



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**Estratégias no Manejo da Dermatite Atópica em Cães
Revisão de Literatura**

Camila Costa Oliveira
Orientadora: Profa. Gláucia Bueno Pereira Neto

Brasília-DF
Mai/2022



Camila Costa Oliveira

Parte 1
Estratégias no Manejo da Dermatite Atópica em Cães
Revisão de Literatura

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

Orientadora: Profa. Gláucia Bueno Pereira Neto

Brasília - DF
Maio/2022

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: OLIVEIRA, Camila Costa

Título: Estratégias no Manejo da Dermatite Atópica em Cães - Revisão de Literatura.

Trabalho de conclusão do curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof^a. Gláucia Bueno Pereira Neto
Instituição: Universidade de Brasília

Prof. Sabrina dos Santos Costa Poggiani
Instituição: Universidade de Brasília

Prof. Dr. Jair Duarte da Costa Junior
Instituição: Universidade de Brasília

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos que acreditaram em mim. Primeiramente à minha mãe, meu maior exemplo, a pessoa mais estudiosa, disciplinada e justa que eu já conheci. Saber que serei uma profissional que foi educada pela minha mãe me traz tranquilidade, sei que tive todo o acesso a uma moral decente, empática, de uma pessoa bondosa que ama e prioriza o bem estar animal. Agradeço ao meu falecido pai, que sempre levantou a minha moral, sempre me tratou como capaz de qualquer coisa no mundo, que infelizmente não será capaz de me ver formar. Ao meu namorado, que me acompanhou durante toda a graduação, me trazendo calma nos momentos mais difíceis e me ajudando a me organizar, me ajudou de uma forma que eu acredito que ele nem tenha noção. Às minhas amigas do curso, especialmente minhas amigas de estudo como Marina Reale, Gyovana Valentina, Fernanda Marques, Renata Araújo, Joyce Moraes e Amanda Triacca. E as de fora do curso, que com muito carinho já me adotaram como futura veterinária dos seus animais, como Anna Clara Lopes, Amanda Huppes, Bruna Calland e Lara Araújo. Minha jornada não seria tão proveitosa e eu não lembraria dela com tanto carinho se não tivesse a presença e o apoio de vocês.

Agradecimentos

Agradecer primeiramente à UnB, que sempre foi um espaço de conhecimento e liberdade, me deu a oportunidade de ter a melhor educação possível. Também aos professores da UnB, uma vez que a universidade não seria nada sem eles. À professora Gláucia, sempre gentil, disponível e uma excelente educadora, me trouxe tranquilidade e fez a experiência do TCC ser bem menos caótica do que dizem ser. E à UPIS, onde fiz meus primeiros 5 semestres de graduação e fez eu me apaixonar pela medicina veterinária.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. FISIOPATOGENIA.....	10
3. DIAGNÓSTICO	14
4. TRATAMENTO E ESTRATÉGIAS	14
5. CONCLUSÃO	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

Lista de Tabelas, Figuras, Símbolos e Abreviações

TABELA 1 - Similaridades entre a dermatite atópica em humanos e em cães, (MARSELLA et, al., 2009).....	13
TABELA 2 - Tabela de estudo, listando animais em grupo controle e animais com dermatite atópica. Dividindo em raças, sexo (se castrado ou não), idade, se possui alergia alimentar, se possui alérgenos ambientais, e se possui prurido, dividindo em sazonalmente, não sazonalmente e sem informações. (PARK et, al.,2021).....	17
TABELA 3 - Imagem com eficácia clínica da <i>excimer light</i> em fotos de antes e depois, com intervalo de 8 semanas, sendo o antes na imagem esquerda e o depois na imagem direita. Onde a) virilha, b) patas traseiras, c) orelha, d) patas dianteiras, e) virilha, f) patas traseiras, g) virilha, h) orelha. (PARK et, al., 2021).....	18
TABELA 4 - Resultados das técnicas avaliativas CADESI-4 (uma plataforma criada pela Hill's) para avaliação de prurido, liquenificação e eritema) e PVAS (escala analógica visual de prurido) (PARK et, al., 2021).....	19
TABELA 5 - Tabela conclusiva com resumo da dermatite atópica em cães, evidenciando idade comum de manifestação da doença, sinais clínicos, partes do corpo comumente afetadas, terapias possíveis e intervenção dietética. (Gedon e Mueller., 2018).....	22

RESUMO

Revisão literária sobre a dermatite atópica em cães, tomando nota das causas da doença assim como estudos relacionados ao tratamento da doença. Principalmente o estudo por luz de *excimer*. Revisão dos mecanismos do desenvolvimento da doença, como a maior alcalinidade da pele devido a produção aumentada de filagrina, estresse, maior acesso a ambiente com ácaros.

Palavras chave: *excimer light*, filagrina, imunoterapia, genética, alergia

ABSTRACT

Literary review on atopic dermatitis in dogs, taking note of the causes of the disease as well as studies related to the treatment of the disease. Mainly the study by excimer light. Review of disease development mechanisms, such as increased skin alkalinity due to increased filaggrin production, stress, increased access to a mite environment

Keywords: excimer light, filaggrin, immunotherapy, genetics, allergy

INTRODUÇÃO

A atopia ocorre quando o animal tem uma predisposição para se tornar alérgico a partir de partículas inocuas como alguns alérgenos ambientais e epiteliais como gramas, plantas, árvores, mofos, comida, shampoo, e poeira de ácaros, em roupas por exemplo. (PLANT et. al., 2005).

Uma das manifestações da atopia é a partir da dermatite atópica, e em humanos geralmente é seguida por doença respiratória, apesar de não ser isso o mais observado com tanta frequência na clínica animal. É uma doença que ocorre com maior prevalência em algumas espécies de animais. Com essa informação, é capaz de atribuir o caráter genético da doença. (MARSELLA., 2021).

A genética e os fatores ambientais são fundamentais para o desenvolvimento da doença, se dando a partir de uma interação complexa que antigamente se acreditava ser causada por IgE, hoje, a ciência mostrou que essa interação ocorre com bases epigenéticas, que vão além da ênfase dada anteriormente às reações com mastócitos e histamina. (MARSELLA., 2021).

É uma doença caracterizada por alto grau de prurido, este o causador do traumatismo na pele, logo, a principal lesão é auto-induzida. (PLANT et. al., 2005).

O estudo sobre dermatite atópica nos últimos anos evoluiu, devido a tecnologia de em avaliar colônias de animais atópicos, com a observação dos alérgenos e o desenvolvimento das lesões que ele causa, trazendo um maior entendimento sobre a dinâmica inflamatória das citocinas envolvidas na reação. (MARSELLA, 2021).

Estudos mostram que em humanos a dermatite atópica é menos prevalente em populações rurais, e isso também se observa em cães, devido à menor exposição a patógenos. (PARK et. al., 2021).

FISIOPATOGENIA

A dermatite atópica é uma doença que causa um prurido alérgico inflamatório com maior intensidade em áreas onde o alérgeno é mais absorvido, geralmente são também áreas com menos pêlo e com a pele mais delicada. Áreas afetadas com mais frequência são região inguinal, axilar e antebraço, apesar de poder afetar também outras áreas como nariz, região periorcular, pavilhão auricular e interdigital, mesmo que sejam mais incomuns. (MARSELLA et. al., 2021).

Cada paciente vai ter sua forma de manifestar a doença, alguns podem manifestar por muito tempo apenas uma otite externa inflamatória, por exemplo, enquanto outro animal pode manifestar por longo período uma pododermatite. Devido a isso se torna importante o diagnóstico, uma vez que inflamações recorrentes podem ser via de entrada de uma infecção secundária. (MARSELLA et. al., 2021).

Nenhuma lesão da dermatite atópica é patognomônica para a doença, por isso são necessários exames que levam a diagnósticos diferenciais antes de uma diagnóstico definitivo. O melhor diagnóstico vai ser o que leva em consideração a clínica do animal, histórico, exclusão de outras doenças que levem ao prurido e sinais clínicos. (MARSELLA et. al., 2021).

Apesar de usados como diagnósticos, testes sorológicos devem ser utilizados após o diagnóstico, apenas para indicar os antígenos causadores do prurido, para que assim se administre a terapia imunológica específica a ele. Devem ser feitos apenas o diagnóstico pois somente esses testes não são capazes de diferenciar qual animal está sendo afetado por uma dermatite atópica ou por parasitas. Testes sorológicos com base em IgE não são indicados e seus resultados não devem ser considerados, eles são responsáveis por vários diagnósticos falsos-positivos, inclusive alguns testes mais recentes possuem bloqueadores de de IgE, diminuindo diagnósticos errados. (MARSELLA et. al., 2021).

Metade dos cães com dermatite atópica apresentam algum tipo de otite externa, e o local das lesões varia muito de raça para raça. Um dos sinais capazes de ajudar na diferenciação com alergia por picada de pulga, é que nesta, há muita coceira na base da cauda, região lombossacra dorsal e coxas. (PARK et. al., 2021).

Mesmo que alérgenos alimentares sejam capazes de induzir uma dermatite atópica em cães, essas alergias devem ser descritas separadamente, portanto a dermatite atópica é caracterizada pelo prurido de pele causado por outros motivos que não alérgenos alimentares e picadas de pulga ou carrapato, logo, alergia dermatológica por gatilhos ambientais. Para a diferenciação da causa, é necessária a avaliação da alimentação do animal, identificando componentes alimentares capazes de afetar a gravidade da doença. Em animais onde não se foi possível fazer a diferenciação diagnóstica, é usado o termo "dermatite atópica intrínseca" ou "doença semelhante à atópica". A dermatite atópica extrínseca é aquela onde o antígeno já foi identificado, a resposta do tratamento dos dois tipos costuma ser similar, embora os estudos sejam escassos com pouca quantidade de casos. (Gedon e Mueller., 2018).

Hoje ainda não há evidência definitiva a respeito de comprometimento da barreira cutânea em animais atópicos, mas sabe-se que o comprometimento secundário devido ao prurido, que causa lesão inflamatória, e essa pele lesada possui maior propensão a desenvolver respostas alérgicas: os queratinócitos danificados liberam citocinas promotoras (linfopoetina estromal tímica (TSLP)) de uma resposta T helper 2 e o desenvolvimento de uma doença alérgica. Com isso, a remoção de alérgenos no ambiente se faz necessária sempre. (Gedon e Mueller., 2018).

Já se sabe que a pele de cães atópicos é mais alcalina, onde se perde mais água que a pele normal, apesar disso, a pele desses animais não se mostra abaixo do padrão de hidratação. Alguns estudos mostram que isso pode ter relação com o fato de os cachorros com dermatite atópica terem uma manifestação aumentada do gene que produz a proteína filagrina, cujo produto de degradação é importante para a hidratação. (MARSELLA et. al., 2021).

Recentemente aumentaram os estudos sobre a relação entre filagrina e dermatite atópica nos cães. Diferentemente dos cães, em humanos a filagrina mutacionada é a grande causa da dermatite atópica. Em animais foi descoberta a filagrina tipo 2, apesar de não se conhecer muito dela, já se sabe que a tipo 1 e tipo 2 ficam nas camadas superiores da pele, onde são responsáveis pela hidratação e diferenciação da epiderme. A mutação da filagrina com consequente perda de função não é um fator de desenvolvimento da dermatite atópica em cães. A maior parte dos estudos sobre dermatite atópica em cães é pequena e com poucas amostras, prejudicando a capacidade de detectar fatores, além das grandes variações entre raças. Quando estimulados com alérgenos, cães atópicos tentam compensar a reação com o aumento da produção de filagrina e aumento da expressão de enzimas responsáveis pela degradação da filagrina. Em humanos atópicos, há o aumento da atividade proteolítica que também se mostra relacionada com o aumento do pH (MARSELLA et. al., 2021). Dessa maneira, se mostra interessante a acidificação da pele atópica para que diminua a proliferação de bactérias e diminuir a atividade proteolítica de ceramidases e proteases que degradam os lipídeos da pele e promovem sua descamação. (MARSELLA., 2021).

Cada fator que aumenta a probabilidade de manifestar dermatite atópica é chamado fator aditivo. Antigamente, os cachorros comiam comida crua, não tinham acesso a ambientes internos onde a concentração de ácaros é maior e possuíam maior exposição a bactérias benéficas. Dessa forma, hoje pode ser considerado que esses fatores somam uma maior probabilidade ao desenvolvimento de uma dermatite atópica (sempre combinado ao fator genético).

Um fator genético significativo para o desenvolvimento de atopia é a cor da pelagem em cães. Estudos já demonstraram que ter mais de 50% da pelagem branca é um fator de risco. (MARSELLA et, al., 2009).

A extrusão perturbada de corpos lamelares pelos queratinócitos e a expressão de filagrina estão presentes em cães atópicos, bem como aumento da perda de água

transepidérmica, particularmente em locais caracteristicamente afetados pela DA. (MARSELLA et, al., 2009).

O maior desafio da DA é o desenvolvimento de um modelo clinicamente relevante que possa nele ser esclarecido o mecanismo por trás da distribuição de lesões e na “marcha” atópica. É estimado que a dermatite atópica afeta de 10 a 15% dos animais, isso faz parecer que a dermatite atópica cresceu nos últimos anos. Estudos de 1970 sobre dermatite atópica em cães relatam que a prevalência da doença era de 3,3% e, em algumas áreas dos EUA chegou a ser 27% da população canina nos anos 80. Não se sabe ao certo se esse aumento tem a ver com maior capacitação veterinária e diagnóstico frequente ou se é um aumento real devido a mudanças na forma que os pets hoje são tratados. Diferentemente de humanos, na dermatite atópica canina não ocorre o desenvolvimento da doença para asma. (MARSELLA et, al., 2009).

A dermatite atópica canina é uma doença que inicia de forma sazonal com progressão, geralmente desenvolvida em cães novos, com maior frequência entre 1 e 3 anos de idade. (MARSELLA et, al., 2009).

A partir do *guideline* desenvolvido por Favrot, se entende que existem algumas características mais frequentes da dermatite atópica, como o aparecimento dos sinais até 3 anos, cães que vivem dentro de casa, prurido responsivo à corticoesteróides e inicialmente sem ser causador de lesão, com comprometimento das patas dianteiras, sem comprometimento das bordas das orelhas e também sem comprometimento inicial da região lombar. (Favrot et al., 2010).

TABELA 1 (MARSELLA et, al., 2009).

Table 1. Similarities between canine and human AD		
	Canine AD	Human AD
Prevalence in the general population (%)	10-15	5-20 of children
Genetically inherited	+	+
Age of onset (years)	1-3	<1-5
Skin areas affected	Face, skin folds	Face, skin folds
Spongiotic dermatitis	+	+
Skin-infiltrating eosinophils	+	±
Skin infiltration by IgE+CD1c+ dendritic cells	+	+
Pruritus	Severe	Severe
Skin xerosis	+	+
Increased TEWL	+	+
Decreased epidermal filaggrin	+	+
Higher skin colonization by <i>Staphylococcus aureus</i>	+	+
Th2-dominated immune responses	+	+
APT	+	+
IgE-specific responses (%)	80	55-90
Rhinitis and conjunctivitis (%)	<5	35
Asthma (%)	<5	30
Atopic march	No	Yes

AD, atopic dermatitis; APT, atopy patch test; TEWL, transepidermal water loss.

Pacientes humanos com dermatite atópica pruriginosa apresentam alto grau de estresse comparado aos pacientes que não possuem o prurido. Dessa forma, já é observado que com os cães também ocorre esse aumento de estresse e ansiedade. Em primatas e em outros animais não humanos já foi evidenciada a relação entre estresse crônico, comportamento, variação de personalidade, saúde e sistema imune desses animais. Um dos exemplos de mudança de comportamento é maior atividade exploratória, aumento à exposição de antígenos ou alimentos, alterando a microbiota intestinal. O estresse também é capaz de alterar a homeostase, podendo causar uma doença crônica imunológica. Na psicanálise humana, se considera que as condições da pele são capazes de demonstrar “sofrimento psicológico”, e hoje já existem diversas evidências que provam que a saúde mental é muito importante quando relacionada com doenças de pele, não sendo limitada somente à dermatite atópica. Em alguns estudos feitos foram relatados modelos em que a função anormal da barreira da pele pode ser ocasionada por estresse emocional, sendo revertida a partir do uso de ansiolíticos, apoiando o estresse como indutor da crise. A própria personalidade do animal é um fator que vai impactar na gravidade de doenças induzidas pelo estresse. Em cachorros considerados bem comportados, a expectativa de vida do animal foi maior, comparado a animais com ansiedade de separação e medo não social. Estudos relatam que o estresse crônico está relacionado de forma secundária ao prurido, dessa forma, animais com maior estresse psicológico tendem a ter sinais prolongados e exacerbados da manifestação alérgica. Assim, uma forma satisfatória

para ser associada ao tratamento da alergia, é também diminuir a carga geral de estresse. (HARVEY et al., 2019).

A alergia causada pela dermatite atópica libera diversas citocinas, como as interleucinas IL-4 e IL-3, que são responsáveis para induzir resposta T-helper 2. Em casos crônicos, CD4+ e CD8+ são associadas com linfócitos T que estimulam a produção de citocinas como IL-12, IL-22 e IFN- γ . (PARK et, al., 2021).

O defeito congênito da barreira pele é causado pela pouca concentração de filagrina, a enzima Caspase 14 lisa a filagrina liberando produtos de aminoácidos e peptídeos, alterando a barreira e a hidratação do estrato córneo. Além disso, é observada mudanças na composição de ceramidas, levando a desorganização lipídica e ruptura da barreira epidérmica. (Gedon e Mueller., 2018).

DIAGNÓSTICO

Para a conclusão do diagnóstico algumas questões devem ser levadas em consideração, como: idade do animal (sabendo que os sinais clínicos costumam aparecer em animais jovens) e saber as raças predisponentes também possibilita dar um norte ao diagnóstico e por fim, os sinais clínicos.(Gedon e Mueller., 2018).

O mais importante em relação à diferenciação do diagnóstico é excluir a alergia por picada de ectoparasitas (DAPE) e alergia alimentar. Isso significa que o primeiro passo para o diagnóstico e conseqüente tratamento é testar a alergia alimentar, mudando a proteína do animal por no mínimo 6 semanas. Estudos demonstram que 90% dos animais com esse tipo de alergia já serão capazes de melhorar. Os alérgenos causadores da alergia alimentar são carne bovina, frango, trigo, caseína e cordeiro, mas na realidade podendo ser qualquer proteína e é importante que seja utilizada para teste uma proteína nunca ingerida pelo animal. Rações com proteínas hidrolisadas são eficazes em alguns cães, mas em outros a proteína de frango hidrolisada ainda causa alergia. A parte negativa de rações com apenas um tipo de proteína é que vários estudos já encontraram contaminação por outras proteínas. O diagnóstico perfeito mas nem sempre viável é pela comida caseira. (Gedon e Mueller., 2018).

Infelizmente não há diagnóstico definitivo para dermatite atópica, apenas uma pobre correlação entre anticorpos IgE e IgG no soro do animal, exclusão de alergia por picadas de ectoparasitas e alergia alimentar. (PARK et, al., 2021).

Sendo assim, uma junção de histórico, idade, raça, exame físico e exclusão das outras alergias. A concentração total de IgE não parece ter relevância. (PARK et, al., 2021).

TRATAMENTO E ESTRATÉGIAS

O foco da pesquisa em tratamentos é diminuir o uso de terapias de amplo espectro, assim como glicocorticóides e ciclosporina e aumentar o uso de terapias mais específicas, como chave de direcionamento biológico de citocinas. A interleucina IL-31 é produzida por células Th2 (resposta humoral) e as células imunes de queratinócitos e fibras nervosas possuem receptores para essa citocina que possui papel na mediação do prurido, além de promover a proliferação e diferenciação de queratinócitos. Essa terapia pode ser utilizada via anticorpo monoclonal caninizado ou pela vacinação, essa última apenas em fase experimental. Apesar de parecer uma terapia excelente, não são todos os cães que respondem de forma satisfatória, mas isso é o esperado, vindo de uma doença com várias possibilidades de causas e é também um tratamento com menores taxas de efeitos colaterais, pois não há interações medicamentosas. É uma terapia significativa, ainda mais para animais com histórico de demodicose ou neoplasias. (Gedon e Mueller., 2018).

Uma abordagem a ser utilizada é a proativa em vez da reativa, isso é, evitar a reação em vez de somente tratar a causa quando ocorrer. Isso pode ser feito com terapia tópica na áreas geralmente mais afetadas. Quando é esperada a manifestação aguda, uma quantidade maior de medicamentos com maior concentração deverá ser usada. Um exemplo de abordagem proativa é com o uso do lokivetmab (Cytoint®) e à medida que o tempo passa, o animal vai manifestar menos crises e conseqüentemente menos necessidade de uso de fármacos. (Gedon e Mueller., 2018).

A única forma hoje de potencialmente alterar o curso e diminuir futuras sensibilizações é por meio da imunoterapia alérgeno específica, sendo a via subcutânea e sublingual as mais utilizadas na prática. Estudos compararam e as vias de administração mais eficazes para melhorar sinais clínicos foram subcutâneo e intra linfático, além de ser uma terapia complementar a outros tratamentos, já que demora para surtir algum efeito. (Gedon e Mueller., 2018).

Biomarcadores como citocinas TSLP, timo e quimiocina regulados por ativação (TARC), IL-33 e IL-34 são descritos em estudos como possíveis fatores relevantes para a grande população de cães atópicos e com o avanço da tecnologia para o tratamento da dermatite atópica, também se acredita que mais produtos biológicos direcionados a estas citocinas estarão disponíveis para os cães. Os queratinócitos, além de produzir as citocinas TSLP, IL-33, por exemplo, também têm a capacidade de moldar a resposta linfocítica aos alérgenos. Dessa forma, essas citocinas mencionadas são capazes de promover uma resposta alérgica inflamatória em vez de tolerância, além de produzir também mediadores capazes de provocar coceira, agindo nos nervos sensoriais. Esse é um ponto importante da doença, pois na cronicidade dela vai ocorrer o aumento da densidade das fibras nervosas e a sensibilização periférica vai ser aumentada, contribuindo para uma dificuldade no sucesso de uma terapia anti-pruriginosa. Dessa forma, os queratinócitos não são uma barreira física inerte nesse sistema, mas sim uma parte integrante entre uma conversa cruzada com o sistema nervoso e as células imunes. (Gedon e Mueller., 2018).

O tratamento da dermatite atópica deve ser multimodal, uma vez que são sabidos os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença. Deve ser utilizado com o intuito de restabelecer a barreira da pele e da biodiversidade enquanto diminui o prurido e restabelece o sistema imunológico usando a imunoterapia específica. (Gedon e Mueller., 2018).

Bactérias na dermatite atópica

Muito se estuda sobre a interferência microbiana, a importância da reestruturação da biodiversidade dérmica e como a disbiose contribui para o desenvolvimento de doenças alérgicas inflamatórias. Uma das características da dermatite atópica é o aumento da concentração de *Staphylococcus*. À medida que a bactéria se torna mais resistente ao antibiótico, é necessário que se adote terapias tópicas em vez de antibióticos de amplo espectro, uma vez que já se sabe a importância de que haja uma biodiversidade saudável e sustentável. (PARK et, al., 2021).

Na medicina humana já é utilizado transplante tópico de microbioma com resultados promissores para diminuição da gravidade da dermatite atópica e utilização de terapia antiinflamatória. Na medicina veterinária já é obtido efeito positivo em suplementação de probióticos, diminuindo a gravidade da doença clínica, a necessidade de medicamentos de resgate e o desenvolvimento de doenças secundárias. (MARSELLA et. al., 2021).

Foi feito um estudo em 2021 na Universidade de Konkuk, em Seoul, para investigar os possíveis efeitos benéficos de fototerapia feita com excimer light 308-nm, usados de forma tópica em 10 cachorros com dermatite atópica e 10 sem a doença. Os padrões avaliados nesse estudo foram a microbiota e a função da barreira da pele, além dos resultados clínicos. (PARK et, al., 2021).

A fototerapia foi administrada por 2 meses com intervalos de 7 dias entre as aplicações. O método de utilizar fototerapia para minimizar os sinais clínicos demonstrou alteração dérmica, aumentando a diversidade da microbiota e foi capaz de diminuir os sinais da doença. Além disso, depois da aplicação da fototerapia foi notada a diminuição de perda de água transepidérmica, demonstrando que a fototerapia pode ser uma boa alternativa para o tratamento da atopia. (PARK et, al., 2021).

O estudo foi feito entre abril de 2020 até março de 2021, na Coreia do Sul. Aos animais foi administrado controle mensal de ectoparasitas e uma dieta hipoalergênica, com proteínas hidrolisadas, isso para que outras causas alérgicas fossem descartadas. Animais que responderam apenas parcialmente ao teste da dieta, foram mantidos no estudo. O grupo de controle foi também de 10 cachorros, sendo esses animais sem nenhuma doença de pele e sem tomar medicamentos nos últimos 120 dias. (PARK et, al., 2021).

O excimer light é uma terapia que usa luz UVB, essa luz foi aplicada em cima das lesões por 30s, e em áreas maiores foi aplicado mais de uma vez. Caso houvesse efeitos colaterais, não haveria aumento da luz na semana seguinte. A terapia foi feita de 7 em 7 dias por 2 meses, com aumento da dose, tomando nota dos efeitos até 1 mês depois da última aplicação. Os animais tiveram que utilizar óculos protetores. (PARK et, al., 2021).

TABELA 2 (PARK et, al., 2021).

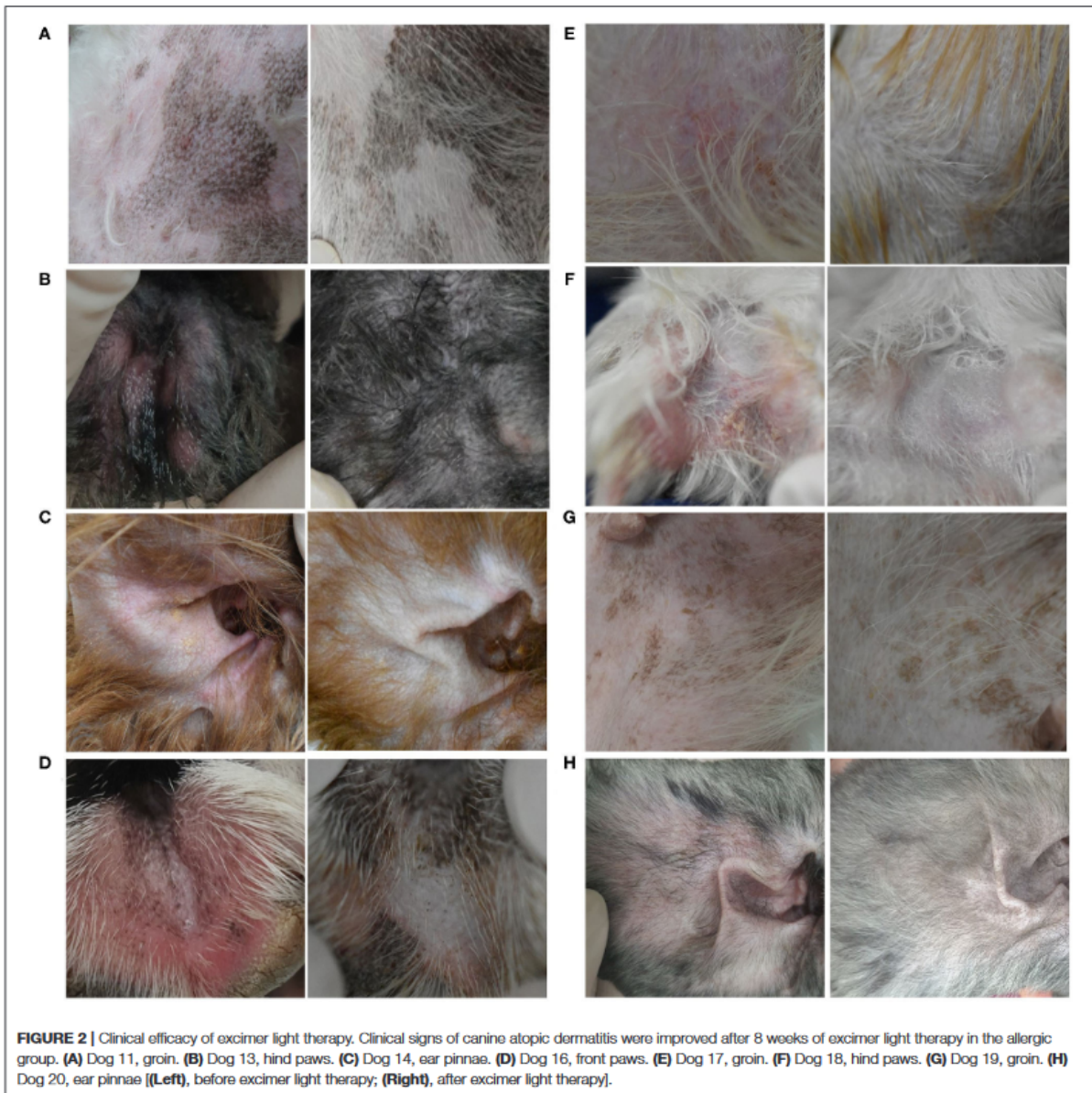
ID	Group	Breed	Age	Sex	Food allergy	Environmental allergens	Seasonality of pruritus
1	Control	CKCS	2 Y	CM	N	NA	NA
2	Control	Fox terrier	8 Y	CM	N	NA	NA
3	Control	Yorkshire terrier	10 Y	SF	N	NA	NA
4	Control	Yorkshire terrier	16 Y	SF	N	NA	NA
5	Control	Yorkshire terrier	7 Y	CM	N	NA	NA
6	Control	Daschund	2 Y	CM	N	NA	NA
7	Control	Daschund	1 Y	CM	N	NA	NA
8	Control	Maltese	11 Y	CM	N	NA	NA
9	Control	Mixed	3 Y	CM	N	NA	NA
10	Control	Maltese	8 Y	CM	N	NA	NA
11	Allergy	Fox terrier	8 Y	SF	N	Mite(<i>Tyrophagus putrescentiae</i>)	NS
12	Allergy	Maltese	12 Y	CM	N	Mite(<i>Acarus siro</i>)	NS
13	Allergy	Poodle	8 Y	SF	N	Mite(<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	NS
14	Allergy	Poodle	3 Y	CM	Partial	Fungi(<i>Alternaria</i>)	S
15	Allergy	Maltese	11 Y	CM	Partial	Fungi(<i>Alternaria</i>)	NS
16	Allergy	French bulldog	8 Y	M	N	Mite(<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	NS
17	Allergy	Golden retriever	6 Y	CM	Partial	Fungi(<i>Alternaria</i>)	NS
18	Allergy	Mixed	7 Y	CM	Partial	Mite(<i>Tyrophagus putrescentiae</i>)	S
19	Allergy	Pekinese	11 Y	F	Partial	Fungi(<i>Alternaria</i>)	S
20	Allergy	Standard poodle	3 Y	CM	N	Mite(<i>Tyrophagus putrescentiae</i>)	NS

CKCS, cavalier king charles spaniel; CM, castrated male; F, female; N, none; NA, not available; NS, non-seasonality; M, male; S, seasonality; SF, spayed female; Y, years.

Foi feita a cultura microbiana em todos os animais, sendo que no grupo de controle foi realizada uma vez antes da fototerapia e nos outros três vezes (antes, depois de 4 sessões, e no final). A coleta foi feita com Swab mergulhado em solução salina sendo esfregado na pele 40 vezes, depois colocado na lâmina. As amostras foram mantidas em 80°C até serem analisadas. (PARK et, al., 2021).

No grupo alérgico, 6 cães usaram somente a fototerapia por excimer, três foram associados a oclacitinib (Apoquel) e um associado com lokivetmab (Cytoint). Nenhum animal utilizou nenhum corticóide ou antibiótico pelo menos 4 meses antes da terapia. O tempo máximo da terapia foi de cerca de 15 minutos, dependendo do tamanho do animal e da área lesionada. Em dois cães foi observado eritema sem prurido após a primeira sessão e na segunda sessão já não estava presente. (PARK et, al., 2021).

TABELA 3 (PARK et al., 2021).



As técnicas avaliativas foram a partir do CADESI-4 (uma plataforma criada pela Hill's) para avaliação de prurido, liquenificação e eritema e pelo PVAS (escala analógica visual de prurido), que vai de 0 a 10, sendo 0 totalmente sem coceira e 10 não para de coçar. Os resultados se mostraram promissores. Depois de 8 semanas de tratamento com a excimer light, na terapia do CADESI-4, houve o decréscimo de 64.3 ± 38.6 para 41.0 ± 27.8 (PARK et, al., 2021).

Já na avaliação do PVAS, houve o decréscimo de 7.0 ± 1.3 para 3.6 ± 1.4

Foi notado que a associação de terapias traz um resultado mais satisfatório para a clínica do animal. (PARK et, al., 2021).

TABELA 4 (PARK et, al., 2021)

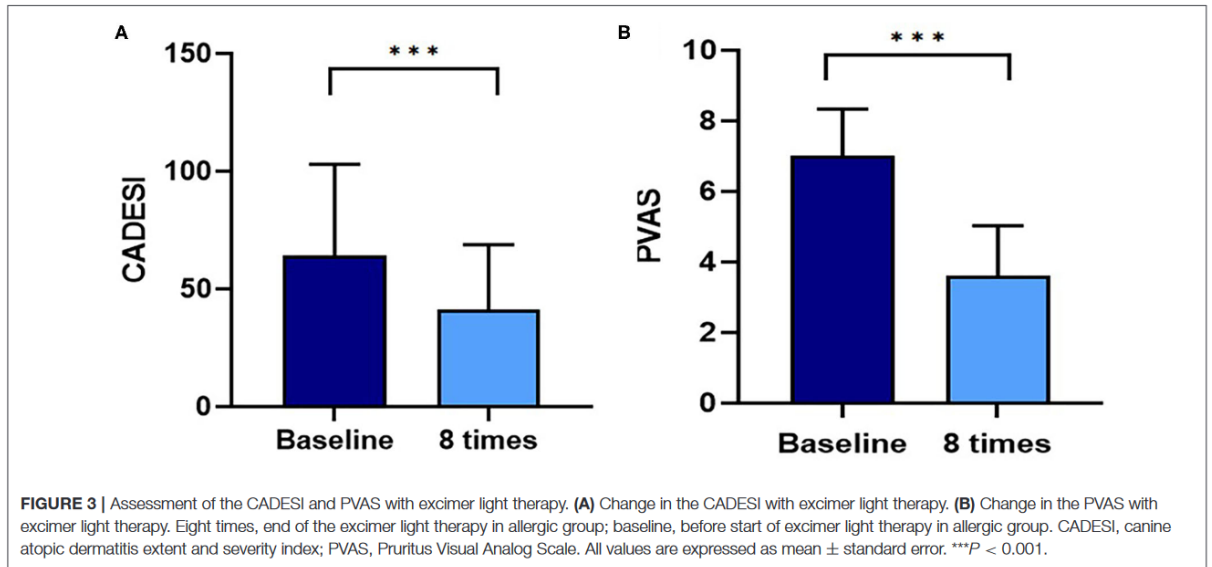


FIGURE 3 | Assessment of the CADESI and PVAS with excimer light therapy. (A) Change in the CADESI with excimer light therapy. (B) Change in the PVAS with excimer light therapy. Eight times, end of the excimer light therapy in allergic group; baseline, before start of excimer light therapy in allergic group. CADESI, canine atopic dermatitis extent and severity index; PVAS, Pruritus Visual Analog Scale. All values are expressed as mean \pm standard error. *** $P < 0.001$.

No estudo com a excimer light também foi possível a observação da microbiota, tendo essa sido alterada. O tratamento foi capaz de aumentar a abundância de actinobactérias e cianobactérias, além de diminuir a concentração de *Staphylococcus pseudintermedius*, bactéria diretamente relacionada com dermatite atópica severa. (PARK et, al., 2021).

A dermatite atópica aumenta o nível de IgE contra agentes ambientais, aumento da citocina iL-31 e predominantemente uma resposta Th2 (humoral) associada com deficiência de resposta celular, causando colonização bacteriana, epiderme defeituosa com alterações em filagrinas (PARK et, al., 2021).

A luz de excimer se mostrou bactericida com efeito anti prurido, além de causar apoptose de células T e diminuição dos níveis de IgE. Assim, a luz de excimer se mostra um tratamento associado que melhora os sinais clínicos. (PARK et, al., 2021).

Essa terapia se mostra viável pois é fácil de ser aplicada, não é necessário nenhum treinamento e qualquer veterinário pode facilmente administrar. O procedimento leva pouco tempo, cerca de 15min, até mesmo nas maiores raças. Em relação a efeitos colaterais só foi observado eritema sem prurido e mesmo assim, apenas nas primeiras sessões. Luz de excimer é recomendada para animais com leve e moderada manifestação de dermatite atópica. Em animais com manifestações mais graves, é recomendada a imunossupressão com glicocorticóide, ou com associação. (PARK et, al., 2021).

A imunoterapia com alérgeno é a única com poder curativo, é feita a partir da dessensibilização e é efetiva de 50 a 75% dos animais. Esse tratamento é recomendado que seja administrado para o resto da vida do cachorro. Diferentemente dos humanos, essa terapia em cães é segura e raramente causa efeitos adversos. Dessensibilização intralinfática não se mostra eficaz em animais, já em humanos é uma boa terapia. A

imunoterapia sublingual já é utilizada em animais, mas ainda não há estudos concretos sobre a eficácia. (Gedon e Mueller 2018).

Os anticorpos monoclonais têm como alvo receptores específicos as citocinas e são altamente específicos e bem sucedidos no bloqueio da molécula alvo. O lokivetmab (cytopoint) é um anticorpo monoclonal caninizado anti IL-31, capaz de diminuir e até sumir com o prurido por 4 semanas e possui uma eficácia parecida com a prednisolona, com a grande vantagem de não ser um corticoide e possuir pouquíssimas reações adversas. Inclusive, em estudos essa reação foi similar a reação de placebo. Até então, esse é o único tratamento conhecido com anticorpo monoclonal na medicina veterinária. (Gedon e Mueller., 2018).

Em cães com severidade da doença também é utilizada terapia com glicocorticóides, ciclosporina, oclacitinib (apoquel) ou o lokivetmab para terapia sintomática. Os glicocorticóides costumam ser baratos e são os medicamentos mais utilizados no tratamento da atopia, demonstrando resultados favoráveis ao controle da doença. Porém, possuem efeitos colaterais potencialmente graves, como poliúria, polidipsia, atrofia muscular, infecções cutâneas secundárias, calcinose cutânea e polifagia, fazendo com que se criasse a necessidade de outras terapias. (Gedon e Mueller 2018).

Outro medicamento amplamente utilizado é a ciclosporina, que é um inibidor de calcineurina, apresenta boa redução em sinais clínicos e a dosagem pode ser administrada de forma a reduzir a cada semana a concentração. O ponto negativo também fica em cargo dos efeitos colaterais, uma vez que causa alterações gastrointestinais, como vômito e diarreia, podendo ocorrer apenas no início do tratamento ou durante ele todo. Hiperplasia gengival e dermatite hiperplásica são efeitos colaterais possíveis e que se resolvem com a descontinuação do tratamento. (Gedon e Mueller., 2018).

O oclacitinib (apoquel) é um medicamento com tanto efeito positivo quanto ciclosporinas, com a vantagem de causar menos efeitos gastrointestinais. O medicamento é um inibidor da janus kinase 1, enzima envolvida nas vias de sinalização dos receptores para IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-31, bloqueando via Th2. Sua dosagem é administrada 0,4-0,6 mg/kg bid por duas semanas, e em seguida sid. Nessa dose, é relatado ser tão eficaz quanto os glicocorticóides. A ciclosporina possui um efeito mais lento e com mais efeitos colaterais que o Apoquel. Apesar disso, em alguns animais com tratamento a longo prazo com Apoquel foi relatada histiocitomas e infecções cutâneas. (Gedon e Mueller., 2018).

Alguns anti histamínicos também podem ser utilizados, uma vez que se sabe que a histamina se liga a 4 tipos de receptores, H1, H2, H3 e H4. A interação da histamina com o receptor H1 é capaz de causar vasodilatação cutânea, edema e formação de pápulas. Além disso, a histamina atrai células como os eosinófilos para a região da inflamação. O anti-histamínico vai evitar a ligação da histamina no receptor H1 e são eficazes na diminuição do prurido. Os que se ligam ao receptor H4 tendem a agir como antiinflamatórios e diminuem também o prurido, mas isso em camundongos. (Gedon e Mueller., 2018).

Alguns estudos com hidroxizina e clorfeniramina também mostraram efeitos anti pruriginosos positivos. Os cães metabolizam com muita rapidez a hidroxizina. Assim, o

medicamento deve ser administrado BID, de forma oral, na dose de 2mg/kg. (Gedon e Mueller 2018).

Medicamentos tópicos são menos utilizados em cães que em humanos, com o uso crônico podendo causar atrofia da pele. A hidrocortisona e ciclosporina tópica já se mostraram eficientes para conter lesões localizadas. Outra terapia positiva é com shampoos, principalmente a base de clorexidina, que vai controlar a alta concentração de *Staphylococcus* dérmica. (Gedon e Mueller., 2018).

Probióticos demonstram resultados benéficos quando associados a outros tratamentos, apesar de ainda não haver uma explicação 100% concreta de como eles agem. Estudos mostram um possível mecanismo envolvendo a ligação de receptores do tipo toll e regulação da resposta alérgica mediada por Th2. O ponto positivo do probiótico não é curar o animal, mas ajudar a um ponto em que se possa diminuir os medicamentos e em consequência, seus efeitos adversos. *Lactobacillus* se mostraram eficientes em diminuir indicadores imunológicos em estudos envolvendo cães filhotes, mas não foi observada diferença na clínica do animal. (Gedon e Mueller., 2018).

Alérgenos recombinantes estão sendo utilizados para o controle da doença, com eficácia maior comparada ao cytopoint. (Gedon e Mueller., 2018).

TABELA 5 (Gedon e Mueller., 2018)

Dog	
Age	Commonly 6 months to 3 years
Clinical symptoms	Pruritus Inflammation (Erythema, self-induced alopecia, excoriation) secondary infection
Affected body part	Ear pinnae, axillae, ventral abdomen, extremities, paws, inguinal, lips, perianal region
Diagnosis	Exclusion diagnosis (rule out differential diagnosis, compatible history and clinical signs)
Therapy	Allergen contact avoidance Specific targeted: Allergen-specific immunotherapy Untargeted, symptomatic: Glucocorticoids Ciclosporin Oclacitinib Lokivetmab Antihistamines Topical: Shampoos Hydrocortisone-aceponate Tacrolimus
Supportive dietary interventions	Essential fatty acids Probiotics Cholecalciferol

Conclusão

A dermatite atópica afeta animais de forma similar aos seres humanos. Em cães se torna ainda mais parecido ainda em animais que adotaram a vida semelhante de pessoas, como por exemplo possuir maior exposição a ambientes limpos e aumento de consumos de processados. Essas mudanças aumentam o risco de desenvolvimento de doenças alérgicas. Hoje, o manejo da dermatite atópica evoluiu de forma a se tornar mais holística e mais focada na prevenção e restauração da doença, em vez de ser na supressão do sistema imunológico. Independente da espécie, a imunoterapia alérgeno-específica é ainda a opção mais desejável a longo prazo, com intuito de reeducar o sistema imune e diminuir a necessidade de medicações de resgate. A citocina IL-31 parece ser uma chave nessa espécie.

Bibliografia

Gedon, Natalie Katharina Yvonne, e Ralf Steffen Mueller. "Atopic Dermatitis in Cats and Dogs: A Difficult Disease for Animals and Owners". *Clinical and Translational Allergy* 8, n° 1 (dezembro de 2018): 41. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0228-5>.

Ju-Yong Park, Seon-Myeong Kim and Jung-Hyun Kim
Efficacy of Phototherapy With 308-nm Excimer Light for Skin Microbiome Dysbiosis and Skin Barrier Dysfunction in Canine Atopic Dermatitis
<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.762961>.

Harvey, Naomi, Peter Craigon, Stephen Shaw, Sarah Blott, e Gary England. "Behavioural Differences in Dogs with Atopic Dermatitis Suggest Stress Could Be a Significant Problem Associated with Chronic Pruritus". *Animals* 9, n° 10 (16 de outubro de 2019): 813. <https://doi.org/10.3390/ani9100813>.

Marsella, Rosanna, e Giampiero Girolomoni. "Canine Models of Atopic Dermatitis: A Useful Tool with Untapped Potential". *Journal of Investigative Dermatology* 129, n° 10 (outubro de 2009): 2351–57. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.98>.

Marsella, Rosanna. "Atopic Dermatitis in Domestic Animals: What Our Current Understanding Is and How This Applies to Clinical Practice". *Veterinary Sciences* 8, n° 7 (2 de julho de 2021): 124. <https://doi.org/10.3390/vetsci8070124>.

FAVROT, C. et al. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, v. 21, p. 23-31, 2010.