	Nº de animais (n=13)
Multifocal/Generalizado	7
Podal	2
Face/Cabeça	1
Auricular	2
Ocular	1

O exame completo do animal nas consultas de acompanhamento permitiu a observação de prurido e lesões cutâneas em diversas regiões corporais, compiladas na sua totalidade na Tabela 8. Dos padrões lesionais observados, é de destacar um cão que apresentava sempre sinais maioritariamente periorculares e quatro cães que apresentavam essencialmente sinais na face e membros.

Tabela 8 – Prurido, lesões cutâneas e região corporal afetada na amostra em estudo.

Nota: o número de observações das lesões e topografia podem estar contabilizadas mais do que uma vez no mesmo animal.

Localização		Lesões observadas																
		Perilabial	Periorcular	Face/Cabeça	Pavilhão Auricular	Pescoço	Axilas	Tórax	Abdómen	Região Inguinal	Membros	Membros	Flancos	Zona Lombar	Região perianal	Multifocal	Generalizado	TOTAL
Lesões primárias	Prurido	5	8	4	10	5	5	3	7	5	10	10	4	3	2	2	5	86
	Eritema	4	4	2	8	3	4	2	5	4	8	8	2		1	1	2	58
	Pápulas				1	1	2	1	3	2								10
	Pústulas			1	1	1	2	1	3	1	2	2	1					15
	Máculas/Manchas																	0
	Placas																	0
	Bolhas										1	1						2
	Nódulos																	0
	Comedões						1								1			2
	Alopécia		4	1	1	3	3	1	2		2	2		1	1	2		23
Lesões secundárias	Hipotricose									1	1				1	2	5	
	Crostas													1	3		4	
	Descamação seca		1		1			1	1		2	3		1	1		3	14
	Descamação oleosa								1	1			2			1		5
	Hiperpigmentação					1	1	1	2	1	4	4	1		2			17
	Hipopigmentação																	0
	Liquenificação					1	1	1	1	1	1	1	2		1			10
	Colaretos epidérmicos								1	1			1	1				4
	Escoriações							1					2		2			5
	TOTAL	9	17	8	22	15	19	12	26	16	31	32	15	6	12	8	12	-

A avaliação dos tricogramas não permitiu identificar a presença de qualquer agente patogénico, mas foram observados diversos pelos em fase de telogénese e muitas hastes pilosas quebradas. O exame citológico cutâneo revelou diagnóstico compatível com infeção ou sobrecrecimento de bactérias do tipo cocos e/ou leveduras em oito animais. A citologia cutânea e a observação clínica permitiram o diagnóstico de diferentes tipos de pioderma em sete cães, mencionados na Tabela 9. Na raspagem cutânea superficial detetaram-se formas de *Demodex* spp. em quatro cães. Um cão apresentava um quadro de dermatite alérgica à picada de pulga, no qual eram visíveis pulgas à superfície da pele.

Foram detetados sinais de otite como prurido e eritema em dez animais, constituindo um total de 38 casos. Nesses animais, a citologia auricular revelou 28 casos de infeção ou sobrecrecimento de bactérias e/ou leveduras, como representado no Gráfico 6.

Tabela 9 – Casos de pioderma observados nos animais da amostra.

Pioderma	Nº de casos
Foliculite bacteriana superficial	9
Pododermatite	3
Hotspot	2
Dermatite pregas de pele	2
Furunculose	1
Pioderma mucocutâneo	1

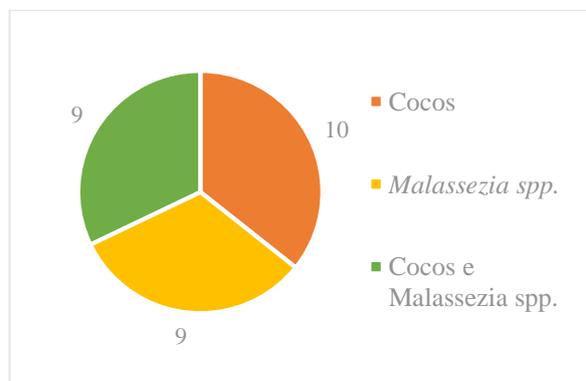


Gráfico 6 – Distribuição dos agentes microbianos detetados nas otites observadas.

Para além dos sinais dermatológicos, um animal tinha espirros ocasionais não associados a outra patologia e seis animais apresentaram sinais de conjuntivite, como hiperémia, blefaroespasmos e fotofobia.

Algumas das apresentações clínicas dos animais da amostra estão representadas nas Figuras 5 a 10.



Figura 5 – Alopecia/hipotricose, eritema e descamação seca na região lombar.
Fotografia gentilmente cedida pelo HVVG.



Figura 6 – Alopecia/hipotricose, eritema, pápulas e hiperpigmentação no abdômen e região inguinal.
Fotografia gentilmente cedida pelo HVVG.



Figura 7 – Alopecia/hipotricose, eritema e hiperpigmentação na região axilar e torácica.
Fotografia gentilmente cedida pelo HVVG.



Figura 8 – Alopecia/hipotricose, eritema e pápulas na região inguinal.
Fotografia gentilmente cedida pelo HVVG.

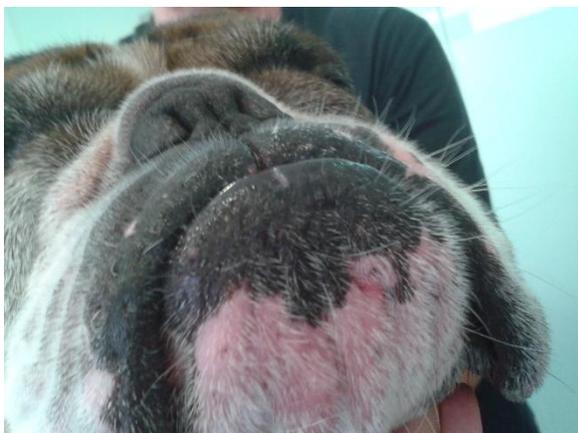


Figura 9 – Alopecia/hipotricose e eritema na região perilabial e facial.
Fotografia gentilmente cedida pelo HVVG.

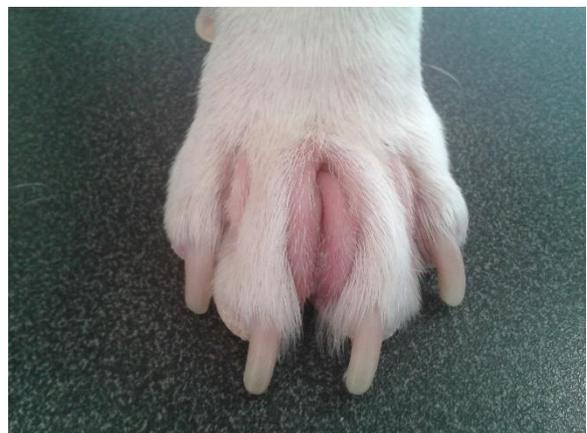


Figura 10 – Alopecia, eritema e tumefação da face ventral e espaços interdigitais num paciente com prurido podal crônico.
Fotografia gentilmente cedida pelo HVVG.

3.4. Plano terapêutico

O plano terapêutico prescrito variava conforme os casos e englobava diversas aproximações. Todos os casos amostrados necessitaram da prescrição de antipruriginosos e/ou anti-inflamatórios (anti-histamínicos, glucocorticoides, oclacitinib ou lokivetmab) para controlar o prurido intenso associado à doença. Os agentes antipruriginosos utilizados encontram-se descritos na Tabela 10. A alteração de princípios ativos, de dose ou de frequência administrada dependiam da resposta do animal. Procurava sempre reduzir-se a dose e frequência de administração para as menores possíveis capazes de controlar a sintomatologia.

Tabela 10 – Agentes com efeito antipruriginoso prescritos e/ou administrados à amostra em estudo.

	Princípio Ativo	Nome comercial	Nº de animais (n=13)
Oral	Oclacitinib	Apoquel®	13
	Hidroxizina (e Clorfeniramina)	Acalma®, Atarax®	9
	Prednisolona	Lepicortinolo®, Dermipred®	6
	Prometazina	Fenergan®	2
Tópico	Hidrocortisona	Cortavance®	1
Injetável	Lokivetmab	Cytopoint®	6
	Triamcinolona	Retardoesteroide®	2

De acordo com os sinais e sua intensidade, procurava evitar-se os fármacos usando terapias não farmacológicas. Em todos os casos, eram prescritos champôs para a lavagem do animal três vezes por semana a quinzenalmente, de acordo com a gravidade e controlo dos sinais clínicos. Eram também prescritos outros produtos, tais como formulações tópicas em spray ou mousse e suplementos tópicos ou orais em AGE. Todos os produtos utilizados, bem como o número de animais a que foram prescritos, apresentam-se na Tabela 11. Estes tratamentos eram utilizados não só como coadjuvantes nas crises agudas, mas também no maneio crónico do animal estável.

Para além disto, era também dada muita importância às medidas que o tutor poderia tomar em casa para diminuir a sensibilização do animal atópico, por exemplo diminuindo o contacto do cão com ácaros do pó. Algumas das medidas aconselhadas aos tutores encontram-se mencionadas na Tabela 12.

Tabela 11 – Tratamentos coadjuvantes prescritos à amostra em estudo.

Produto	Nome comercial	Nº de animais (n=13)
Champôs	Malaseb®	6
	Douxo® Pyo	5
	Douxo® Calm	4
	Kimiderm® Activ	3
	WeSkin®	3
	Douxo® Seb	1
Sprays e mousses	Douxo® Calm Mousse	8
	Douxo® Calm Spray	7
	Dermoscent® Essential Mousse	2
	Douxo® Seb Mousse	1
Suplementos spot on de AGE	Dermoscent® Pyo	7
	Dermoscent® Essential 6	6
	Douxo® Seb Spot on	3
Suplementos orais de AGE	Kimiderm® Reforce	9
	WeDerm®	6
	Omega Aid®	1

Tabela 12 – Exemplos de medidas ambientais recomendadas em consulta para diminuir a sensibilização.

- Preferir taças de comida/água de inox às de plástico.
- Preferir pavimentos sem tapetes ou tapetes mais baixos.
- Evitar tecidos sintéticos, lãs e polares, e preferir tecidos de algodão (p.e. colocar uma toalha nos locais onde o cão costuma deitar-se).
- Após a limpeza dos pavimentos com detergentes, lavá-los com água limpa.
- Evitar ambientadores e velas
- Fumar numa divisão separada do animal.

Para ajudar a cicatrização e proteger as lesões presentes, podiam ser prescritas pomadas e cremes para aplicação local, como as indicadas na Tabela 13.

Tabela 13 – Pomadas/cremes prescritos aos animais em estudo para proteger as lesões.

Nome comercial	Nº de animais (n=13)
Dermoscent® Bio Balm	4
Kimiderm® Intensive Creme	2
Bepanthene®	2
Omnimatrix®	1

De modo a controlar as infeções secundárias (cutâneas, auriculares ou oculares), era necessária a administração de substâncias com ação desinfetante ou antimicrobiana. Todos os produtos utilizados encontram-se mencionados na Tabela 14.

Tabela 14 – Agentes administrados e/ou prescritos à amostra em estudo para tratar ou prevenir infeções secundárias.

		Princípio Ativo	Nome comercial	Nº de animais (n=13)
Tratamento de infeções cutâneas	Orais	Amoxicilina + Ác. clavulânico	Synulox®, Nicilan®	5
		Cefalexina	Therios®, Tsefalen®	3
		Cefovecina	Convenia®	3
		Enrofloxacina	Baytril®	1
		Clindamicina	Zodon®	1
	Tópico	Ácido Fusídico e Betametasona	Isaderm® Gel	2
		Dexametasona e Canamicina	Calmoderme®	1
Tratamento de otites	Soluções de limpeza		Otoclean®, Otodine®, Actea® Oto, Abelia®	7
	Produtos antimicrobianos	Vários	Conofite®, Oridermyl®, Osrnia®, Aurizon®, Panalog®, Baytril® diluído, Tacrolimus®	9
Tratamento de problemas oculares		Vários	Isathal®, Voltaren®, Dexamytrex®, Tobrex®, Tropicil®, Clorocil®, Edolfene®, Lubrithal®, Dexaval®, Ocucan®, Oflex®	4

A totalidade dos tratamentos descritos foi realizada antes, durante e após a realização de ITAE.

3.5. Resultados dos testes serológicos

Os testes serológicos eram realizados quando se pretendia conhecer os alergénios aos quais o animal era sensível e requisitar a formulação da imunoterapia.

Em relação aos resultados do *screening* ambiental dos animais da amostra: 4 cães obtiveram resultado positivo exclusivamente a alergénios de interior; 3 cães obtiveram resultado positivo exclusivamente a grupos de alergénios de exterior; e 6 cães obtiveram resultado positivo em ambos os grupos de alergénios. O grau de positividade variava entre positivo baixo a positivo muito alto e encontra-se mencionado na Tabela 15.

Tabela 15 – Resultados do screening ambiental e frequência dos animais da amostra.

	Negativo	Positivo baixo	Positivo médio	Positivo alto	Positivo muito alto	Total de positivos
Grupo de alergénios de interior	3	2	2	2	4	10
Grupo de alergénios de exterior	4	2	4	0	3	9

Após o *screening* ambiental, era feita a requisição do painel interior, exterior ou ambos para identificar os alergénios envolvidos. Positividade no *screening* ambiental não implica que tenha sido feito o respetivo painel, pois por vezes animais tinham resultados positivos em ambos os grupos, mas apenas era pedido o painel específico de um deles. A escolha do painel era baseada no estilo de vida do animal (maioritariamente *indoor* ou *outdoor*) e no grau de positividade obtido no *screening* ambiental. A totalidade de alergénios incorporados nos painéis e valores obtidos nas serologias dos animais da amostra encontram-se registados na Tabela 16. O resultado considerava-se positivo quando se detetava um nível de anticorpos IgE-alergénio específicos igual ou superior a 150 unidades.

Tabela 16 – Resultados dos painéis de indoor e outdoor realizados na amostra em estudo.

Resultados			Unidades					Nº de positivos	
			<150	150 - 500	501 - 1000	1001 - 2000	>2000		
Alergénios									
Painel indoor	Ácaros	<i>Dermatophagoides farinae</i>	2	2	2	1	1	6	26
		<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	5	3	0	0	0	3	
		<i>Acarus siro</i>	1	5	0	1	1	7	
		<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	0	3	1	2	1	7	
		<i>Lepidoglyphus destructor</i>	5	2	1	0	0	3	
	Fungos	<i>Alternaria alternata</i>	5	1	1	0	0	2	11
		<i>Aspergillus fumigatus</i>	4	3	0	0	0	3	
		<i>Penicillium</i> spp.	5	2	0	0	0	2	
		<i>Malassezia</i> spp.	3	2	0	0	2	4	
	Pulga	Saliva de pulga	6	2	0	0	0	2	2
14Painel outdoor	Pólenes de árvores	Plátano (<i>Platanus hispanica</i>)	2	2	1	0	1	4	13
		Oliveira (<i>Olea europaea</i>)	2	1	2	1	0	4	
		Bétula (<i>Betula alba</i>)	1	3	0	1	0	4	
		Cipreste (<i>Cupressus sempervirens</i>)	2	0	0	0	1	1	
	Pólenes de gramíneas	Fléolo (<i>Phleum pratense</i>)	0	2	1	1	2	6	22
		Dáctilo (<i>Dactylis glomerata</i>)	0	1	0	0	1	2	
		Poa comum (<i>Poa annua</i>)	0	1	0	1	0	2	
		Azevém (<i>Lolium perenne</i>)	0	2	1	0	3	6	
		Gramma (<i>Cynodon dactylon</i>)	0	3	0	1	2	6	
	Pólenes de ervas	Azeda (<i>Rumex acetosella</i>)	1	1	0	1	2	4	14
		Plantaina (<i>Plantago lanceolata</i>)	1	1	0	1	2	4	
		Parietaria (<i>Parietaria</i> spp.)	2	0	0	1	1	2	
		Ansarina branca (<i>Chenopodium album</i>)	2	0	0	1	1	2	
		Artemísia (<i>Artemisia vulgaris</i>)	1	1	0	1	0	2	

3.6. Imunoterapia alérgico-específica (ITAE)

Desde o início da sintomatologia até ao início do protocolo de ITAE, os animais do estudo apresentaram um número variado de crises agudas de sinais, num espaço variado de tempo, indicados, respetivamente, nos Gráficos 7 e 8. Considerou-se que surgia uma crise quando reapareciam sinais após o controlo dos sinais anteriores.

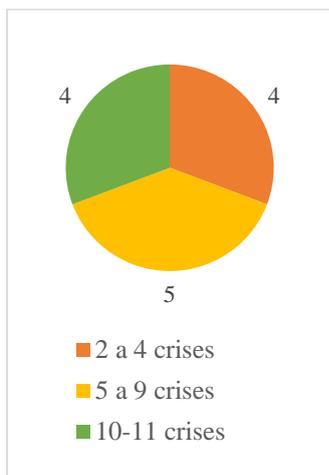


Gráfico 7 – Distribuição dos animais por número de crises agudas de sinais previamente ao início de ITAE.

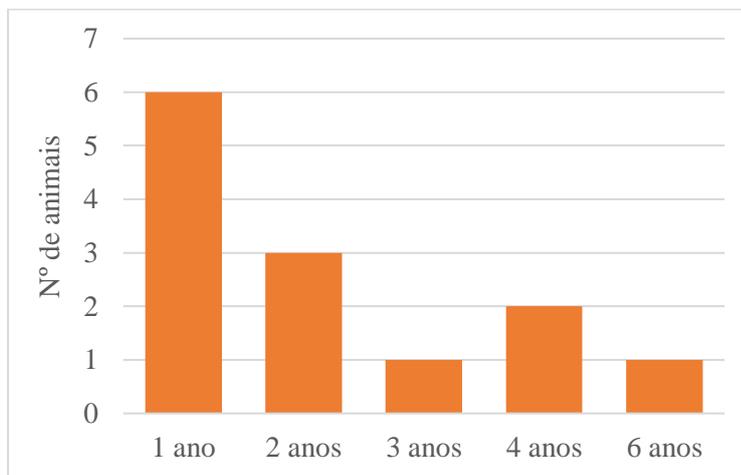


Gráfico 8 – Distribuição dos animais por período entre os primeiros sinais e o início de ITAE.

Após a decisão de se fazer ITAE, era efetuada a requisição das vacinas e o laboratório enviava embalagens com as formulações para aquele animal. A composição das vacinas variava conforme os resultados dos testes serológicos específicos e com a presença dos alérgenos no ambiente normal do cão; em caso de dúvida, o laboratório entrava em contacto com o médico veterinário responsável pelo caso para decidir entre os alérgenos a introduzir na vacina. Cada embalagem continha 3 frascos, denominados *vial A*, *vial B* e *vial C*, com concentrações em alérgenos crescentes. O exterior das embalagens indicava a composição em extratos de alérgeno e as diferentes concentrações de cada *vial*, como é visível na Figura 11.

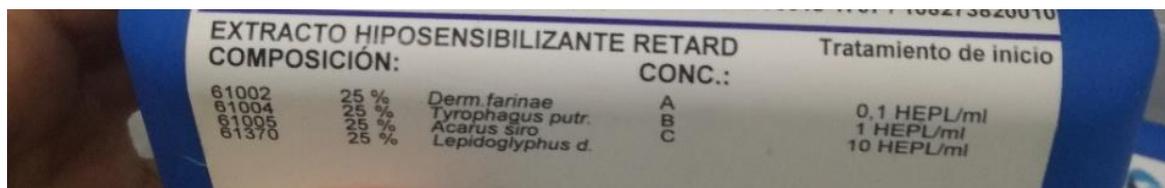


Figura 11 – Informação de uma caixa de imunoterapia específica, relativamente à composição e concentrações das vacinas.

Fotografia gentilmente cedida pelo HVVG.

O Gráfico 9 representa o número de alergénios diferentes contidos nas vacinas. As vacinas da nossa amostra continham entre 2 a 6 alergénios diferentes.

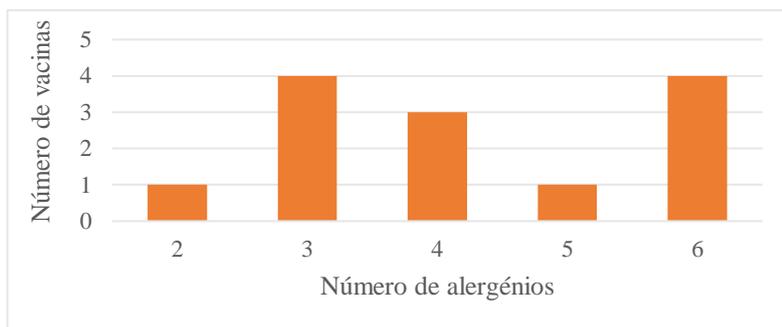


Gráfico 9 – Número de alergénios presentes nas vacinas da amostra.

As vacinas de 6 animais eram compostas por extratos de alergénios de interior; 5 de exterior; e 2 de ambos os grupos de alergénios. O número de vacinas com cada extrato de alergénio encontra-se mencionado na Tabela 17.

Tabela 17 – Alergénios presentes nas vacinas de ITAE formuladas para os animais da amostra.

Alergénio		Número de vacinas	
Painel indoor	Ácaros	<i>Dermatophagoides farinae</i>	6
		<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	2
		<i>Acarus siro</i>	5
		<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	8
		<i>Lepidoglyphus destructor</i>	4
	Fungos	<i>Alternaria alternata</i>	1
		<i>Malassezia spp.</i>	1
Painel outdoor	Pólenes de árvores	Plátano (<i>Platanus hispanica</i>)	1
		Oliveira (<i>Olea europaea</i>)	1
	Pólenes de gramíneas	Fléolo (<i>Phleum pratense</i>)	4
		Dáctilo (<i>Dactylis glomerata</i>)	2
		Azevém (<i>Lolium perenne</i>)	4
		Gramma (<i>Cynodon dactylon</i>)	6
	Pólenes de ervas	Azeda (<i>Rumex acetosella</i>)	4
		Plantaina (<i>Plantago lanceolata</i>)	4
		Ansarina branca (<i>Chenopodium album</i>)	1

O laboratório recomendava um protocolo de imunoterapia como o descrito nas Tabelas 18 e 19, que era tido como base e ajustado de acordo com a resposta do paciente, se necessário.

Tabela 18 – Protocolo de indução realizado.

Tabela 19 – Protocolo de manutenção realizado.

Protocolo de indução

- Semana 1 (*vial A*): 0.1ml
- Semana 2 (*vial A*): 0.3ml
- Semana 3 (*vial A*): 0.5ml

- Semana 5 (*vial B*): 0.1ml
- Semana 7 (*vial B*): 0.3ml
- Semana 9 (*vial B*): 0.5ml

- Semana 12 (*vial C*): 0.1ml
- Semana 15 (*vial C*): 0.3ml
- Semana 18 (*vial C*): 0.5ml
- Semana 22 (*vial C*): 0.8ml
- Semana 26 (*vial C*): 0.8ml
- Semana 30 (*vial C*): 0.8ml

Protocolo de manutenção

- Começa 4 semanas após o término do protocolo de indução
- É administrada sempre a mesma dose e concentração: 0,8 ml de *vial C*

- Mensalmente durante 8 meses. No final, pedir novo protocolo de manutenção. Fazer durante pelo menos 3 anos.

Os animais amostrados encontravam-se em diferentes fases do tratamento de ITAE. No período de recolha de dados, sete animais já não se encontravam a fazer ITAE. Dos animais que haviam interrompido a terapêutica, cinco fizeram-no após a fase de indução, antes de darem início ao protocolo de manutenção, e os outros dois interromperam o protocolo de manutenção antes de perfazer os três anos recomendados pelo laboratório.

As causas para a interrupção da imunoterapia estão distribuídas no Gráfico 10 e incluem: a falta de *compliance* dos tutores, que decidiam cessar a terapêutica por não observarem a melhoria rápida esperada; a decisão dos tutores ou do médico veterinário após se observar uma melhoria dos sinais; o facto de não se verificar qualquer melhoria após a fase de indução; e o aparecimento de problemas de saúde mais graves no animal. Os animais que interromperam a ITAE continuaram a ser acompanhados para a elaboração de um novo plano terapêutico e manejo dos sinais.

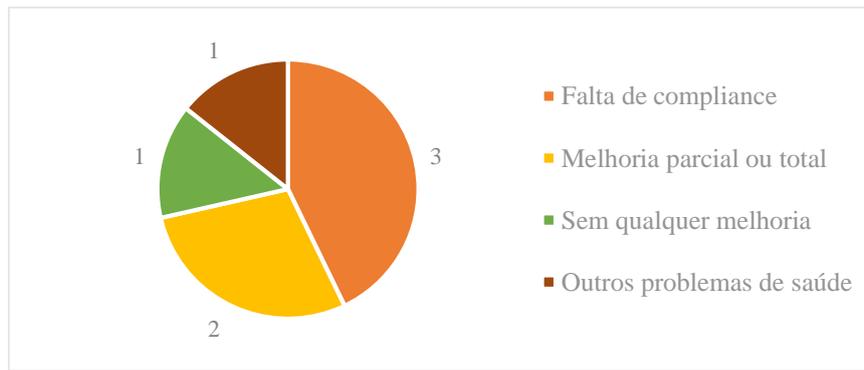


Gráfico 10 – Causas para a interrupção da imunoterapia nos animais do estudo.

Dos seis animais entre administrações de ITAE, três encontravam-se na fase de indução e três encontravam-se na fase de manutenção.

No total, os animais da amostra consistiam em 3 cães que não haviam ainda terminado a fase de indução, 5 cães que haviam terminado a fase de indução, mas não haviam iniciado a manutenção, e 5 cães que teriam iniciado o protocolo de manutenção.

A Tabela 20 compila informação de cada caso individualizado relativamente ao número de crises de prurido antes de iniciar a ITAE, durante cada uma das diferentes fases de imunoterapia e após a suspensão da terapêutica, para os animais que o fizeram. Entre parêntesis, encontra-se o período ao qual se refere a essa informação. Foi também feito o registo da administração de substâncias com efeito antipruriginoso nos seis meses que antecederam a obtenção de dados para este trabalho. Considerou-se uma administração recorrente aquela que era realizada mais do que vez no espaço de dois meses, e pontual aquela que era realizada com menos frequência.

Tabela 20 – Número de crises de cada animal antes da ITAE, na fase de indução, na fase de manutenção e após a suspensão de ITAE; fármacos e frequência de administração antipruriginosa nos seis meses que antecederam o registro de dados.

	Nº de crises				Toma de medicação com efeito antipruriginoso nos últimos seis meses	
	Antes de ITAE (meses)	Fase de indução (semanas)	Fase de manutenção (meses)	Após a suspensão de ITAE (meses)	Frequência	Fármaco
A	5 (2)	0 (9)			Pontual	Oclacitinib
B	10 (4)	3 (10)		0 (<1)	Pontual	Prednisolona
C	2 (1)	1 (16)			Pontual	Oclacitinib
D	5 (2)	3 (22)			Recorrente	Prednisolona, Oclacitinib
E	10 (4)	0 (30)		0 (<1)	Recorrente	Lokivetmab
F	4 (1)	1 (30)		0 (3)	Pontual	Oclacitinib, Prednisolona
G	5 (1)	3 (30)		3 (6)	Recorrente	Lokivetmab
H	6 (6)	4 (30)		0 (1)	Recorrente	Lokivetmab
I	11 (3)	4 (30)	1 (3)	6 (24)	Recorrente	Lokivetmab
J	10 (2)	3 (30)	4 (9)		Recorrente	Lokivetmab
K	2 (1)	4 (30)	0 (6)		Pontual	Lokivetmab
L	5 (1)	1 (30)	3 (16)		Pontual	Oclacitinib
M	3 (1)	2 (30)	6 (16)	0 (3)	Pontual	Oclacitinib

4. Discussão

O presente estudo inclui 13 cães sujeitos a imunoterapia alérgico-específica após o diagnóstico de dermatite atópica realizado no Hospital Veterinário Vasco da Gama. As fêmeas encontram-se sobrerrepresentadas (10 fêmeas e 3 machos), no entanto não pode concluir tratar-se de uma predisposição relativamente ao sexo. A predisposição de sexo de DAC é uma questão não totalmente esclarecida, embora a maioria dos estudos relate não existir predisposição de género (Grif e Deboer, 2001).

As raças mais representadas na amostra foram o *Bulldog* Francês e o Pastor Alemão. Todas as raças incluídas na amostra constituem uma raça em maior risco de desenvolvimento de DAC de acordo com, pelo menos, um dos quatro estudos consultados que têm em consideração as populações base (Grif e Deboer, 2001; Jaeger *et al.*, 2010; Sousa e Marsella, 2001; Zur *et al.*, 2002).

A maioria dos cães (n=8) vivia maioritariamente dentro de casa. Apenas um cão passava mais tempo num ambiente exterior e os restantes (n=4) frequentavam tanto espaços interiores como exteriores. Isto vai de encontro com os critérios de Favrot, que afirmam existir uma forte associação entre os animais que vivem maioritariamente *indoor* e o desenvolvimento da doença (Favrot *et al.*, 2010).

Quando um cão com sinais de prurido surge em consulta, as principais doenças cutâneas pruriginosas a ser consideradas são dermatite alérgica à picada de pulga, demodicose, sarna sarcótica, infeções cutâneas, reação adversa cutânea ao alimento e DAC (Hensel *et al.*, 2015; Rybníček *et al.*, 2008). Os diagnósticos diferenciais são descartados após a avaliação da história e sinais clínicos, realização de exames complementares e resposta às terapêuticas prescritas. Os exames complementares como tricograma, exame citológico e raspagem superficial cutânea permitem detetar e identificar agentes patogénicos presentes, descartando algumas das doenças enumeradas anteriormente. A dieta de eliminação seguida de teste de provocação revela se existe uma componente alimentar responsável pelos sinais clínicos, confirmando ou descartando a presença de RAA.

A RAA é confirmada quando o animal realiza a dieta de eliminação e se observa resolução ou melhoria dos sinais, seguida do teste de provocação com pioria da sintomatologia (Hensel *et al.*, 2015; Olivry, Mueller e Prélaud, 2015). Dos cinco cães que não realizaram a dieta de eliminação e teste de provocação, dois deles alimentavam-se exclusivamente de rações ditas

“hipoalergénicas”. A Royal Canin® Anallergenic é comprovadamente uma das rações comerciais mais eficazes na diminuição da sensibilização alimentar, não sendo provável que algum componente na dieta estivesse a desencadear uma reação alérgica (Bizikova e Olivry, 2016; Olivry, Bexley e Mougeot, 2017). A Advance® Atopic Care é uma dieta com coelho ou truta como fonte de proteína, não sofrendo processos de hidrolisação e, desse modo, não recomendada nas dietas de eliminação para diagnóstico de RAA. Neste cão, não se poderia excluir a hipótese de uma RAA. O médico veterinário deve alertar o tutor do animal e, se possível, os restantes membros familiares da importância de uma dieta de eliminação bem realizada, incidindo em erros frequentemente cometidos. O sucesso do diagnóstico depende da colaboração dos tutores, que muitas vezes não compreendem que pequenas ou ocasionais porções de alimentos fora da dieta prescrita podem interferir na resposta. Se a dieta de eliminação selecionada não for realizada de forma restrita e exclusiva, não se justifica a realização da prova, pois os resultados podem não corresponder à realidade (Gedon e Mueller, 2018; Hensel *et al.*, 2015). Para além disso, quando os sinais cutâneos são sazonais apesar da dieta se manter a mesma, exclui-se à partida a existência de alergia alimentar (Picco, Zini e Nett, 2008). Dos oito cães que realizaram a dieta de eliminação de modo adequado, cinco não verificaram qualquer melhoria durante esse período, descartando a reação ao alimento. Os outros três animais obtiveram melhoria parcial dos sinais durante a dieta de eliminação, seguida de pioria no teste de provocação. Nestes casos, existia não só uma componente alimentar, mas também outra condição concomitante responsável pelos sinais. Como já tinham sido excluídas as outras doenças prováveis, era feito o diagnóstico, por exclusão, de DAC. A RAA pode manifestar-se de igual forma à DAC, isto é, os componentes do alimento pode desencadear crises de dermatite atópica (Olivry *et al.*, 2007). Aparentemente, a RAA parece existir com elevada prevalência em cães atópicos. No entanto, ainda não existem estudos que verifiquem uma associação entre as duas doenças (Hillier e Grif, 2001; Olivry *et al.*, 2015).

A grande maioria dos cães amostrados (pelo menos dez animais) desenvolveu os primeiros sinais de dermatite atópica antes dos 3 anos e, destes, metade apresentava sinais antes do primeiro ano de idade. Estes dados coincidem com a informação da bibliografia, que afirma que a maioria dos animais começa a desenvolver sintomatologia entre os 6 meses e os 3 anos de idade, embora possa acontecer em qualquer idade (Grif e Deboer, 2001). Sete animais apresentavam a sintomatologia inicial há, pelo menos, dois meses. A cronicidade deste elevado número de animais pode dever-se à desvalorização da sintomatologia inicial pelos tutores; à incapacidade dos colegas em avaliar ou controlar a sintomatologia, que acaba por se prolongar

no tempo; ao baixo reencaminhamento para um serviço de especialidade, quer por parte de colegas, quer por parte dos tutores, pois estes assumem que implica maiores custos económicos.

Os principais sinais cutâneos que levaram os animais à consulta de dermatologia foram prurido, eritema, alopecia e descamação. Todos os animais apresentavam queixas de prurido à primeira consulta. Os tutores observaram os primeiros sinais de prurido de forma generalizada ou multifocal na maioria dos casos (n=7); depois exclusivamente na região da face/cabeça, auricular (no qual se incluem os casos de otites externas) ou ocular (n=4); ou exclusivamente nos membros ou região interdigital (n=2). O prurido é referido como o principal sinal de DAC e pode surgir de forma localizada ou não (Grif e Deboer, 2001). Os tutores por vezes desvalorizam o prurido do seu animal por considerarem “normal para ele, que sempre foi assim”, levando-o ao veterinário apenas quando observam lesões de autotraumatismo, como alopecia, descamação e escoriações. No presente estudo, existia até um caso com evidências de pele hiperpigmentada na primeira consulta, um indicador de irritação/inflamação prolongada no tempo.

Três animais demonstraram tendência alérgica unicamente devido à recorrência de otites ou conjuntivites. A DAC é a causa primária mais frequente de otites externas crónicas ou recorrentes no cão, e estas muitas vezes surgem no animal atópico antes do aparecimento de outros sinais ou lesões (Favrot *et al.*, 2010; Saridomichelakis *et al.*, 2007).

A evolução das lesões e sua caracterização detalhada permitiram a melhor avaliação dos quadros clínicos cutâneos existentes. As lesões secundárias foram as mais observadas, embora num número bastante próximo ao das lesões primárias. A lesão primária mais significativa foi o eritema, seguido em menor número pelas pápulas e pústulas. De acordo com a literatura, a maioria das lesões primárias, quando presentes, consiste em eritema que pode estar acompanhado por erupções papulares. Não foi observado em nenhum caso a presença de manchas, máculas ou placas, embora sejam sinais descritos na bibliografia (Grif e Deboer, 2001). A alopecia, descamação seca, hiperpigmentação e liquenificação constituíram as lesões secundárias mais significativas. São alterações descritas com frequência e devem-se ao autotraumatismo consequente de prurido intenso. A hiperpigmentação e liquenificação são lesões mais exuberantes que surgem com a cronicidade do processo inflamatório (Grif e Deboer, 2001; Jaeger *et al.*, 2010).

As regiões corporais mais frequentemente afetadas foram, por ordem decrescente: membros posteriores, membros anteriores, abdómen, pavilhão auricular, axilas, zona periocular, região inguinal, flancos, pescoço, tórax, região perianal, zona perilabial, face/cabeça e, por último, região lombar. Estes resultados são concordantes com a informação presente na bibliografia. De acordo com diversos estudos, a distribuição das lesões em DAC incide principalmente nas regiões da cabeça (incluindo focinho, região periocular e pavilhão auricular), membros (incluindo espaço interdigital), axilas, região inguinal e abdómen (Jaeger et al., 2010; Miller, Griffin e Campbell, 2012).

O presente estudo compilou a totalidade de lesões do conjunto de animais, não aferindo muita informação acerca dos padrões lesionais de cada indivíduo e sua evolução. A maioria dos casos apresentava sinais em regiões variáveis no corpo. Quatro animais apresentavam sinais essencialmente na face e dígitos, e um cão apresentava exclusivamente sinais periorculares.

A presença de infecção ou sobrecrecimento bacteriano e/ou fúngico demonstrou ser uma complicação frequente, quer a nível cutâneo, quer auricular. Em todos os casos, os agentes implicados eram bactérias do tipo cocos e leveduras, compatíveis com *Staphylococcus pseudintermedius* e *Malassezia pachydermatis*, respetivamente. Em nenhum caso foram detetados bacilos. Normalmente, são problemas secundários e a sua eliminação permite analisar o quadro primário (Hensel et al., 2015). Sete dos animais do estudo apresentaram pelo menos um tipo de pioderma: de superfície (*hotspots*, dermatite das pregas de pele), superficial (foliculite bacteriana superficial, pioderma mucocutâneo) ou profundo (furunculose, pododermatite). A infecção mais frequente foi a foliculite bacteriana superficial, que é caracterizada por alopecia, pápulas, pústulas, colaretes epidérmicos e crostas (Bloom, 2013). A nível auricular, verificou-se um número elevado de animais e casos de otites na amostra. A otite externa tem uma prevalência extremamente elevada em DAC, atingindo pelo menos metade dos cães atópicos, com alguns estudos a apontar para prevalências de 80% (Gedon e Mueller, 2018; Grif e Deboer, 2001; Jaeger et al., 2010). As otites apresentaram-se de igual forma distribuídas entre populações nas quais um tipo de agente predominava (bactérias do tipo cocos ou *Malassezia* spp.) e populações com os dois agentes em proporções semelhantes.

No tricograma, observaram-se raízes pilosas em fase de telogénese (fase de descanso), principalmente nas zonas no qual o pelo se encontrava mais enfraquecido; e em fase de anagénesse (fase de crescimento) quando o animal se encontrava a formar novo pelo onde anteriormente apresentava lesões. As hastes pilosas danificadas evidenciam a presença de

prurido, pois os animais quebram o pelo quando se coçam, lambem ou esfregam em superfícies (Neuber e Nuttall, 2017).

A detecção de formas de *Demodex* spp. e de pulgas (associada a dermatite alérgica à picada de pulga) deveu-se, nos cinco animais, ao facto dos tutores descurem a desparasitação adequada e apertada. É sempre recomendado que o animal atópico esteja livre de ectoparasitas, pois estes podem contribuir para a reincidência de crises de DAC e pioria do quadro clínico.

A dermatite atópica pode manifestar sinais não cutâneos como conjuntivite e rinite. A bibliografia descreve-os como raros (Grif e Deboer, 2001). No entanto, no presente estudo um cão apresentava espirros ocasionais e quase metade dos animais manifestaram sinais de conjuntivite. Pensa-se que a conjuntivite seja um sinal desvalorizado em muitos estudos de DAC, podendo ter uma prevalência elevada (Lourenço-Martins *et al.*, 2011).

O maneio dos sinais de DAC é multidisciplinar e envolve a educação do tutor do animal em relação à cronicidade da doença. As abordagens terapêuticas permitem minimizar os sinais clínicos, diminuir o número de crises e o impacto destas na qualidade de vida dos animais e seus tutores, mas não permitem a cura definitiva da doença (Miller, Griffin e Campbell, 2012).

O fármaco antipruriginoso de eleição foi o Oclacitinib, prescrito a todos os animais da amostra. É um fármaco associado a poucos efeitos adversos e tão ou mais eficaz do que os glucorticoides orais (Gadeyne *et al.*, 2014). Está indicado o seu uso em crises agudas de DAC, mas também a longo prazo, na menor dose necessária para manter a remissão clínica dos sinais (Cosgrove *et al.*, 2015; Olivry *et al.*, 2015).

Os anti-histamínicos de primeira geração (Hidroxizina isolada ou combinada com Clorfeniramina, e Prometazina) eram prescritos quando o animal apresentava sintomatologia ligeira, nas fases iniciais de crises agudas em animais com sintomatologia estável ou antes da deslocação do animal a ambientes normalmente associados à pioria dos sinais. Têm uma ação variável entre os indivíduos, não estando indicados como monoterapia, mas apresentando eficácia quando administrados de forma preventiva, diária e continuamente (Olivry *et al.*, 2015). Estão associados a alguma sonolência, embora tal não tenha sido reportado por nenhum tutor dos animais do estudo (Eichenseer, Johansen e Mueller, 2013).

O Lokivetmab era administrado quando o animal apresentava prurido moderado a grave. É um agente biológico com elevada eficácia na redução significativa do prurido, estando também associado a uma taxa muito baixa de efeitos adversos (Moyaert *et al.*, 2017; Tamamoto-

Mochizuki, Paps e Olivry, 2019). A sua ação é rápida, em 1-3 dias pós-administração, e dura quatro semanas (Michels *et al.*, 2016). No presente estudo, todos os cães sob o efeito de Lokivetmab apresentaram rápida e notável diminuição do prurido. A principal desvantagem desta alternativa é o custo elevado da única apresentação comercial existente no mercado (Cytopoint®).

A prescrição de glucocorticóides orais (nomeadamente de Prednisolona) estava reservada para casos que apresentassem lesões muito graves e nos quais se pretendia reduzir o prurido e a inflamação de forma quase imediata. São extremamente eficazes, mas os efeitos adversos a que estão associados contraindicam o seu uso a longo prazo. Estão indicados para quadros generalizados, após a identificação e eliminação dos fatores de recaída, se possível (Olivry *et al.*, 2010). A aplicação tópica de glucocorticoides (nomeadamente o Cortavance®) nas zonas onde, frequentemente, surgem lesões, é uma forma eficaz e segura de prevenir e reduzir os sinais clínicos (Lourenço *et al.*, 2016; Nam *et al.*, 2012). A utilização de glucocorticoides injetáveis (Retardoesteroide®) em DAC é desaconselhada devido à falta de controlo associada a este modo de administração, e aos efeitos adversos (Olivry *et al.*, 2010). No entanto, neste trabalho foi utilizado em dois animais. Num dele, foi administrado por um médico veterinário de clínica geral, antes do diagnóstico de DAC, quando o animal apresentava sinais generalizados. No outro caso, o cão apresentava lesões ativas crónicas e os tutores não tinham capacidade de dar medicação diariamente em casa, optando-se pelo Retardoesteroide® em alternativa ao Lokivetmab por razões económicas.

A Ciclosporina, apesar de ser reconhecida pela elevada eficácia em DAC, não foi prescrita em nenhum animal neste estudo (Olivry *et al.*, 2010). Isto pode dever-se à existência de novos produtos com elevada eficácia, reduzidos efeitos adversos e ação mais rápida do que a Ciclosporina, cujos benefícios demoram 4 a 6 semanas a ser visíveis. A principal razão centra-se, possivelmente, na experiência e preferência do médico veterinário.

Os banhos eram recomendados numa frequência nunca menor do que a cada quinze dias, e mesmo esta servia exclusivamente animais em fases estáveis, sem sintomatologia aparente. As lavagens frequentes permitem a remoção dos alérgenos, microrganismos e produtos de descamação cutânea, têm um efeito hidratante e calmante na pele, suavizando o prurido. Constituem uma abordagem fundamental no maneio dos sinais (Olivry *et al.*, 2015; Schilling e Mueller, 2012). A seleção dos produtos variava conforme os sinais clínicos, a presença de sobrecrecimento, infeções cutâneas ou outras complicações, e a reação do próprio animal aos

produtos. Neste estudo, o champô mais prescrito foi o Malaseb®, com antifúngico e clorexidina, recomendado para dermatites seborreicas associadas a *Malassezia pachydermatis* e *Staphylococcus pseudointermedius*.

As formulações em spray ou mousse de Douxo® Calm eram prescritas como adjuvantes no tratamento e profilaxia da dermatite, devido às suas propriedades calmantes, anti-inflamatórias e cicatrizantes.

A suplementação em AGE, via oral ou tópica, melhora a barreira cutânea e pode contribuir para a melhoria dos sinais se aplicados de modo complementar. Estão indicados no manejo crónico da doença, pois os seus efeitos são visíveis apenas após dois meses de suplementação (Olivry *et al.*, 2010).

Não existe evidência científica que as medidas recomendadas para controlar os ácaros do pó sejam eficazes na redução no número de crises de DAC em animais sensíveis a esses alergénios. No entanto, as crises ocorrem quando o animal é hipersensível e está exposto a uma carga de alergénios elevada, e a redução do contacto com os alergénios pode ser suficiente para diminuir o prurido (Marsella e Samuelson, 2009; Olivry *et al.*, 2010).

De forma a tratar as infeções secundárias (cutâneas, auriculares e oculares) eram prescritos antibióticos e/ou antifúngicos orais e/ou tópicos. A seleção do produto variava conforme a apresentação clínica, gravidade e cronicidade dos sinais.

Os testes serológicos revelaram um grande número de animais com hipersensibilidade aos dois grupos de alergénios (n=6). Seguidamente, existiam mais animais alérgicos a alergénios de interior (n=4) e, depois, de exterior (n=3). De realçar que a positividade era mais alta, isto é, os cães positivos apresentavam mais resultados de positividade alta/muito alta do que positividade baixa/média, quando se tratava de alergénios de interior.

Os resultados dos painéis serológicos específicos de interior revelam maior número de animais com hipersensibilidade, por ordem decrescente, aos ácaros, fungos e, por último, pulgas. Os principais alergénios envolvidos eram, especificamente, *Acarus siro* e *Tyrophagus putrescentiae* (ácaros de armazenagem), *Dermatophagoides farinae* (ácaro do pó) e *Malassezia* spp. Os estudos apresentam elevada taxa de positividade em relação a ácaros do pó (*Dermatophagoides* spp.) (Hill e Deboer, 2001; Kang *et al.*, 2014). Um estudo demonstrou que, independentemente dos sinais clínicos, os cães atópicos apresentam níveis mais elevados

de imunoglobulinas sérias específicas para *Malassezia* spp. do que cães não atópicos (Nuttall e Halliwell, 2001).

Em relação aos painéis de exterior, estes revelavam mais animais alérgicos a pólenes de gramíneas, depois a pólenes de ervas e, por último, a pólenes de árvores. As plantas com alergénios que mais acometiam os animais testados eram o fléolo, o azevém e a grama mais comumente utilizada nos relvados. As taxas de positividade relativas a estes alergénios são mais difíceis de comparar com outros estudos, uma vez que variam com o coberto vegetal da área geográfica.

De atentar que na Tabela 2.9, referente aos resultados dos painéis específicos, o número de positivos não assenta no número de animais da amostra total. Nem todos os cães foram sujeitos ao teste específico de ambos os grupos de alergénios. Caso todos os cães tivessem sido sujeitos a ambos os testes específicos, a frequência de positivos poderia ser maior em alguns alergénios.

A seleção dos alergénios das vacinas varia conforme a história clínica do animal, o ambiente em que vive e a relevância clínica dos alergénios. O tutor conhece o ambiente no qual o animal está inserido e o médico veterinário deve transmitir essa informação, assim como a história clínica do animal, ao laboratório, de forma a que este possa produzir a vacina mais adequada. As vacinas da amostra tinham entre dois a seis extratos de alergénios diferentes. Ainda não existe um consenso acerca da relação entre o número de alergénios presentes nas vacinas e a eficácia do tratamento. Pensa-se que a adição de mais alergénios não esteja associada a melhoria da resposta. Assim, torna-se fundamental a interpretação dos resultados das provas alergológicas, selecionando apenas os alergénios com relevância clínica (Grif e Hillier, 2001; Mueller *et al.*, 2018). Alguns estudos demonstraram que os extratos de alergénios de ácaros podem inibir a atividade dos alergénios de pólenes, quando presentes em simultâneo na mesma vacina. Então, é recomendada a utilização de frascos independentes para estes tipos de alergénios (Grif e Hillier, 2001). No entanto, essa recomendação não era seguida pelo laboratório responsável pela formulação das vacinas do presente estudo (LETIVET®), incluindo alergénios mistos na mesma solução.

Os alergénios mais frequentemente representados nas vacinas de ITAE utilizadas nos animais do estudo foram os ácaros. Outros grupos com elevada representatividade foram os pólenes de gramíneas e de ervas.

O protocolo realizado no presente estudo foi um protocolo convencional. Neste tipo de protocolos, a fase de indução estende-se durante semanas a meses, com intervalos de injeções variáveis e doses/volumes gradualmente crescentes até à dose de manutenção (dose máxima de alergénio injetada). Durante o período de manutenção, é realizada a administração da dose máxima durante alguns anos, numa regularidade de algumas semanas a uma vez por mês (Grif e Hillier, 2001). O protocolo (doses e intervalos de administração) era sugerido pelo laboratório que, neste caso, formulava soluções de manutenção para períodos de 8 meses. O próprio laboratório sugeria que a fase de manutenção fosse prolongada durante, no mínimo, 3 anos. O médico veterinário orientava-se pelo protocolo recomendado, alterando intervalos ou volumes de administração de acordo com a resposta do paciente. Se o prurido aumentava logo após a injeção, diminuindo nos dias que se seguiam, a dose seguinte deveria ser reduzida, ou dever-se-ia repetir a dose anterior. A bibliografia também sugere que seja diminuído o intervalo de administrações, caso o prurido diminua e depois aumente após a injeção (Mueller, 2018).

Cerca de metade dos animais do presente estudo interromperam as administrações de imunoterapia antes de perfazerem três anos de fase de manutenção, como recomendado pelo laboratório. A principal razão para cessarem o tratamento era a falta de *compliance* por parte dos tutores, que não observavam uma melhoria rápida dos sinais e decidiam descontinuar os tratamentos ou deixavam de comparecer às consultas de administração de ITAE.

Outra causa era a melhoria significativa de sintomatologia, de forma que os tutores dispensavam a continuação dos tratamentos. Num dos casos, não se verificou qualquer melhoria dos sinais após a fase de indução. Outro animal suspendera as injeções devido a outras causas, não relacionadas com a eficácia do tratamento.

Existem ainda poucos estudos que permitem concluir de forma objetiva e segura acerca da eficácia da ITAE na DAC. A ITAE em DAC escasseia de padronização no que diz respeito à formulação das soluções (relativamente à sua manufatura, concentrações, seleção e misturas de alergénios) e à elaboração de protocolos de administração (quanto a doses e intervalos de administração). A realização de estudos clínicos com qualidade é dificultada não só por essa falta de padronização, como pelo prolongado período de tratamento/estudo, inexistência de critérios objetivos que permitam avaliar a sua eficácia e diferenças nos fármacos administrados em simultâneo para controlar os sinais (DeBoer, 2017).

O período no qual deve ser avaliada a eficácia de ITAE em DAC é, também, um assunto controverso. Sabe-se que os benefícios clínicos desta terapêutica podem ser morosos e é

apontado que antes dos 12 meses de imunoterapia não devam ser feitas aferições acerca da sua eficácia (Mueller, 2018; Olivry *et al.*, 2015). Um estudo determinou que se deveria avaliar a resposta à ITAE após 9 meses de tratamento, uma vez que cães que não tivessem respondido favoravelmente até esse período, tinham menor probabilidade de o fazer posteriormente (Grif e Hillier, 2001). Alguns estudos existentes, apesar de não controlados, sugerem uma melhoria em, pelo menos, 50% da sintomatologia em 50 a 100% dos pacientes após 4 meses de imunoterapia (Grif e Hillier, 2001).

A maioria dos pacientes parece precisar de muitos anos de ITAE para reduzir de forma satisfatória a sintomatologia. Por vezes, os animais atingem a remissão clínica completa, mas esta forma de tratamento também pode ser necessária durante toda a vida do animal (Grif e Hillier, 2001). No entanto, é sugerido que sejam feitas tentativas para diminuir a frequência de administração, ou mesmo suspende-la, em cães com remissão dos sinais durante um período prolongado (Olivry *et al.*, 2015).

Os tutores devem ser educados acerca da probabilidade de uma resposta lenta e tardia. Muitas vezes, desmotivam quando não observam uma melhoria parcial ou total na sintomatologia do seu animal, apesar de realizarem essa avaliação antes dos períodos mencionados anteriormente. No final da fase de indução, o médico veterinário tem de requisitar a produção das vacinas de manutenção ao laboratório. Torna-se um período no qual é fácil médico e tutor aferirem acerca do progresso do animal, apesar de se encontrarem a cerca de 7-8 meses do início do tratamento. Frequentemente, optam por não dar início ao protocolo de manutenção, o que justifica o elevado número de animais que cessaram a imunoterapia após a indução, sem darem início à fase de manutenção.

A Tabela 20 procura, de forma sucinta, apresentar a informação individualizada dos casos, obtida durante o período de estágio. Seis animais iniciaram a ITAE apenas um ano após o início dos sinais. Um dos cães demorou seis anos a iniciar este tipo de tratamento.

Quatro animais (A, B, C e D) não haviam terminado a fase de indução, e outros quatro (E, F, G e H) tinham terminado o protocolo de indução, mas não tinham ainda iniciado a fase de manutenção. Destes oito cães, metade necessitava de medicação de forma recorrente, e metade de forma pontual. Dos cinco cães (I, J, K, L e M) que haviam iniciado a fase de manutenção, dois necessitavam de medicação de forma recorrente. 5 dos 6 animais que necessitavam de medicação para controlo dos sinais de forma recorrente utilizavam o Lokivetmab, devido à

reduzida taxa de efeitos adversos a que está associado. 5 dos 7 animais que necessitavam de medicação de forma pontual utilizavam o Oclacitinib para esse efeito.

Os 13 animais apresentaram entre 0 a 4 crises agudas durante o período em que se encontravam em fase de indução (até 30 semanas). Os períodos de protocolo de manutenção eram muito variáveis entre os cinco animais que lhe deram início, mas de realçar a presença de crises nesta fase também.

A medicação para controlo dos sinais em simultâneo com os protocolos de ITAE dificulta a avaliação da eficácia da imunoterapia, assim como a presença de animais em diferentes fases de tratamento. Nenhum dos cães do presente trabalho obteve remissão clínica com a ITAE, isto é, deixou de apresentar qualquer sintomatologia sem o efeito de medicação antipruriginosa ou anti-inflamatória. No entanto, não se pode concluir que isso não se verificará, uma vez que muitos dos cães se encontram numa fase precoce da terapêutica. Apesar disso, pode verificar-se a eficácia da imunoterapia quando as crises ocorrem menos frequentemente, com menor intensidade, ou quando o animal necessita de menos medicação para controlar o prurido, comparativamente com o período antes de iniciar a terapêutica.

CONCLUSÃO

A DAC é uma doença muito importante na prática clínica veterinária. Exige uma abordagem metódica e organizada ao animal com prurido, para que seja estabelecido um diagnóstico seguro. As opções terapêuticas existentes devem ser cuidadosamente ponderadas e combinadas, devendo ser feita uma avaliação próxima da resposta de cada paciente para que sejam obtidos os melhores resultados possíveis.

A ITAE é uma opção eficaz e capaz de travar a intolerância manifestada pelos animais atópicos. No entanto, vários fatores influenciam a sua eficácia, associados à abordagem do médico veterinário e à colaboração do tutor. O clínico deve ser capaz de identificar os alérgenos mais prováveis de causar a sintomatologia e utilizar essa informação não só para a formulação das vacinas, mas também para recomendar o tutor do animal das ações que pode tomar em casa para diminuir o contacto animal-alérgeno. O tutor do animal deve ser devidamente informado do tempo que pode ser necessário para se começarem a observar melhorias, da possibilidade de não eliminar a sintomatologia e dos objetivos desta alternativa terapêutica, nomeadamente a redução do número ou intensidade de crises e diminuição de medicamentos administrados a longo prazo.

Os estudos existentes em medicina veterinária acerca de dermatite atópica e ITAE não apresentam elevado nível de evidência científica. Estudos exigentes de elevada qualidade são difíceis de executar em dermatite atópica, mas a elevada ocorrência da doença e o potencial terapêutico da imunoterapia deveriam desencadear estudos maiores e prolongados, de modo a padronizar os procedimentos e otimizar a terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

- Bizikova, P., & Olivry, T. (2016). "A randomized, double-blinded crossover trial testing the benefit of two hydrolysed poultry-based commercial diets for dogs with spontaneous pruritic chicken allergy." *Veterinary Dermatology* 27 (4): 289–370;
- Bizikova, P., Pucheu-haston, C. M., Eisenschenk, M. N. C., Marsella, R., Nuttall, T., & Santoro, D. (2015). "Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 26 (2): 95–126;
- Bloom, P. (2013). "Canine superficial bacterial folliculitis: Current understanding of its etiology, diagnosis and treatment." *The Veterinary Journal* 199 (2): 217–222;
- Cadot, P., Hensel, P., Bensignor, E., Hadjaje, C., Geneviève, M., & Beco, L. (2011). "Masitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial." *Veterinary Dermatology* 22 (6): 554–564;
- Collard, W. T., Hummel, B. D., Fielder, A. F., King, V. L., & Boucher, J. F. (2013). "The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 37 (3): 279–285;
- Colombo, S., Hill, P. B., Shaw, D. J., & Thoday, K. L. (2005). "Effectiveness of low dose immunotherapy in the treatment of canine atopic dermatitis: a prospective, double-blinded, clinical study." *Veterinary Dermatology* 16 (3): 162–170;
- Cooper, P. J. (2009). "Interactions between helminth parasites and allergy." *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 9 (1): 29–37;
- Cosgrove, S. B., Cleaver, D. M., King, V. L., Gilmer, A. R., Daniels, A. E., Jody, A., & Stegemann, M. R. (2015). "Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life." *Veterinary Dermatology* 26 (3): 171–179;
- Cosgrove, S. B., Wren, J. A., Cleaver, D. M., Martin, D. D., Walsh, K. F., Jessica, A., ... Stegemann, M. R. (2013). "Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 24 (5): 479–487;
- DeBoer, D. J. (2017). "The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review." *Veterinary Dermatology* 28 (1): 25–28;
- DeBoer, D. J., & Hill, P. B. (1999). "Serum immunoglobulin E concentrations in West Highland White Terrier puppies do not predict development of atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 10 (4): 275–281;
- Deboer, D. J., & Hillier, A. (2001a). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 271–276;
- Deboer, D. J., & Hillier, A. (2001b). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based «allergy» tests." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 277–287;

- Deboer, D. J., Verbrugge, M., & Morris, M. (2016). "Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT)." *Veterinary Dermatology* 27 (2): 82–87;
- Eichenseer, M., Johansen, C., & Mueller, R. S. (2013). "Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial." *Veterinary Record* 173 (17): 423–425;
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., & Picco, F. (2010). "A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis." *Veterinary Dermatology* 21 (1): 23–31;
- Foster, A. P., Jackson, H. A., Stedman, K., Knowles, T. G., Day, M. J., & Shaw, S. E. (2002). "Serological responses to house dust mite antigens in atopic dogs while receiving allergen-specific immunotherapy." *Veterinary Dermatology* 13 (4): 211–229;
- Frick, O., & Brooks, D. (1983). "Immunoglobulin E antibodies to pollens augmented in dogs by virus vaccines." *American Journal of Veterinary Research* 44 (3): 440–445;
- Gadeyne, C., Little, P., King, V. L., Edwards, N., Davis, K., & Stegemann, M. R. (2014). "Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia." *Veterinary Dermatology* 25 (6): 512–518;
- Gedon, N. K. Y., & Mueller, R. S. (2018). "Atopic dermatitis in cats and dogs: A difficult disease for animals and owners." *Clinical and Translational Allergy* 8 (1): 1–12;
- Grif, C. E., & Hillier, A. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 363–383;
- Grif, & Deboer, D. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 255–269;
- Halliwell, R. (2006). "Revised nomenclature for veterinary allergy." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 114 (3–4): 207–208;
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., & Griffin, C. (2015). "Canine atopic dermatitis: Detailed guidelines for diagnosis and allergen identification." *BMC Veterinary Research* 11 (1): 196–209;
- Hill, P. B., & Deboer, D. J. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 169–186;
- Hill, P. B., Moriello, K. A., & DeBoer, D. J. (1995). "Concentrations of total serum IgE, IgA, and IgG in atopic and parasitized dogs." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 44 (2): 105–113;
- Hillier, A., & Deboer, D. J. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 289–304.

- Hillier, A., & Grif, C. E. (2001a). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 147–151;
- Hillier, A., & Grif, C. E. (2001b). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions?" *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 227–231;
- Hites, M. J., Kleinbeck, M. L., Loker, J. L., & Lee, K. W. (1989). "Effect of Immunotherapy on the Serum Concentrations of Allergen-Specific IgG Antibodies in Dog Sera." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 22 (1): 39–51;
- Hou, C., Griffin, C. E., & Hill, P. B. (2008). "Dermatophagoides farinae -specific IgG responses in atopic dogs undergoing allergen-specific immunotherapy with aqueous vaccines." *Veterinary Dermatology* 19 (4): 215–220;
- Inman, A. O., Olivry, T., Dunston, S. M., Monteiro-Riviere, N. A., & Gatto, H. (2001). "Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs." *Veterinary Pathology* 38 (6): 720–723;
- Iwasaki, T., & Hasegawa, A. (2006). "A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon- γ (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control." *Veterinary Dermatology* 17 (3): 195–200;
- Jaeger, K., Linek, M., Power, H. T., Bettenay, S. V., Zabel, S., Rosychuk, R. A. W., & Mueller, R. S. (2010). "Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents." *Veterinary Dermatology* 21 (1): 119–123;
- Ka, D., Marignac, G., Desquilbet, L., Freyburger, L., Hubert, B., Garelik, D., & Perrot, S. (2014). "Association between passive smoking and atopic dermatitis in dogs." *Food and Chemical Toxicology* 66 : 329–333;
- Kang, M., Kim, H., Jang, H., & Park, H. (2014). "Sensitization rates of causative allergens for dogs with atopic dermatitis: detection of canine allergen-specific IgE." *Journal of Veterinary Science* 15 (4): 545–550;
- Kapun, A. P., Salobir, J., Levart, A., Kotnik, T., & Svete, A. N. (2012). "Oxidative stress markers in canine atopic dermatitis." *Research in Veterinary Science* 92 (3): 469–470;
- Keppel, K. E., Campbell, K. L., Zuckermann, F. A., Greeley, E. A., Schaeffer, D. J., & Husmann, R. J. (2008). "Quantitation of canine regulatory T cell populations , serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 123 (3–4): 337–344;
- Kim, H., Rather, I. A., Kim, H., Kim, S., Kim, T., Jang, J., ... Park, Y. (2015). "A Double-Blind, Placebo Controlled-Trial of a Probiotic Strain *Lactobacillus sakei* Probio-65 for the Prevention of Canine Atopic Dermatitis." *Journal of Microbiology and Biotechnology* 25 (11): 1966–1969;
- Leung, D. Y. M., & Bieber, T. (2003). "Atopic dermatitis." *The Lancet* 361 : 151–160;
- Loewenstein, C., & Mueller, R. S. (2009). "A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine." *Veterinary Dermatology* 20 (2): 84–98;

- Looringh, F. A., Beeck, V., Hoekstra, H., Brunekreef, B., & Willemse, T. (2011). "Inverse association between endotoxin exposure and canine atopic dermatitis." *The Veterinary Journal* 190 (2): 215–219;
- Lourenço-Martins, A. M., Delgado, E., Neto, I., Peleteiro, M. C., Morais-Almeida, M., & Correia, J. H. D. (2011). "Allergic conjunctivitis and conjunctival provocation tests in atopic dogs." *Veterinary Ophthalmology* 14 (4): 248–256;
- Lourenço, A. M., Schmidt, V., Braz, B. S., Nóbrega, D., Nunes, T., Duarte-Correia, J. H., ... Nuttall, T. (2016). "Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo controlled pilot study." *Veterinary Dermatology* 27 (2): 88–92;
- Marsella, R., & Benedetto, A. De (2017). "Atopic Dermatitis in Animals and People: An Update and Comparative Review." *Journal of Veterinary Sciences* 4 (3): 37–56;
- Marsella, R., Nickiln, C., & Lopez, J. (2006). "Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites." *Veterinary Dermatology* 17 (5): 306–312;
- Marsella, R., Olivry, T., & Maeda, S. (2017). "Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high-IgE beagles." *Veterinary Dermatology* 17 (2): 111–120;
- Marsella, R., Olivry, T., Nicklin, C., & Lopez, J. (2006). "Pilot investigation of a model for canine atopic dermatitis: Environmental house dust mite challenge of high-IgE-producing beagles, mite hypersensitive dogs with atopic dermatitis and normal dogs." *Veterinary Dermatology* 17 (1): 24–35;
- Marsella, R., & Samuelson, D. (2009). "Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites." *Veterinary Dermatology* 20 (5–6): 533–540;
- Marsella, R., & Samuelson, D. (2010). "Transmission electron microscopy studies in an experimental model of canine atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 21 (1): 81–88;
- Marsella, R., Santoro, D., & Ahrens, K. (2012). "Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 146 (2): 185–189;
- Marsella, R., Sousa, C. A., Gonzales, A. J., & Fadok, V. A. (2012). "Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 241 (2): 194–207;
- Meury, S., Molitor, V., Doherr, M. G., Roosje, P., Leeb, T., Hobi, S., ... Favrot, C. (2011). "Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers." *Veterinary Dermatology* 22 (4): 327–334;
- Michels, G. M., Ramsey, D. S., Walsh, K. F., Martinon, O. M., Mahabir, S. P., Hoevers, J. D., ... Dunham, S. A. (2016). "A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 27 (6): 478–490;
- Miller, W., Griffin, C., & Campbell, K. (2012). "*Muller and Kirk's Small Animal Dermatology* (7^a edição; Elsevier, ed.).";

- Moyaert, H., Brussel, L. Van, Borowski, S., Escalada, M., Mahabir, S. P., Walters, R. R., & Stegemann, M. R. (2017). "A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 28 (6): 593–606;
- Mueller, R. S. (2018). "Update on Allergen Immunotherapy." *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 49 (1): 1–7;
- Mueller, R. S., Jensen-Rarolim, E., Roth-Walter, F., Marti, E., Janda, J., Seida, A. A., & DeBoer, D. (2018). "Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses – differences, similarities and research needs." *Allergy* 73 (10): 1989–1999;
- Mutius, E. von (2000). "The environmental predictors of allergic disease." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105 (1): 9–19;
- Nam, E., Park, S., Jung, J., Han, S., Youn, H., & Chae, J. (2012). "Evaluation of the effect of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis." *Journal of Veterinary Science* 13 (2): 187–191;
- Neuber, A., & Nuttall, T. (2017). "*Diagnostic Techniques in Veterinary Dermatology* (First edit; Wiley-Blackwell, ed.).";
- Nødtvedt, A., Bergvall, K., Sallander, M., Egenvall, A., Emanuelson, U., & Hedhammar, Å. (2007). "A case-control study of risk factors for canine atopic dermatitis among boxer, bullterrier and West Highland white terrier dogs in Sweden." *Veterinary Dermatology* 18 (5): 309–315;
- Nødtvedt, A., Egenvall, A., Bergvall, K., & Hedhammar, Å. (2006). "Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs." *Veterinary Record* 159 (8): 241–246;
- Nødtvedt, A., Guitian, J., Egenvall, A., Emanuelson, U., & Pfeiffer, D. (2007). "The spatial distribution of atopic dermatitis cases in a population of insured Swedish dogs." *Preventive Veterinary Medicine* 78 (3–4): 210–222;
- Nuttall, T. (2013). "The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable?" *Veterinary Dermatology* 24 (1): 10–18;
- Nuttall, T., & Halliwell, R. (2001). "Serum antibodies to *Malassezia* yeasts in canine atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 12 (6): 327–332;
- Nuttall, T. J., Knight, P. A., McAleese, S. M., Lamb, J. R., & Hill, P. B. (2002). "Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis." *Clinical and Experimental Allergy* 32 (5): 789–795;
- Ohshima-terada, Y., Higuchi, Y., Kumagai, T., & Hagihara, A. (2015). "Complementary effect of oral administration of *Lactobacillus paracasei* K71 on canine atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 26 (5): 350–353;
- Olivry, T. (2011). "Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis?" *Veterinary Immunology and Immunopathology* 144 (1–2): 11–16;
- Olivry, T., Bexley, J., & Mougeot, I. (2017). "Extensive protein hydrolyzation is indispensable to prevent IgE-mediated poultry allergen recognition in dogs and cats." *BMC Veterinary Research* 13 : 251–260;

- Olivry, T., Dean, G. A., Tompkins, M. B., Dow, J. L., & Moore, P. F. (1999). "Toward a canine model of atopic dermatitis: amplification of cytokine-gene transcripts in the skin of atopic dogs." *Experimental Dermatology* 8 (3): 204–211;
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., & Prélaud, P. (2015). "Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)." *BMC Veterinary Research* 11 : 210–225;
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H., Mueller, R. S., Nuttall, T., & Prélaud, P. (2010). "Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis." *Veterinary Dermatology* 21 (3): 233–248;
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Griffin, C. E., Halliwell, R. E. W., Hill, P. B., Hillier, A., ... Sousa, C. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 143–146;
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Prélaud, P., & Bensignor, E. (2007). "Food for thought: Pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions." *Veterinary Dermatology* 18 (6): 390–391;
- Olivry, T., Mueller, R. S., & Prélaud, P. (2015). "Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets." *BMC Veterinary Research* 11 : 225–227;
- Olivry, T., Wofford, J., Paps, J. S., & Dunston, S. M. (2011). "Stratum corneum removal facilitates experimental sensitization to mite allergens in atopic dogs." *Veterinary Dermatology* 22 (2): 188–196;
- Osumi, T., Shimada, T., Sakaguchi, M., & Tsujimoto, H. (2019). "A double-blind , placebo-controlled evaluation of orally administered heat-killed *Enterococcus faecalis* FK-23 preparation in atopic dogs." *Veterinary Dermatology* 30 (2): 127–135;
- Ozmen, I., & Marsella, R. (2014). "Sublingual Immunotherapy in Human and Canine Atopic Dermatitis: A Mini Review." *Veterinary Sciences* 1 (3): 136–149;
- Picco, F., Zini, E., & Nett, C. (2008). "A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland." *Veterinary Dermatology* 19 (3): 150–155;
- Piekutowska, A., Pin, D., Rème, C. A., Gatto, H., & Haftek, M. (2008). "Effects of a Topically Applied Preparation of Epidermal Lipids on the Stratum Corneum Barrier of Atopic Dogs." *Journal of Comparative Pathology* 138 (4): 197–203;
- Plant, J. D., & Neradilek, M. B. (2017). "Effectiveness of regionally-specific immunotherapy for the management of canine atopic dermatitis." *BMC Veterinary Research* 13 : 4–10;
- Pucheu-Haston, C. M., Jackson, H. A., Olivry, T., Dunston, S. M., & Hammerberg, B. (2008). "Epicutaneous sensitization with *Dermatophagoides farinae* induces generalized allergic dermatitis and elevated mite-specific immunoglobulin E levels in a canine model of atopic dermatitis." *Clinical and Experimental Allergy* 38 (4): 667–679;

- Reiter, L. V, Torres, S. M. F., & Wertz, P. W. (2009). "Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls." *Veterinary Dermatology* 20 (4): 260–266;
- Rybníček, J., Lau-Gillard, P. J., Harvey, R., & Hill, P. B. (2008). "Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs." *Veterinary Dermatology* 20 (2): 115–122;
- Santoro, D. (2019). "Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update." *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 49 (1): 9–26;
- Saridomichelakis, M. N., Farmaki, R., Leontides, L. S., & Koutinas, A. F. (2007). "Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases." *Veterinary Dermatology* 18 (5): 341–347;
- Saridomichelakis, M. N., Koutinas, A. F., Gioulekas, D., & Leontidis, L. (1999). "Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 69 (1): 61–73;
- Schiessl, B., Zemann, B., Hodgkin-Pickart, L. A., de Weck, A., Griot-Wenk, M., Mayer, P., ... Liehl, E. (2003). "Importance of Early Allergen Contact for the Development of a Sustained Immunoglobulin E Response in a Dog Model." *International Archives of Allergy and Immunology* 130 (2): 125–134;
- Schilling, J., & Mueller, R. S. (2012). "Double-blinded, placebo-controlled study to evaluate an antipruritic shampoo for dogs with allergic pruritus." *Veterinary Record* 171 (4): 97–102;
- Schnabl, B., Bettenay, S. V., Dow, K., & Mueller, R. S. (2006). "Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis." *Veterinary Pathology* 158 (3): 81–85;
- Schwartzman, R. M., Massicotb, J. G., Sogno, D. D., & Cohenb, S. G. (1983). "The Atopic Dog Model: Report of an Attempt to Establish a Colony." *International Archives of Allergy and Immunology* 72 : 97–101;
- Shaw, S. C., Wood, J. L. N., Freeman, J., Littlewood, J. D., & Hannant, D. (2004). "Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers." *American Journal of Veterinary Research* 65 (7): 1014–1020;
- Shida, M., Kadoya, M., Park, S., Nishifuji, K., Momoi, Y., & Iwasaki, T. (2004). "Allergen-specific immunotherapy induces Th1 shift in dogs with atopic dermatitis." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 102 (1–2): 19–31;
- Shimada, K., Yoon, J. S., Yoshihara, T., Iwasaki, T., & Nishifuji, K. (2009). "Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 20 (5–6): 541–546;
- Silva, S., Peneda, S., Cruz, R., & Vala, H. (2009). "Estudo casuístico de dermatites por reacção de hipersensibilidade em cães e gatos." *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias* 104 (569–572): 45–53;
- Sousa, C. A., & Marsella, R. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (3–4): 153–157;

- Tamamoto-Mochizuki, C., Paps, J. S., & Olivry, T. (2019). "Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares?" *Veterinary Dermatology* 30 (2): 98–105;
- Tarpataki, N., Pápa, K., Reiczigel, J., Vajdovich, P., & Vörös, K. (2006). "Prevalence and Features of Canine Atopic Dermatitis in Hungary." *Acta Veterinaria Hungarica* 54 (3): 353–366;
- Wilhem, S., Kovalik, M., & Favrot, C. (2010). "Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology* 22 (2): 143–149;
- Zajac, M., Szczepanik, M., Wilkołek, P., Adamek, Ł., & Pomorski, Z. (2015). "The influence of non-specific anti-pruritus treatment with cyclosporine A on transepidermal water loss (TEWL) in natural atopic dermatitis in dogs." *Polish Journal of Veterinary Sciences* 18 (2): 415–424;
- Zur, G., Ihrke, P. J., White, S. D., & Kass, P. H. (2002). "Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part I. Clinical features and allergy testing results." *Veterinary Dermatology* 13 (2): 89–102;