

## **Dermatite atópica canina um olhar sobre os tratamentos atuais**

Canine atopic dermatitis a look at current treatments

Dermatitis atópica canina una mirada a los tratamientos actuales

Recebido: 11/07/2022 | Revisado: 05/08/2022 | Aceito: 06/08/2022 | Publicado: 16/08/2022

### **Reinaldo Anderson Sanabri**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2754-496X>  
Centro Universitário de Mineiros, Brasil  
E-mail: reinaldo\_sababri@hotmail.com

### **Rodrigo Martins Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2837-3752>  
Centro Universitário de Mineiros, Brasil  
E-mail: rodrigomartins@unifimes.edu.br

### **Debora da Silva Freitas Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4633-1943>  
Centro Universitário de Mineiros, Brasil  
E-mail: deboradasfr@unifimes.edu.br

### **Resumo**

A Dermatite Atópica Canina é uma afecção cutânea crônica, inflamatória e pruriginosa, que é acometida por diversos fatores, podendo estar associado à predisposição genética e modificações na barreira epidérmica e que têm uma prevalência entre 10% da população canina, sendo a segunda doença alérgica mais frequente. A abordagem terapêutica leva em consideração diversos fatores, como a sazonalidade, a distribuição e quantidade de pele acometida, além da gravidade da lesão e estágio da doença, as condições do paciente, podendo ser tópico ou sistêmico, com foco multimodal que inclui o uso de medicações antipruriginosas, imunoterapia alérgico-específica e fármacos que causam reestruturam a barreira cutânea e de sua microbiota. Destacar as atuais alternativas terapêuticas para a DAC. Trata-se de um estudo de revisão de literatura, realizado nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs e Bireme com as palavras chaves: Dermatologia; Alergia; Dermatite Atópica Canina. O manejo terapêutico da DAC é multifacetado e as intervenções preferencialmente devem ser combinadas. O médico veterinário também deve se lembrar que depois que avaliar deve informar e discutir com o dono do animal sobre as possibilidades e escolha terapêutica para que o mesmo compreenda o benefício de cada intervenção recomendada e se a modalidade será única ou combinada. É recomendado a politerapia e a utilização de medicamentos com menos efeitos secundários prejudiciais ao animal. Utilizar protocolos que auxiliem a restabelecer a barreira cutânea e evitar alérgenos, bem como considerar o custo dos fármacos e as condições financeiras do proprietário.

**Palavras-chave:** Dermatologia; Alergia; Dermatite atópica canina.

### **Abstract**

Canine Atopic Dermatitis is a chronic, inflammatory and pruritic skin condition, which is affected by several factors, which may be associated with genetic predisposition and changes in the epidermal barrier and which have a prevalence between 10% of the canine population, being the second most frequent allergic disease. The therapeutic approach takes into account several factors, such as seasonality, distribution and amount of affected skin, in addition to the severity of the lesion and stage of the disease, the patient's conditions, which can be topical or systemic, with a multimodal focus that includes the use of antipruritic drugs, allergen-specific immunotherapy and drugs that cause restructure the skin barrier and its microbiota. To highlight the current therapeutic alternatives for CAD. This is a literature review study, carried out in Pubmed, Scielo, Lilacs and Bireme databases with the keywords: Dermatology; Allergy; Canine Atopic Dermatitis. Therapeutic management of CAD is multifaceted and interventions should preferably be combined. The veterinarian must also remember that after evaluating, he must inform and discuss with the animal's owner about the possibilities and therapeutic choice so that he understands the benefit of each recommended intervention and whether the modality will be single or combined. Polytherapy and the use of drugs with fewer harmful side effects to the animal are recommended. Use protocols that help to restore the skin barrier and avoid allergens, as well as consider the cost of drugs and the financial conditions of the owner.

**Keywords:** Dermatology; Allergy; Canine atopic dermatitis.

### **Resumen**

La Dermatitis Atópica Canina es una afección cutánea crónica, inflamatoria y pruriginosa, que se ve afectada por diversos factores, que pueden estar asociados a la predisposición genética y cambios en la barrera epidérmica y que

tiene una prevalencia entre el 10% de la población canina, siendo la segunda enfermedad alérgica más frecuente. El abordaje terapéutico tiene en cuenta varios factores, como la estacionalidad, distribución y cantidad de piel afectada, además de la gravedad de la lesión y estadio de la enfermedad, las condiciones del paciente, que puede ser tópica o sistémica, con un enfoque multimodal que incluye el uso de fármacos antipruriginosos, inmunoterapia específica de alérgenos y fármacos que provocan la reestructuración de la barrera cutánea y su microbiota. Destacar las alternativas terapéuticas actuales para la EAC. Se trata de un estudio de revisión bibliográfica, realizado en las bases de datos Pubmed, Scielo, Lilacs y Bireme con las palabras clave: Dermatología; Alergia; Dermatitis atópica canina. El manejo terapéutico de la EAC es multifacético y es preferible combinar las intervenciones. El veterinario también debe recordar que luego de evaluar, debe informar y discutir con el dueño del animal sobre las posibilidades y elección terapéutica para que entienda el beneficio de cada intervención recomendada y si la modalidad será única o combinada. Se recomienda la politerapia y el uso de fármacos con menores efectos secundarios nocivos para el animal. Utilice protocolos que ayuden a restaurar la barrera de la piel y evite los alérgenos, además de considerar el costo de los medicamentos y las condiciones financieras del propietario.

**Palabras clave:** Dermatología; Alergia; Dermatitis atópica canina.

## 1. Introdução

A pele do animal doméstico é o maior órgão do organismo, reveste toda a superfície do corpo, promovendo a função protetora contra agentes químicos, físicos e microbiológicos, sendo composto por duas camadas de composição diferentes, a derme e a epiderme, que são unidas por uma membrana basal ou por união dermoepidérmica (Bringel, 2011; Domingues 2011). Trata-se de uma barreira fisiológica e anatômica entre o meio ambiente e o corpo que é sensível ao frio, ao calor, à dor, à pressão e ao prurido (Lucas, 2007).

Por ser um órgão exposto o tegumento sofre diversas agressões, espelhado na casuística de rotina das clínicas médicas veterinárias a grande parte dos atendimentos está direcionado a casos dermatológicos, sendo de aproximadamente 20 a 75% dos atendimentos por causa primária ou secundária (Larsson & Lucas, 2016). Dentre as dermatoses, a Dermite Atópica Canina (DAC), têm uma prevalência de aproximadamente 10% da população canina (Cosgrove et al., 2015) e é uma das causas mais frequentes do prurido observado nos consultórios veterinários, ficando ainda aquém da dermatite alérgica por picada de ectoparasitas.

A DAC é uma afecção cutânea crônica, inflamatória e pruriginosa, associado à predisposição genética e modificações na barreira epidérmica (Cork et al., 2019; Santoro et al., 2019). São fatores que despertam o sistema imunológico, induzindo processos inflamatórios que causam agressões aos tecidos e conseqüentemente tem alterações sistêmicas (Thijs et al., 2018; Weidinger et al., 2018). Com isto, está diretamente associada a falhas na barreira tegumentar e hiperestimulação da resposta imunológica (Solomon et al., 2012).

Estudos realizados indicam que, existe similaridades entre a Dermite Atópica canina e em humanos. Em ambas espécies, a patologia pode ser caracterizada por diferentes subtipos/fenótipos baseados na idade, na cronicidade da doença, na etnia (nos casos de DA humana), em alteração na filagrina, no status de IgE e em mecanismos moleculares subjacentes. Ainda, que o confinamento dos cães domiciliados, o maior número de cães de raça definida, a diversidade de alimentos comercializados são fatores que se somam para tornar o organismo animal mais exposto, levando seu sistema imune a voltar-se contra o próprio suscetível (Harvey et al., 2019).

Seu diagnóstico ocorre por meio de exclusão de outras doenças pruriginosas parecidas clinicamente, devendo ser considerada a relação semelhante entre DAC e as reações que são causadas por alimentos, onde ambos causam reações imunomediadas e não imediatas (Hensel et al., 2015).

A abordagem terapêutica leva em consideração diversos fatores, como a sazonalidade, a distribuição e quantidade de pele acometida, além da gravidade da lesão e estágio da doença (Medeiros, 2017). O tratamento pode ser tópico, sistêmico e pode-se fazer a retirada do alérgeno do ambiente, sendo que a associação dos mesmos garante melhores resultados. Assim, a

abordagem terapêutica, além de avaliar a condição do paciente juntamente com o grau de gravidade da doença, requer um foco multimodal que inclui o uso de medicações antipruriginosas, imunoterapia alérgeno-específica e fármacos que causam reestruturam a barreira cutânea e de sua microbiota (Olivry, 2015). A longo prazo o uso de ácidos graxos poli-insaturados, como o ômega 3 e o 6 tem se mostrado muito utilizados na diminuição da sintomatologia tanto via tópica como oral (Santoro, 2019).

As condições anatômicas e fisiológicas saudáveis da pele juntamente com o trato gastrointestinal tem mostrado agir como fator de proteção contra as doenças pruriginosas. Além dos benefícios nutricionais, a microbiota intestinal auxilia na regulação do sistema imunológico juntamente com a manutenção da estrutura e da função da barreira intestinal. Qualquer desequilíbrio na microbiota intestinal (disbiose) tem se mostrado associado a doenças graves tanto do sistema gastrointestinal, como de outros órgãos (Suchodolski, 2012). A medicina humana tem demonstrado uma microbiota fecal alterada quando comparados pacientes acometidos com dermatite atópica em comparação com indivíduos saudáveis, chegando a apresentar em crescimento bacteriano 10 vezes maior quando acometidos por algum distúrbio dermatológico (Watanabe, 2003).

O uso de antibióticos indiscriminadamente tem colaborado com o aumento dos distúrbios autoimunes e inflamatórios, onde a microbiota tem um importante papel educativo do sistema imunológico no contexto da tolerância e o combate de alergias (Bizikova, 2015).

As doenças dermatológicas estão entre as situações mais gratificantes ou frustrantes tratadas pelo profissional médico veterinário. Sendo dependente da disponibilidade do tutor, do quanto ele está disposto a investir, a investigar, a se disponibilizar em seguir as orientações (Paterson, 2008). Os tutores muitas vezes negam custear os exames necessários para auxiliar no diagnóstico definitivo, relatam um histórico contraditório e confuso, com isto, dificultando o médico veterinário chegar ao um diagnóstico preciso e definitivo.

As informações quando distorcidas ou incompletas durante a anamnese pode induzir o veterinário ao erro por falta do histórico correto (Paterson, 2008). Quanto a DAC, os tutores relatam ter dificuldades em fazer um tratamento contínuo e correto, com isto, comprometendo a qualidade de vida do animal (Linek & Favot, 2010). Segundo Madureira e Brum (2017), 72% dos veterinários acreditam que os proprietários dos animais não compreendem muito bem a cronicidade da DAC.

A bibliográfica veterinária demonstra diversas informações que auxiliam no conhecimento referente a DAC, desta forma, sustenta no diagnóstico, tratamento das diversas manifestações e no manejo adequado para melhorar a qualidade de vida desses animais. O objetivo do presente trabalho é destacar as atuais alternativas terapêuticas para a Dermatite Atópica Canina.

## **2. Metodologia**

Esse estudo trata-se de uma revisão sistemática de caráter descritiva, exploratória e qualitativa. A revisão de literatura para elaboração deste estudo baseou-se preferencialmente em artigos indexados, publicados nos últimos vinte anos fundamentados nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs e Bireme com as palavras chaves: Dermatologia; Alergia; Dermatite Atópica Canina.

Foram selecionados artigos, disponíveis eletronicamente na íntegra, publicados, no período de 2001 a 2021, seguindo algumas recomendações para seleção dos artigos e livros para revisão: 1) Evitar resumos ou publicações em periódicos e livros sem revisores; 2) Dar prioridade a artigos e livros atualizados; 3) Dar precedência para trabalhos que pontuassem aspectos ligados ao tratamento e alternativas atuais terapêuticas para a DAC. Foram excluídos dos resultados artigos e livros que discutissem outras doenças secundárias à dermatite atópica canina.

Foram identificados aproximadamente 920 trabalhos e, com base nos objetivos do estudo, os mesmos foram

selecionados obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão totalizando 58 utilizados no presente estudo. Após leitura minuciosa, os estudos selecionados foram fichados dando origem ao presente trabalho.

### 3. Desenvolvimento

O manejo terapêutico da DAC é multifacetado e as intervenções preferencialmente devem ser combinadas. Deve ser individualizado, dependendo do estágio da doença, distribuição das lesões e sua gravidade. O médico veterinário também deve se lembrar que depois de avaliar deve informar e discutir com o dono do animal de estimação sobre as possibilidades e escolha terapêutica para que o mesmo compreenda o benefício de cada intervenção recomendada, sua facilidade de administração, seus efeitos colaterais e seu custo bem como se a modalidade será única ou combinada (Medeiros, 2017).

O tratamento na fase aguda da DAC envolve a busca e as eliminações da causa, envolvendo o controle de pruridos, e lesões cutâneas, juntamente com o uso de glicocorticóides tópicos e/ou oral ou oclacitinibe. Já o tratamento da DAC crônica é mais complexo, deve-se buscar identificar e prevenir os fatores causais, bem como envolver higiene e cuidados adequados para a pele e os pelos, envolvendo banhos frequentes, dieta adequada com aumento da ingestão de ácidos graxos essenciais. Os fármacos atualmente mais eficazes para redução do prurido são os glicocorticóides tópicos e sistêmicos, a ciclosporina veterinária, oclacitinibe e anticorpo monoclonal caninizado contra a interleucina-31 (IL-31) de cães. Destaca-se também a imunoterapia específica para alérgenos e as aplicações de glicocorticóides tópicas intermitentes pró-ativos como intervenções susceptíveis de prevenir ou retardar a recorrência de alastramento da DAC (Camoês, 2021).

Inicialmente identificar e controlar os fatores ambientais que podem desencadear, agravar e evitar a recorrência da DAC se faz indispensável. Os alérgenos ambientais, como o pólen e os ácaros são considerados os fatores desencadeadores. Quanto ao pólen, sua eliminação é considerada de difícil obtenção (Olivry & Sousa, 2001a). Assim, é recomendado evitar que o animal tenha contato com áreas de vegetação abundante, durante os períodos de polinização manter portas e janelas fechadas. Evitar levar o animal em dias quentes, secos ou com muito vento a parques e zonas verdes, assim como dar banho no animal para evitar o acúmulo de pólen no pelo (Marsella, 2012).

Os pólenes contêm proteínas estruturais consideradas pan-alérgenas, com capacidade de estimular a produção de IgE específica e, conseqüentemente, desenvolver reações cruzadas. Animais polissensibilizados ao pólen têm maior probabilidade de desenvolver quadros alérgicos e/ou agravar doenças com somatização tópicas. As profilinas, proteínas presentes no pólen de diversas árvores e gramíneas, são umas das que mais causam sensibilização. Acredita-se que o pólen de gramíneas seja o principal indutor de sensibilização às profilinas (30%) (Arruda et al., 2013).

Controlar os ácaros também é uma das abordagens ambientais a ser feita, já que há evidências de que a saliva desses insetos possui antígenos que desencadeiam a reação alérgica. Pesquisa realizada em São Paulo com o soro de 85 cães, submetidos ao teste sorológico ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) indireto para detectar IgE alérgeno-específica de ácaros em cães com DAC identificou positividade em 96% dos animais para a proteína Der f 2 e 91% para a proteína Zen 1. O estudo também identificou proteínas presentes no corpo do ácaro capazes de desencadear reações alérgicas (Frezza, 2019).

Queratinócitos quando entram em contato com os fatores desencadeadores de alergia liberam diversas citocinas e quimiocinas, desencadeando o quadro de prurido e lesões da DAC tanto na fase aguda como na crônica (Wang & Landén, 2015).

Medidas como manter a ração do animal sempre seca e fresca, longe de calor e umidade, utilizar produtos acaricidas nos lugares da casa onde o animal tem acesso, evitar uso de objetos que acumulem poeira tapetes e carpetes e, caso os tenhas, aspirá-los frequentemente, utilizar colchões e almofadas anti-ácaros e lavar a roupa de cama do animal com água quente (60°C) evitam os ácaros e, conseqüentemente as reações e respostas alérgicas, prevenindo e melhorando a DAC (Pol, 2007).

O manejo dietético também deve ser utilizado como forma de prevenção e no tratamento da DAC. Assim o aporte nutritivo torna-se uma alternativa a ser considerada. Arroz integral e batata cozida podem ser alternativas de carboidrato. Já a proteína de avestruz, pato e coelho, por ser hidrolisadas, são ideais fontes alternativas. Estudo revela 60% da dieta deve ser direcionada as proteínas e 40% aos carboidratos. As dietas comerciais hipoalergênicas também são recomendadas (Dethioux, 2006; Zanon, 2008).

Incrementar uma dieta rica em graxos essenciais – ômega 6 e ômega 3 – no cão atópico deve ser considerado, visto que o organismo não sintetiza esses compostos. Os ácidos graxos da cadeia 6 aumenta a função de barreira das células, uma vez que sintetizam ceramidas na pele. Já os ômegas da série 3 possuem propriedades anti-inflamatórias (De Assunção, 2016). Destaca-se que estudos identificaram que esses benefícios surgem após 2 meses dessa suplementação (Olivry et al, 2010).

Combinações de vitaminas do complexo B com aminoácidos formam ceramidas que auxiliam na adesão das células da pele resultando em uma barreira ainda mais eficiente. Vitamina C e E, carotenoides além de antioxidantes protegem as células contra a ação dos radicais livres presentes na inflamação (Dethioux, 2006).

Possivelmente alérgenos alimentares e em compostos farmacêuticos também desencadeiem a reação atópica. Pacientes com hipersensibilidade a alérgenos ambientais devem ser observados e clinicamente avaliados. Recomenda-se a realização do teste de restrição da dieta e testes dermatológicos a produtos tópicos bem como observar os sinais clínicos para determinar quais alimentos ou substâncias contém alérgenos aos quais o animal é sensível não só uma vez, mas com frequência, pois cães atópicos adquirem novas hipersensibilidades (Olivry et al, 2010).

Os ácidos graxos também podem ser associados topicamente e funcionar como barreira lipídica principalmente para as peles deficientes, servindo para prevenir e como barreira. Exemplo dessa associação são os xampus que, além disso são considerados fisiológicos por ter a capacidade de não alterar o pH da pele do animal, podendo ser utilizados com uma frequência de até duas vezes na semana (Olivry, 2015; Lucas, 2007).

A utilização de xampu além de auxiliar na prevenção e tratamento de infecções bacterianas e fúngicas também auxilia eliminando alérgenos da pele. Destaca-se que por ser uma abordagem terapêutica não invasiva, de baixo custo e fácil, não deve ser utilizada isoladamente. Produtos com formulações que contenham glicerina, alantoína e aloe vera tem se mostrado como alternativas. Já os xampus com corticoide em sua formulação só devem ser utilizados quando outra forma de administração dessa medicação não estiver sendo feita (Hill, 2007).

Mesmo não havendo evidências de superioridade em estudos com protocolos a base do uso de xampus, recomenda-se o uso da classe dos anti-seborreicos nos casos onde há descamação e o uso dos considerados antissépticos nos casos onde há infecção (Olivry, 2010). Dessa forma, banhos com uso de xampus não irritantes tem se mostrado importantes no tratamento, tanto nos casos agudos como nos casos crônicos, principalmente após 4 a 6 semanas do uso (Marsella, 2012).

Outras alternativas a ser associadas ao tratamento não invasivo é o uso medicamentoso, podendo ser tópico ou sistêmico. O uso do tratamento tópico na medicina veterinária é recomendado pelo Comitê de Especialistas em Dermatite Atópica Canina (Olivry, 2010). Em casos em que há inflamação decorrente de dermatites piotraumáticas, o uso da betametasona no tratamento inicial e o uso de compostos com hidrocortisona se mostraram bons resultados (Nuttall, 2008).

Estudos mais recentes corroboram que animais tratados com corticoterapia sistêmica apresentaram controle satisfatório com redução de mais de 60% dos sinais clínicos da DAC. Estudo realizado Hospital Veterinário da FCAV/Unesp, Jaboticabal–São Paulo, no período de 2007 a 2012, com 15 cães, evidenciou que dez apresentaram boa resposta, e cinco, resposta moderada, demonstrando a eficácia do tratamento (Rondelli, et al 2015; Figueiredo, 2020).

O acetado de hidrocortisona, segundo o mesmo estudo mostrou também reduzir os efeitos inflamatórios. Sua ação anti-inflamatória potente na epiderme e em células superficiais da derme auxiliam significativamente, porém, o composto não

infiltra nas camadas mais profundas, diminuindo a possibilidade de reações sistêmicas (Nuttall, 2008). O uso tópico com spray de triancinolona a 0,015% e 0,0584% de acetato de hidrocortisona são alternativas encontradas no mercado (Olivry, 2010).

O uso sistêmico a prednisona e/ou prednisolona são os medicamentos mais utilizados para o tratamento sintomático na DAC inicial (Nuttall, 2008). Destaca-se a importância de ao optar por esse protocolo, fazer a monitoração do paciente quanto a ingestão de comida, água, realizar hemograma, bioquímico e a análise de urina para verificar os efeitos adversos (Olivry, 2010).

Embora muito eficazes esses medicamentos no tratamento sintomático da DAC, o uso prolongado pode provocar riscos para a saúde do animal (Medleau, 2003). Desta forma, existem os tratamentos alternativos, como a ciclosporina, com ação anti-inflamatório similar ao do glicocorticoide, mas age por vias de ação diferente. Com menos efeitos colaterais, a ciclosporina tem substituído a utilização dos glicocorticóides (Marsella & Olivry, 2001). Quanto à eficácia, a ciclosporina tem demonstrado em cerca de 80% dos casos e seus efeitos podem ser observados em torno da sexta semana (Olivry, 2010; Hill, 2007).

Estudo realizado em 2017 em uma Unidade Hospitalar para Animais de Companhia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná com 24 cães revelou que a ciclosporina teve uma eficácia estatística comprovada com 30 dias e com 60 dias do tratamento, em relação ao dia zero. Uma diferença significativa do escore do prurido foi observada nos dias 28, 35, 42, 49, 56 e 63 ( $p < 0,001$ ), e no dia 21 ( $p < 0,01$ ) em relação ao momento inicial do tratamento, mantendo-se esta diferença nos dias 49, 56 e 63 ( $p > 0,05$ ). Apesar da ciclosporina ter sido menos eficaz no controle do prurido, este se manteve em níveis aceitáveis, e seu uso contínuo não foi associado a efeitos colaterais relevantes (Neto, et al 2017).

A ciclosporina age inibindo a calcineurina logo, inibe a função das células de Langerhans e dos linfócitos, responsáveis pelo início da resposta imunológica (ação imunomoduladora) e também inibe a ação dos mastócitos e eosinófilos, responsáveis pela resposta alérgica, reduzindo a liberação de histamina, e de várias outras citocinas, como interferon-gama e TNF-alfa (Marsella & Olivry, 2001; Palmeiro, 2013).

Outra alternativa que têm demonstrado auxiliar no tratamento da DAC é o Oclacitinib (nome comercial Apoquel®), um inibidor seletivo da enzima cinase de Janus (JAK), com ação rápida, com efeito anti-inflamatório e que auxiliar controlando o prurido (Olivry, 2019). Ele age diretamente na inibição das citocinas pró-inflamatórias (Papich, 2016). O uso da Oclacitinib por períodos curto de tempo demonstra ser seguro, melhorando rapidamente os pruridos e lesões com pico de ação em poucas horas (Cosgrove, 2013a).

O Oclacitinib é um inibidor seletivo da enzima JAK1, uma das suas principais vantagens (Papich, 2016; Santos, Mendes & Morgado, 2017). Essa enzima faz a transdução e sinalização de citocinas pró-alérgicas, pró-inflamatórias, e pruridogênicas, implicando diretamente na DAC. As citocinas envolvidas nesta ação incluem a interleucina (IL) 2, 4, 6 e IL-13 e também foi relatado que a JAK1 é responsável na sinalização da IL-31, na qual tem papel importante no prurido em cães. O Apoquel® mostrou ser eficaz em inibir a função da citocina IL-31 em cães e reduzir significativamente o prurido em cães atópicos (Cosgrove et.al., 2013). Sua farmacocinética não tem interferência pela alimentação, e não possui relação com o sexo ou raça do animal. A via de metabolismo é principalmente hepática e é excretada em pequenas quantidades pelos rins e bile (Collard, 2013).

Estudo realizado com 13 cães em Belo Horizonte em experimento com uso do oclacitinib evidenciou que seu uso foi capaz de reduzir estatisticamente o prurido ( $p=0.05$ ), logo nos primeiros 14 dias de utilização (61% de redução), bem com as lesões de pele ( $p=0.000$ ), indicando eficácia rápida e prolongada do fármaco. Os valores médios de hemograma e do perfil bioquímico sérico apresentaram-se dentro dos padrões de referência para o cão. A análise celular sérica por citometria de fluxo indicou um aumento significativo de LT CD4+ e CD14, e um comportamento razoavelmente constante da relação

CD4+/CD8+ durante o curso de tratamento. Esses resultados indicam que o oclacitinib, na dose recomendada de bula, não ocasiona imunossupressão a longo prazo. Esse estudo também corroborou que a principal ação do fármaco é na inibição da sinalização das citocinas e não em sua produção (Martins, 2018).

Já a longo prazo tem surgido estudos na tentativa de promover uma terapêutica que bloqueia os efeitos pruriginosos da interleucina-31 (IL-31). Desta forma, o receptor alfa para IL-31 é um potencial alvo capaz de fazer o bloqueio do ciclo do prurido. (Kasutina, 2014). Em 2016 surgiu o tratamento direcionado contra a IL-31, o fármaco Lokivermab (Cytoint®). Trata-se de um anticorpo monoclonal caninizado com ação contra a interleucina-31 de cães, que leva a redução dos sintomas da DAC. Segundo Cork (2019), este anticorpo se liga a interleucina-31 do cão antes desta se ligar ao seu receptor, assim, evitando os efeitos pruriginogênicos desta citocina. Em 82% dos casos que demonstraram resposta favorável a esta terapêutica, reduziram o prurido (Souza et al., 2018).

Pesquisas realizadas mostraram que o Lokivermab se liga especificamente à citocina IL-31, impedindo a ligação com o seu receptor específico. Portanto, reduz o prurido e as lesões inflamatórias associadas. Quando utilizado na dose de 0,5 - 2 mg/kg por via subcutânea, a duração do efeito antipruriginoso foi de um mês (Michels et al., 2016a). Outro estudo avaliou a segurança após duas administrações subcutâneas com intervalos de 28 dias e não foram observadas reações de hipersensibilidade como vômitos, diarreia ou urticária (Michels et al., 2016b). Quanto à eficácia foi observada similaridade de resposta após 28 dias da administração dos fármacos, tanto na redução do prurido (51,9%) quanto na redução no índice de escore lesional (54,2%) (Moyaert et al., 2017). As poucas evidências de efeitos colaterais a curto prazo e boa eficácia, a colocam como boa opção terapêutica para o tratamento da DAC.

Pode ser usado em cães com menos de um ano de idade e por ser tratar de um medicamento direcionado para o prurido não tem ação direta na inflamação, logo, estudos mostram que o uso de lokivetmab proativo, aumenta o intervalo entre crises, assim, mantendo uma remissão por um tempo mais prolongado (Tamamoto-Mochizuki et al., 2019). Entre seus efeitos colaterais mais observados, destaca-se a letargia e o vômito (Silva, 2019).

A terapia com anti-histamínicos pode reduzir parcialmente os sinais clínicos (Hnilica & Patterson, 2017). Eles podem ser usados em conjunto com glicocorticoides ou sozinhos, ou então associados com ácidos graxos essenciais para ter efeito sinérgico. Sendo necessário realizar testes de diversos fármacos em cada paciente, pois a resposta varia de animal para animal (Hnilica & Patterson, 2017). Entre os mais utilizados estão a hidroxizina, fexofenadina, clemastina e clorfeniramina (Tilley & Smith, 2016).

Quando os sintomas não diminuem com a utilização dos fármacos anti-inflamatórios o tratamento alternativo é recorrer à imunoterapia, também chamada de vacina contra alergia ou imunoterapia alérgeno-específico (Miller, Griffin & Campbell, 2013). Esta consiste na aplicação subcutânea de doses crescentes de alérgeno ou sublingual (Hnilica & Patterson, 2017). Este tratamento tem sua eficácia reduzida com o tempo, portanto, é necessário aumentar as doses para ter o mesmo efeito. Para a escolha dos agentes presente na solução de aplicação provém dos resultados dos testes realizados anteriormente, de modo, a utilizar alérgenos específicos para o paciente, de acordo com o histórico relatado (Tilley & Smith, 2016). É recomendado a limitação de no máximo 10 alérgenos na vacina e ter o cuidado de adicionar o ácaro da poeira, ainda que no teste intradermal seja pequeno (Hnilica & Patterson, 2017).

Na maioria dos casos, este é o tratamento de escolha, especialmente quando se busca reduzir os efeitos colaterais do uso de corticosteróides ou quando este tratamento não for mais eficaz e os sintomas clínicos persistirem além de seis meses por ano. Geralmente reduz o prurido em 60-80% na maioria dos casos. Na presença de imunoterapêuticos, muitos aspectos da resposta imune relacionada à prurido são alterados, como produção de anticorpos, ativação de células T, degranulação de mastócitos e secreção de citocinas (Miller et al., 2013).

Percebe-se que a DAC compromete de forma acentuada a qualidade de vida dos animais, tanto pela clínica da doença, como pela dificuldade no diagnóstico, como pelo próprio tratamento que, mesmo em quantidade menores, causam efeitos colaterais e adversos e, que em muitas das vezes é só paliativa. O tratamento convencional preconiza uso de fármacos por períodos prolongados que podem causar reações adversas. Neste contexto, a medicina integrativa parece ser promissora no tratamento, incluindo: acupuntura, ozonioterapia, fitoterapia e homeopatia (Rodrigues, 2022).

De modo geral, a medicina integrativa, que envolve a complementar e a alternativa, se apresenta como boa alternativa no controle dos sinais clínicos, sempre respeitando a individualidade de cada animal. Os métodos disponíveis de terapia integrativa vêm para agregar ao tratamento, uma vez que tutores buscam práticas menos prejudiciais à saúde do animal (Rodrigues, 2022).

Entre as terapias complementares destaca-se a acupuntura, por ser mais fácil acesso, com menores custos e não depender tanto da participação do proprietário a nível domiciliar. Essa envolve a estimulação de pontos pré-determinados chamados de pontos de acupuntura, que podem ser feitos com agulhas, calor (moxabustão), eletricidade (eletroacupuntura) e pressão (acupressão) (Robayo et al, 2011). De acordo com a Medicina Tradicional Chinesa (MTC), a doença é definida como um desequilíbrio de energia no corpo, pois o corpo é uma estrutura completa e vibrante, e o equilíbrio e a saúde podem ser restaurados estimulando os pontos de acupuntura (Xie & Preast, 2006).

Normalmente, a escolha de pontos de acupuntura visa corrigir desequilíbrio orgânico causado pela causa primária da doença, que leva ao prurido e outras alterações na pele. Além disso, a acupuntura proporciona um efeito analgésico, imunomodulador e relaxante, beneficiando o animal com prurido crônico (Correa & Val, 2018). A aplicação das agulhas também promove inflamação local que induz a liberação de glicocorticóides endógenos (Robayo et al, 2011).

Por fim, a abordagem da MTC para a DAC pode ser uma terapia alternativa para alguns animais refratários às terapêuticas convencionais ou quando apresentam efeitos colaterais. A acupuntura é vista como uma prática não invasiva, barata e não medicamentosa, que pode ser praticada em sinergia, para melhorar o tratamento e controlar o efeito do DAC (Correa & Val, 2018).

#### 4. Conclusão

A DAC é umas dermatites alérgicas mais comuns e sua abordagem terapêutica ainda é um grande desafio. Por isso o profissional deve ter ciência dessa complexidade e buscar estar atualizado quanto as alternativas de tratamento na busca de desenvolver e aplicar protocolos com amplas possibilidades considerando as condições do paciente, a evolução da doença e envolvendo o tutor.

Mesmo com a busca cada vez maior da implantação de protocolos que utilizem menos fármacos, é recomendado a politerapia e a utilização de medicamentos com menos efeitos secundários prejudiciais ao animal. Utilizar protocolos que auxiliem a restabelecer a barreira cutânea e a evitar alérgenos, bem como considerar o custo dos fármacos e do tratamento e as condições financeiras do proprietário. Como a DAC apresenta caráter crônico cabe ao clínico estar atento aos efeitos adversos dos fármacos de uso prolongado para que não haja agravamento do quadro de saúde do animal.

#### Referências

- Arruda, L. K, Moreno, A. S, & Ferreira, F. (2013). Diagnóstico molecular de alergia: pronto para a prática clínica. *Braz J Allergy Immunol.* 1(4):187-194.
- Bizikova, P., Santoro, D., Marsella, R., Nuttall, T., Eisenschenk, M. N.C., & Pucheu-Haston, C.M. (2015). Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology.* 26(2): 79-e24.
- Bringel, F. A. (2011). *Avaliação morfofuncional de pele humana conservada em glicerol e submetida à radiação gama: estudo em camundongos atômicos.* 122 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Pesquisa Energética e Nucleares, Universidade de São Paulo.

- Camões, A. F. B. (2021). *Protocolo terapêutico alternativo com oclacitinib para dermatite atópica canina: uma solução capaz de reduzir custos?* 54 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária.
- Campos, M. L., Silva, L. C., & Moraes-FILHO, J. (2021). Novos conceitos na dermatite atópica em cães – revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, 7(6):54982-54994.
- Collard, W. T., Hummel, B.D., Fielder, A.F., King, V.L., Boucher, J.F., Mullins, M.A., Malpas, P.B., & Stegemann, M.R. (2013). The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal Of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 37(3):279-285.
- Cork, M. J., Danby, S.G., Vasilopoulos, Y., Hadgraft, J., Lane, M.E., Moustafa, M., Guy, R.H., Macgowan, A.L., Tazi-Ahni, R., & Ward, S.J. (2019). Epidermal Barrier Dysfunction in Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 129(8):1892-1908.
- Correa, M. L., & Val, A. P. C. (2018). Uso da acupuntura para controle do prurido de pequenos animais. *Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária*. 5(14):60-64.
- Cosgrove, S. B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Martin, D.D., Walsh, K.F., Harfst, J.A., Follis, S.L., King, V.L., Boucher, J.F., & 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-e114.
- Cosgrove, S.B.; Cleaver, D.M; King, V.L., Gilmer, A.R., Daniels, A.E., Wren, J.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.
- De Assunção, D. L., Cerdeiro, A. P. S., Ganho, R. G., & Silva, A. L. P. (2016). Suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6 no controle da dermatite atópica canina. *Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária*. 4(12); 1-XXX.
- Deboer, D. J., & Griffin, C.E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis: antihistamine pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:323-329.
- Dethioux, F. (2006). A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico. *Focus*. 5-53.
- Domingues, C. A. F. (2011). *Abordagem clínica da alopecia no cão*. 103 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real.
- Figueiredo, K. B. W., Pereira, J. A., Wajczyk, T., Kaiser, D.L.G., Pereira, T.K. (2020). Insucessos e complicações no tratamento de dermatite atópica canina em Poodle: relato de caso (2012-2019). *Pubvet*. 14(5):1-7.
- Frezza, A. P. D. M. (2019). Avaliação da soroprevalência aos alérgenos Der f 2 e Zen 1 do ácaro *Dermatophagoides farinae* em cães com dermatite atópica. 133 f. Dissertação (Mestrado em Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia) - Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”.
- Harvey, N.D., Stephen, C., Shaw, P. J., Craigon, S.C., & Blott, G.C.W. E. (2019). Environmental risk factors for canine atopic dermatitis: a retrospective large-scale study in Labrador and golden retrievers. *Veterinary Dermatology*. 30:396-e119.
- Hensel, P., Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., & Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*. 11:196.
- Hill, P. (2007). Treatment of canine atopic dermatitis: balancing the three factors. *In Practice* 29:566-573.
- Hnilica, K. A.; Patterson, A. P. (2017). *Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide*. 4. ed. Saint Louis: Elsevier, 633 p.
- Kasutani, K., Fujii, E., Ohyama, S., Adachi, H., Hasegawa, M., Kitamura, H., & Yamashita, N. (2014). Anti-IL-31 receptor antibody is shown to be a potential therapeutic option for treating itch and dermatitis in mice. *British Journal of Pharmacology*. 171(22): 5049-5058.
- Linek, M.; Favrot, C. (2020). Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Veterinary Dermatology*. 21(15):456-462.
- Larsson, C. E., & Lucas, R. (2016). Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária. São Caetano do Sul: Interbook.
- Lucas, R. (2007). Diagnóstico Diferencial das principais dermatopatias alérgicas. *Revista nosso clínico*. Ano 10, 55:6-18.
- Madureira, R., & Brum, J. S. (2017). Diagnóstico dermatológico em pequenos animais: o que pode influenciar. *Archives of Veterinary Science*. 22(4).
- Marsella, R. (2012). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 03:85-91.
- Marsella, R., & Olivry, T. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 81:311-345.
- Martins, G. C. (2018). *Análise de biomarcadores na dermatite atópica em cães antes e durante o tratamento com maleato de oclacitinib*. 116 f. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária.
- Medeiros, V. B. (2017). Dermatite canina atópica. *Journal of Surgical Research*. 8:106-117.
- Medleau, L., & Hnilica, A. K. (2003). *Dermatologia de pequenos animais. Atlas colorido e guia terapêutico*. 4 ed. GEN Guanabara Koogan, 656 p.

- Michels, G.M., Ramsey, D.S., Walsh, K.F., Martinon, O.M., Mahabir, S.P., Hoevers, J.D., Walters, R.R., & 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. *Vet Dermatol.* 27(6):478-e129.
- Miller, W., Griffin, C. E., & Campbell, K. L. (2013). *Muller's & Kirk's: Small Animal Dermatology*. 7. ed. Saint Louis: Elsevier, 948 p.
- Moyaert, H., Van Brussel, L., 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. *Vet Dermatol.* 28(6):593-e145.
- Souza Neto, A.; Farias, M. R. de; Pimpão, C. T.; Quitzan, J. G.; & Anater, A. (2017). Eficácia da ciclosporina no controle da dermatite atópica em cães. *Pesq. Vet. Bras.* 37(7):729-733.
- Nuttall, T. (2008). Abordagem da dermatite atópica. *Veterinary focus: dermatologia canina e felina*. 18, 32-39.
- Olivry, T., & Banovic, F. (2019). Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy? *Vet Dermatol.* 30(2): 87-90.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Favrot, C., Jackson, H.A., 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*, 21:233-248.
- Olivry, T. (2015). Tratamento da dermatite atópica canina: 2015 diretrizes atualizadas do Comitê Internacional de Doenças Alérgicas de Animais (ICADA). *Veterinário BMC. Rev.* 11:210.
- Papich, M. G. (2016). *Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal*. 4. ed. Saint Louis: Elsevier, 1056 p.
- Palmeiro, B. S., (2013). Cyclosporine in Veterinary Dermatology. *Veterinary Clinical Small Animal*, 43:153-171.
- Paterson, S. (2008). Introduction: structure and function. In: Paterson, S. *Manual of Skin Diseases of the Dog and Cat*. 2.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 364 p.
- Pol, G., & Brazis, P. (2007). Alergenos mais frequentes da dermatite atópica canina. *Veterinary Medicine International*, 16-19.
- Robayo, M., Ángel, M., & Robayo C. (2011). Acupuntura na dermatite atópica e mecanismos neuroimunológicos. Atualização. *Revista da Faculdade de Medicina da Universidade Nacional da Colombia*, 19:1.
- Rodrigues, C. P. (2022). Medicina veterinária integrativa no tratamento da dermatite atópica canina (DAC): acupuntura, ozônioterapia, homeopatia e fitoterapia. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia) - Botucatu.
- Rondelli, M. C. H., Palacios Junior, R. J.G., Oliveira, F. E., & Costa, M.T. (2015). Estudo retrospectivo da resposta clínica de cães atópicos a diferentes protocolos terapêuticos. *Investigação*, 14(2), 45-50.
- Santoro, D. (2019). Terapias em Dermatite Atópica Canina: Uma Atualização. *Veterinario. Clin. N. Am. Pequeno Anim. Pratique*. 49, 9-26.
- Silva, M. A. B. M. (2019). *Avaliação do uso de lokivetmab (cytopoint) na dermatite atópica canina*. 69 f. Dissertação apresentada à faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa.
- Solomon, S. E. B.; De Farias, M. R.; & Pimpão, C. T. (2012). Dermatite atópica canina: fisiopatologia e diagnóstico Canine atopic dermatitis: physiopathology and diagnosis. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, 10(1):21-28.
- Souza, C. P., Rosychuk, R.A.W., Contreras, E.T., Schissler, J.R., & Simpson, A.C. (2018). A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Veterinary Dermatology*, 29(6): 489.
- Suchodolski, J. S., Markel, M.E., & Garcia-Mazcorro, J.F. (2012). The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. *Plos One*. 7(12).
- 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.
- Thijs, J. L., Strickland, I., Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M., Nierkens, S., Giovannone, B., Knol, E.F., Csomor, E., Sellman, B.R., Mustelin, T., Sleeman, M. A, de Bruin-Weller, M.S., Herath, A., Drylewicz, J., May, R.D., & Hijnen, D. (2018). Serum biomarker profiles suggests that atopic dermatitis is a systemic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 141(4): 1523-1526.
- Tilley, L., & Smith, F. W. K. (2016). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. 6. ed. Ames: John Wiley & Sons, 1.696 p.
- Xie, H.; & Preast, V. (2006). *Xie's Veterinary acupuncture*. Iowa: Blackwell Publishing, 392 p.
- Wang, A. X.; & Landén, N. X. (2015). New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 67:601-610.
- Watanabe, S., Narisawa, Y., Arase, S., Okamatsu, H., Ikenaga, T, Tajiri, Y., & Kumemura, M. (2003). Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 111(3):587-91.
- Weidinger, S.; Beck, L. A.; Bieber, T.; Kabashima, K.; & Irvine, A. D. (2018). Atopic Dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 4:1-20.
- Zanon, J. P., Gomes, L.A.; Cury, G.M.M.; Teles, T.C.; & Val Bicalho, A.P.C. (2008). Dermatite atópica canina. *Semina: Ciências Agrárias*. 29:4905-919.