

Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

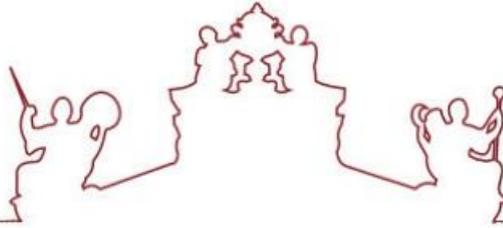
Clínica e cirurgia em animais de companhia

André Alexandre Morais Plancha

Orientador(es) | Cristina Queiroga
Ernest Vives Bastida

Évora 2019





Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Clínica e cirurgia em animais de companhia

André Alexandre Morais Plancha

Orientador(es) | Cristina Queiroga

Ernest Vives Bastida

Évora 2019



JÚRI

Presidente : Maria João Marinho Lança Silva Almeida

Vogal (orientador): Maria Cristina Calhau Queiroga

Vogal (arguente): Luís Miguel Lourenço Martins

*“Quando o homem aprender a respeitar
até o menor ser da criação, seja animal ou vegetal,
ninguém precisará de ensiná-lo a amar seu semelhante.”*

Albert Schweitzer (Nobel da Paz, 1952)

AGRADECIMENTOS

Este é um percurso marcado por inúmeros desafios, incertezas e contrariedades, mas também por alegrias, conquistas e vitórias. É um processo onde se investe muito esforço, energia e perseverança, no entanto, foram os contributos, os testemunhos e o entusiasmo de muitas pessoas incomparáveis, às quais quero expressar o meu sincero agradecimento, que o tornaram realizável:

Dirijo-me em primeiro lugar a Deus, pela graça de me conceder alegria e força interior, por me guiar e me mostrar o caminho nas horas incertas.

Quero destacar o papel desempenhado pelos meus orientadores, Professora Doutora Maria Cristina Queiroga e Dr. Ernest Vives, por me terem permitido desfrutar das suas faculdades académicas: saber profundo, sentido pedagógico, disponibilidade e empenho.

À Universidade de Évora e aos Professores do departamento de Medicina Veterinária.

Aos excelentes profissionais que encontrei no Hospital Mediterrani Veterinaris, pela compreensão, pelos valiosos comentários, pelas suas contribuições críticas que ajudaram a enriquecer todo o processo de construção do conhecimento, por tudo o que me fizeram ver, pensar e questionar.

À minha família, pela compreensão, respeito, educação e valores que me inculcaram, por terem investido e acreditado na minha formação, por serem presença marcante na minha vida. Obrigada por me ensinarem a não desistir dos meus sonhos, por serem o meu porto seguro onde encontro estabilidade e suporte para partilhar as minhas angústias e conquistas.

A minha namorada que sempre esteve a meu lado, pelo seu amor, paciência, amizade, apoio e incentivo constante que evidenciou ao longo destes anos de estudo.

A todos o meu muito obrigado.

RESUMO

Este relatório foi realizado após o estágio curricular realizado no Hospital Mediterranis Veterinaris (HMV) de janeiro a maio de 2018. Na primeira parte refere-se a casuística acompanhada ao longo do mesmo e numa segunda a monografia sobre dermatite atópica canina (DAc). A terceira parte inclui um caso clínico sobre o tema antes citado.

A DAc é uma doença inflamatória e pruriginosa da pele, com predisposição genética e sinais clínicos característicos, frequentemente associados a anticorpos IgE produzidos em resposta a alérgenos ambientais. O diagnóstico é baseado numa história típica de DAc com sinais clínicos compatíveis (lesões e respetiva distribuição) descartando outras dermatoses pruríticas.

A importância dos testes alérgicos recai na escolha dos alérgenos a incluir na imunoterapia e nas medidas de prevenção alérgica, uma vez que a doença é incurável.

Palavras-chave: DAc, prurido, predisposição genética, alérgenos ambientais, imunoterapia alérgico-específica

ABSTRACT

This report was carried out after the curricular internship at the *Hospital Mediterranis Veterinaris* (HMV) from January to May of 2018.

The first segment refers to all the clinical cases followed along that time, and the second one to a monography on canine atopic dermatitis (CAD). The third part contains a clinical example on this subject.

CAD is an inflammatory disease that goes along with an itchy skin condition. It has a genetic predisposition and characteristic clinical signs, most commonly associated with IgE antibodies in response to environmental allergens.

The diagnosis is based on typical CAD clinical history, with compatible signs (lesions and their distribution) discarding other pruritic dermatosis. The allergic exams used on those cases are extremely important for the election of the allergens to include on the immunotherapy and for the preventive measures, since the disease is incurable.

Keywords: CAD, pruritus, genetic predisposition, environmental allergens, allergen-specific immunotherapy

ÍNDICE

DEDICATÓRIA	ii
AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRAT	v
ÍNDICE.....	vi
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	ix
ÍNDICE DE TABELAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xiii
INTRODUÇÃO	1
1ª PARTE - ESTÁGIO	2
1. BREVE APRESENTAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO: Hospital Mediterrani Veterinaris.....	2
2. RELATÓRIO DE CASUÍSTICA.....	2
2.1. Medicina Preventiva	3
2.2. Clínica Médica.....	5
2.3. Cardiologia	6
2.4. Dermatologia	7
2.5. Doenças Infetocontagiosas e Parasitárias	9
2.6. Endocrinologia.....	11
2.7. Gastroenterologia.....	13
2.8. Neurologia	15
2.9. Oftalmologia.....	17
2.10. Oncologia.....	20
2.11. Ortopedia	21
2.12. Pneumologia	23
2.13. Teriogenologia e Neonatologia	25
2.14. Toxicologia.....	27
2.15. Traumatologia.....	29
2.16. Urologia	30
2.17. Cirurgia.....	33

2.18. Exames complementares de diagnóstico	35
2.19. Exóticos	36
2ª PARTE - DERMATITE ATÓPICA	37
1. INTRODUÇÃO	37
2. ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PELE.....	38
3. ETIOPATOGENIA	42
3.1. Alergénios.....	43
3.2. Alterações da Barreira Cutânea	48
4. FATORES PREDISPOONENTES	50
4.1. Idade	50
4.2. Raça e sexo	51
4.3. Sazonalidade	52
5. FISIOPATOGENIA	53
5.1. Teoria do limiar do Prurido	55
5.2- Limiar do desenvolvimento de DA _c	56
6. SÍNAIS CLÍNICOS DE DA _c	57
6.1. Fenótipo associado à raça	61
7. DIAGNÓSTICO	63
7.1. História Clínica.....	64
7.2. Critérios propostos para o diagnóstico de DA _c	65
7.3. Diagnósticos deferenciais	67
7.4. Meios complementares de diagnóstico	71
7.4.1. Testes cutâneos	71
7.4.2. Testes serológicos.....	73
7.4.2.1. Quantificação IgE sérica total	73
7.4.2.2. Quantificação de IgE antigénio-específicas.....	74
7.4.2.3. Resultados falsos negativos e falsos positivos em provas serológicas	76
7.4.3. Provas invivo	76
7.4.3.1. Teste intradérmicos.....	77
7.4.3.2. Resultados falsos positivos e falsos negativos em testes intradérmicos.....	79
7.4.3.3. Reações adversas	79
7.4.4. Reações adversas ao alimento e à DA _c	80

7.4.4.1. Testes intradérmicos e serológicos em reações cutâneas adversas ao alimento	80
7.4.5. Biópsia Cutânea e Hispatologia.....	81
8. TRATAMENTO.....	82
8.1. Tratamento de crises agudas.....	83
8.1.1. Redução do prurido e lesões cutâneas	85
8.1.1.1. Tratamento a curto prazo com glucocorticoides tópicos	85
8.1.1.2. Glucocorticoides orais de curta ação ou Oclacitinib	85
8.1.2. Intervenções que parecem ser pouco ou nada benéficas no tratamento de crises agudas de DAc.....	86
8.1.2.1. Anti-histamínicos	86
8.1.2.2. Ácidos gordos essenciais	87
8.1.2.3. Inibidores de calcineurin	87
8.2. Opções de tratamento para DAc crónica	87
8.2.1. Dietas restritivas em cães com DA não sazonal	87
8.2.2. Implementação de um regime de controlo de pulgas efetivo	88
8.2.3. Implementação de medidas de controlo de ácaros do pó doméstico	88
8.2.4. Avaliação do uso de terapia antimicrobiana.....	89
8.2.5. Investigação de outros fatores relevantes para o reaparecimento da doença	90
8.2.6. Melhoria dos cuidados de higiene da pele e da pelagem	91
8.2.6.1. Banho com champô não irritante.....	91
8.2.6.2. Suplementação dietética com ácidos gordos essenciais (AGE).....	91
8.2.6.3. Formulações lipídicas tópicas.....	92
8.2.7. Redução do prurido e lesões cutâneas com agentes farmacológicos	92
8.2.7.1. Tratamento com glucocorticoides tópicos ou tacrolimus	92
8.2.7.2. Tratamento com glucocorticoides orais, ciclosporina, oclacitinib ou lokivetmab	93
8.2.8. Tratamento com imunomoduladores bioterapêuticos.....	97
8.2.9. Intervenções que podem ser ligeiramente ou nada benéficas no tratamento da DAc crónica	97
8.2.10. Estratégia para prevenir a recorrência dos sinais.....	98
8.2.10.1. Implementação de imunoterapia alérgico-específica	98
8.2.10.2. Implementação de imunoterapia não-específica.....	99

3ª PARTE – CASO CLÍNICO DE DERMATITE ATÓPICA	100
1. IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL.....	100
2. MOTIVO DA CONSULTA	100
3. HISTÓRIA CLÍNICA	100
4. EXPLORAÇÃO FÍSICA GERAL	100
5. EXPLORAÇÃO DERMATOLÓGICA.....	100
6. PADRÃO DERMATOLÓGICO	101
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	101
8. PROVAS DE DIAGNÓSTICO	101
9. DECISÕES DIAGNÓSTICO-TERAPÊUTICAS	101
10. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	103
CONCLUSÃO	111
BIBLIOGRAFIA	112

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Número de animais assistidos.....	3
---	---

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição de casuística pelos procedimentos de medicina preventiva observados (Fip, Fi e Fr %).....	4
Tabela 2: Possível protocolo vacinal para a espécie canina praticado no HMV Recomendações do VGG	4
Tabela 3: Possível protocolo vacinal para a espécie felina praticado no HMV Recomendações do VGG.	5
Tabela 4: Distribuição de casuística pelas diferentes áreas da clínica médica acompanhadas (Fip, Fi e Fr (%)).....	5
Tabela 5: Distribuição de casuística pelas afeções cardíacas (Fip, Fi e Fr %).....	6
Tabela 6: Distribuição da casuística pelas afeções dermatológicas (Fip, Fi, e Fr (%)).	8
Tabela 7: Distribuição da casuística pelas afeções infetocontagiosas e parasitárias (Fip, Fi e Fr(%)).....	9
Tabela 8: Distribuição da casuística pelas afeções endocrinológicas (Fip, Fi, e Fr (%)). ..	11
Tabela 9: Distribuição da casuística pelas afeções gastrointestinais e das glândulas anexas (Fip, Fi, e Fr (%)).	14
Tabela 10: Distribuição da casuística pelas afeções neurológicas (Fip, Fi, e Fr (%)).	15
Tabela 11: Sinais clínicos que permitem a diferenciação de doença vestibular central de periférica)	16
Tabela 12: Diagnósticos diferenciais para localizações vestibulares centrais e periféricas.....	17
Tabela 13: Distribuição da casuística pelas afeções oftalmológicas (Fip, Fi, e Fr (%)).....	18
Tabela 14: Distribuição da casuística pelas afeções oncológicas (Fip, Fi, e Fr (%)).....	20
Tabela 15: Distribuição da casuística pelas afeções ortopédicas (Fip, Fi, e Fr (%)).	21
Tabela 16: Distribuição da casuística pelas afeções respiratórias (Fip, Fi, e Fr (%)).	23
Tabela 17: Distribuição da casuística pelas afeções e casos das áreas da teriogenologia e neonatologia (Fip,Fi e Fr(%)).....	25

Tabela 18: Distribuição da casuística pelas afeções toxicológicas (Fip, Fi, e Fr (%)).27
Tabela 19: Distribuição da casuística pelas afeções traumáticas (Fip, Fi, e Fr (%)).29
Tabela 20: Distribuição da casuística pelas afeções urinárias (Fip, Fi, e Fr (%)).31
Tabela 21: Distribuição da casuística pelas áreas cirúrgicas (Fip, Fi, e Fr (%)).33
Tabela 22: Distribuição da casuística cirurgia de tecidos moles (Fip, Fi, e Fr (%)).34
Tabela 23: Distribuição da casuística pelas cirurgias ortopédicas (Fip, Fi, e Fr (%)).34
Tabela 24: Distribuição da casuística pelas restantes cirurgias (Fip, Fi, e Fr (%)).35
Tabela 25: Distribuição da casuística pelos exames complementares de diagnóstico imagiológicos (Fip, Fi e Fr (%)).35
Tabela 26: Distribuição da casuística pelos exames complementares de diagnóstico excetuando os imagiológicos (Fi e Fr (%)).35
Tabela 27: Distribuição de casuística de animais exóticos pelas várias afeções (Fi e Fr(%)).36
Tabela 28: Conjunto de critérios de diagnóstico 1 e 2 segundo Favrot <i>et al</i> ,(2010).65
Tabela 29: Diagnósticos diferenciais importantes para pele prurítica em cães67
Tabela 30: Vantagens e desvantagens dos testes serológicos versus intradérmicos.73
Tabela 31: Parâmetros de pontuação subjetiva78

ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1: Hipersensibilidade crónica	55
Figura 2: Distribuição padrão das lesões na DAc.....	58
Figura 3: Localizações avaliadas no CADESI-04	60
Figura 4: Silhuetas de boxers, pastores alemães, golden retriever, shar-peis, dálmatas, retrievers do labrador, bulldogs francês	62
Figura 5: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a dermatite alérgica à picada da pulga.....	71
Figura 6: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a trombiculose.	71
Figura 7: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a demodecose.	71
Figura 8: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a otocaríase.	71
Figura 9: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a sarna sarcóptica.	71
Figura 10: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a Cheyletiella	71
Figura 11: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a Malassezia dermatitis.....	71
Figura 12: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a DAc e alergia alimentar.....	71
Figura 13: Eritema facial	101
Figura 14: Pododermatite eritematosa	101
Figura 15: Pápulo-pústulas principalmente na zona ventral da Ella.....	101
Figura 16: Teste intradérmico realizado pela Dra. Annabel Dalmau.	102
Figura 17: Resultados do teste intradérmico da Ella.	102
Figura 18: Ella	103
Quadro 1: Classificação das RCAA	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac - Anticorpo	CAV - 2 – (Canine Adenovirus – type 2) Vírus da hepatite infecciosa canina tipo 2
ACDV - Task force on canine atopic dermatitis	CCV - Coronavirus canino
Ag - Antígeno	CD - (Cluster of differentiation) Cluster de diferenciação
AGE - ácidos gordos essenciais	CDV - (Canine Distemper Virus) Vírus da esgana canina
AH - Anti-histamínicos	CMD - Cardiomiopatia dilatada
AINES - Antiinflamatório não esteroide	COE - (Categories of evidence) Categorias de evidência
ALD - (Atopic-like Dermatitis) Dermatite do tipo atópica	cPLI - (canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity) Imunorreatividade à lipase pancreática canina
APC - (Antigen Presenting Cell) Célula apresentadora de antígeno	CPV- 2 - (Canine Parvovirus – Type 2) Parvovirus canino tipo 2
APT - (Atopy patch test) Teste do emplastro para atopia	DA - Dermatite atópica
CAAs - Celulas apresentadoras de antígenos	DAAP - Dermatite alérgica à picada da pulga
CADESI - (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index) Indicador da Extensão e Severidade na Dermatite Atópica Canina	DAC - Dermatite atópica canina
CADLI - (Canine Atopic Dermatitis Lesion Index) Indicador de Lesões em Dermatite Atópica Canina	DM - Diabetes mellitus
cAMP - (Cyclic adenosine monophosphate) Adenosina monofostato cíclica	DMID - Diabetes mellitus insulino-dependentes
Can/c– Canina	DMNID- Diabetes mellitus não insulino-dependentes
	Dp - Dermatophagoides pteronyssinus
	DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

DRC - Doença renal crónica

EA - Espectrofotometria de absorção

ECG - Eletrocardiograma

ELISA - (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) Ensaio de imunoabsorção enzimática

FCV - (Feline Calicivirus) Calicivirus felino

Fe - Felina

FeLV - (Feline Leukemia Virus) Vírus da leucemia felina

FHV-1 - (Feline Herpesvirus – Type 1) Herpesvírus felino tipo 1

Fi - Frequência absoluta

Fip - Frequência absoluta parcial

FIV- (Feline Immunodeficiency Vírus) Vírus da imunodeficiência felina

FLUTD - (Feline low urinary tract disease) Doença do trato urinário inferior felino

fPLI - (feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity) Imunorreatividade à lipase pancreática felina

FPV – (Feline Panleukopenia Virus) Vírus da panleucopénia felina

Fr – Frequência relativa

FUS - Feline urological syndrome

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GC - Glucocorticoides

GM-CSF - (Granulocyte- Macrophage Colony Stimulating Factor) Fator estimulante de colónia granulócito-macrófago

GMPc - Guanosina monofosfato cíclico

H1 - Histamina 1

H2 - Histamina 2

HEQ - Hiperplasia endometrial quística

HMV - Hospital Mediterrani Veterinaris

HP - Hipertensão pulmonar

Hr - Humidade relativa

ICADA –The International Committee on Allergic Diseases of Animals

ICAM 1- molécula de adesão intercelular

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IFN γ – Interferão

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

IL – Interleucina

IRIS - International Renal Interest Society

MEMO - (Multimodal environmental modifications) Modificações ambientais multimodais

MHC II - (Major Histocompatibility ComplexII) Complexo maior de histocompatibilidade do tipo II

MO - microrganismos	S1P - esfingosina-1-fosfato
mRNA -(messenger Ribonucleic Acid)	SNA - Sistema nervoso autónomo
Ácido ribonucleico mensageiro	SNC - Sistema nervoso central
OVH - Ovariohisterectomia	T3 - Triiodotironin
PAMPs - (Pathogen-associated molecular patterns) Padrão molecular associado a patogénicos	T4 - Tiroxina
PAF- Punção aspirativa por agulha fina	TAC - Tomografia Axial Computorizada
PAT - Perda de água transepidérmica	TARC - (Thymus and Activation Regulated Chemokine) Quimiocina Regulada pela Ativação e Timo
PDE-5 - Fosfodiesterase tipo V	TGF - (Transforming Growth Factor) Fator de transformação do crescimento
PNU - (Protein Nitrogen Units) Unidade de nitrogénio proteico	Th1 –Linfócitos T auxiliares do tipo 1
QRS - Ondas Q, R e S no ECG	Th2 – Linfócitos T auxiliares do tipo 2
RCAA - Reação adversa ao alimento	TLRs - (Tool-like receptors) Recetores do tipo Tool
RCBs - Recetores de células B	TNF - (Tumor Necrosis Factor) Fator de necrose tumoral
RCTs - Recetores de células T	VGG - Vaccination Guidelines Group
RLCC - Rotura de ligamentos cruzados craneal	WHWT - West Highland White Terrier
RM – Ressonância magnética	WSAVA - World Small Animal Veterinary Association
Rx – Radiografia	
SP - Staphylococcus pseudintermedius	

INTRODUÇÃO

O presente relatório é o resultado final do estágio curricular efetuado no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora, realizado na área de clínica e cirurgia de animais de companhia, no Hospital Mediterrani Veterinaris (HMV) em Vila-seca – Tarragona (Barcelona). O estágio teve a duração de 5 meses, decorreu entre janeiro a maio de 2018 sob orientação interna da Professora Doutora Cristina Queiroga e a orientação externa do Dr. Ernest Vives, coadjuvado pelas Dra. Aléxia Oliva e Dra. Annabel Dalmau.

O estágio curricular teve como objetivo consolidar e complementar a formação académica, desenvolvendo os conhecimentos teóricos e práticos através do acompanhamento da rotina médico-veterinária em ambiente hospitalar. Pois as competências adquiridas tanto na clínica médico-preventiva como na cirúrgica serão fundamentais ao bom desempenho da futura profissão.

Ao longo deste estágio foi reunida informação, pedidos esclarecimentos, debatidos assuntos sobre os casos acompanhados e os procedimentos assistidos e/ou realizados, o que permitiu a elaboração de uma análise casuística e do consequente relatório.

O relatório encontra-se dividido em três partes. A primeira corresponde a uma breve apresentação do Hospital Mediterrani Veterinaris, em todas as suas valências de modo a dar a conhecer o local e a sua relevância no seio da veterinária e apresenta-se um relatório de casuística onde são exibidos e tratados estatisticamente dados referentes aos procedimentos e casos acompanhados na medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica e outros procedimentos realizados ou assistidos. A segunda parte, através da revisão da literatura, expõe o tema dermatologia, mais concretamente dermatite atópica canina, por se apresentar como uma entidade clinicamente relevante e porque suscitou o interesse em termos de investigação e aquisição de conhecimentos, pois surgiram casos clínicos durante o estágio que provocaram a necessidade de saber mais de modo a reunir competências que permitam minimizar o sofrimento dos animais doentes. A terceira parte é dedicada à apresentação de um desses casos clínicos.

1ª PARTE - ESTÁGIO

1. BREVE APRESENTAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO: Hospital Mediterrani Veterinaris

O Hospital Mediterrani Veterinaris localizado na Catalunha em Vila-seca, na Carrer dels Fusters, é considerado, há mais de trinta anos, pelo serviço que presta, pela especialização da sua equipa e pelos equipamentos técnicos que disponibiliza, uma referência na área da medicina veterinária. Todos os elementos da equipa trabalham em conjunto, médicos veterinários, assistentes, rececionistas, administrativos, assistentes de atendimento ao cliente e cabeleireiro, em prol da saúde, bem-estar e conforto do animal. A equipa é liderada pelo Dr. Ernest Vives.

2. RELATÓRIO DE CASUÍSTICA

Esta parte engloba várias áreas: medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica e exames complementares de diagnóstico. Na área da medicina preventiva, a casuística consistiu em consultas de vacinação, de desparasitação e de identificação eletrónica.

Na área de clínica médica, a casuística envolveu a observação e acompanhamento das consultas de cardiologia, dermatologia, endocrinologia, gastroenterologia, infetocontagiosas, neurologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia, pneumologia, teriogenologia e neonatologia, toxicologia, traumatologia, urologia.

Também foram apresentados a consulta animais para controlo de suturas após cirurgias ou intervenções clínicas, reavaliações, atropelamentos e traumatismos. A área que teve mais casuística de caninos foi a gastroenterologia e glândulas anexas. Relativamente a felinos, a urologia foram as áreas mais abordadas. A casuística da área de clínica cirúrgica foi diversa, sendo a cirurgia mais frequente no cão a enterotomia e ovariohisterectomia (OVH), tendo sido a orquiectomia no gato. Em relação aos exames complementares de diagnóstico, foi possível o acompanhamento na realização de radiografias, endoscopias, ecografias abdominais e ecocardiografias.

Os motivos de internamento hospitalar mais importantes foram relacionados com problemas de gastroenterologia, urologia, atropelamento e traumatismo, neurologia, ortopedia, pneumologia, endocrinologia, cardiologia e reprodução. Foram também

internados animais devido a doenças infectocontagiosas, como parvovirose, e parasitárias, como leishmaniose e outras hemoparasitoses, e devido a tratamentos de quimioterapia.

Em cada uma das componentes são apresentadas tabelas com entidades clínicas ou procedimentos com as respectivas frequências absoluta (F_i) e frequência relativa [fr (%)]. Nas três primeiras componentes, é adicionalmente apresentada a frequência absoluta de cada família taxonômica (F_{ip}). As áreas médicas exibidas são seguidas de uma breve revisão bibliográfica.

No final do relatório de estágio surgem os dados referentes aos exames complementares de diagnóstico (2.18) imagiológicos e, outros exames complementares de diagnóstico acompanhados. É de destacar que o número de casos é superior ao número de animais seguidos, uma vez que alguns animais apresentavam várias doenças, além de que casos da clínica médica são simultaneamente apresentados na clínica cirúrgica. Face ao número reduzido de casos de animais exóticos acompanhados, estes foram abordados num ponto em separado (2.19).

Segundo o gráfico 1, a espécie com maior representatividade foi a canina com uma fr de 75% ($n=566$), seguida da espécie felina com fr de 17% ($n=130$) e por fim os animais exóticos com 8% de fr ($n=63$).

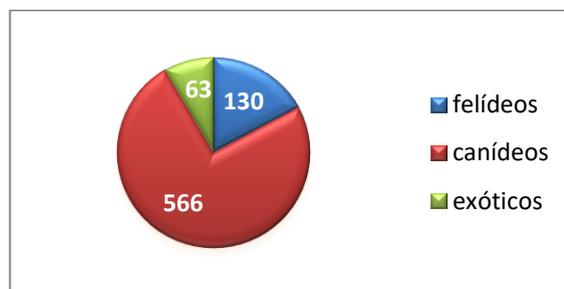


Gráfico 1: Número de animais assistidos

2.1. Medicina Preventiva

A medicina preventiva é na atualidade uma área médica de extrema importância no que respeita à saúde pública, dado que permite evitar a propagação de doenças entre as quais zoonoses. A legislação vigente na união europeia provocou um aumento significativo de consultas desta área. Dada a relevância para o HMV da medicina preventiva, nesta consulta realiza-se um reconhecimento do estado geral do animal, o que permite, a existir um

problema, que este seja detetado e tratado precocemente no sentido de melhorar a qualidade de vida do paciente.

A desparasitação, vacinação e identificação eletrónica são procedimentos incluídos na área da medicina preventiva, do mesmo modo, os aconselhamentos nutricionais e comportamentais englobam-se nesta área como forma de evitar a propagação de problemas futuros tanto para o animal como para o tutor.

Como se pode constatar pela análise da tabela 1, o procedimento realizado em maior número foi a vacinação para doenças infecciosas (69%), seguido da vacinação contra leishmaniose (11%), desparasitação interna (9%), desparasitação externa (7%), e finalmente a identificação eletrónica (4%).

Tabela 1: Distribuição de casuística pelos procedimentos de medicina preventiva observados (Fip, Fi e Fr %)

MEDICINA PREVENTIVA	Fip		Fi	Fr %
	Canídeos	Felídeos		
Vacinação	33	4	37	69
Vacinação Leishmania	6	0	6	11
Desparasitação interna	5	0	5	9
Desparasitação externa	4	0	4	7
Identificação eletrónica	2	0	2	4
TOTAL	50	4	54	100

Segundo o Vaccination Guidelines Group (VGG) da World Small Animal Veterinary Association (WSAVA), as vacinas repartem-se em recomendadas, e não recomendadas. No HMV, o protocolo de vacinação sugerido para cães, conforme descrito na tabela 2, pode iniciar-se às 6 semanas com a administração de uma vacina bivalente contra o vírus da parvovirose e da esgana, ou então pode iniciar-se às 8 semanas diretamente com uma vacina polivalente imunizante contra o vírus da parvovirose, o vírus da esgana, o vírus da hepatite infecciosa canina, o vírus da parainfluenza canina e ainda, contra quatro estirpes de leptospira. Os posteriores reforços devem ser administrados com intervalos entre 2 a 4 semanas. Por último, aos quatro meses, vacina-se contra o vírus da raiva e coloca-se a identificação eletrónica. O reforço da vacina polivalente deve repetir-se anualmente.

Tabela 2: Possível protocolo vacinal para a espécie canina praticado no HMV - Recomendações do VGG

	Idade do animal	Vacina recomendada
1ª administração opcional	6ª semana	Parvovírus + Esgana
2º reforço	8ª semana	Adenovirus + Parvovírus + Esgana + Parainfluenza + Leptospira
3º reforço	10ª-12ª semana	Adenovirus + Parvovírus + Esgana + Parainfluenza + Leptospira
4º reforço	14ª-16ª semana	Adenovirus + Parvovírus + Esgana + Parainfluenza + Leptospira
5ª administração	16ª semana ou mais	Raiva (+ colocação de identificação eletrónica)

No HMV, aconselha-se ainda, a vacinar contra a leishmaniose, dispondo de dois tipos de vacina (Canileish® e Letifend®), as quais são administradas após serologia negativa realizada depois dos 6 meses de idade, necessitando um reforço anual. A Letifend® apresenta a vantagem de apenas necessitar uma dose inicial, enquanto a Canileish® necessita três doses com um intervalo de três semanas entre administrações para ser imunizante. Se a primovacinação se inicia após os 4 meses de idade a administração de duas doses da vacina polivalente num intervalo de duas a quatro semanas é suficiente para assegurar imunização (Day *et al.*, 2016).

Tal como nos cães, o protocolo dos gatos deve iniciar-se entre as 6 e as 8 semanas de vida. A tabela 3 representa o protocolo vacinal felino utilizado no HMV.

Tabela 3: Possível protocolo vacinal para a espécie felina praticado no HMV - Recomendações do VGG.

	Idade do animal	Vacina recomendada
1ª administração	6ª - 8ª semana	Herpesvírus + Parvovírus felino + Calicivírus
1º reforço	10ª - 12ª semana	Herpesvírus + Parvovírus felino + Calicivírus + Clamídia
2º reforço	14ª - 16ª semana	Herpesvírus + Parvovírus felino + Calicivírus + Clamídia

Além de seguir as recomendações do VGG, o HMV sugere a todos os gatos a vacinação opcional contra o vírus da leucemia felina (FeLV), em particular a gatos *outdoor*, uma vez que a doença é endémica na região. A vacina deve ser administrada às 8 semanas após testagem serológica negativa, repetindo-se a dose duas a quatro semanas depois.

2.2. Clínica médica

Dividiu-se a clínica médica em áreas como demonstrado na tabela 4, sendo que a gastroenterologia e glândulas anexas foi a área médica que obteve uma maior representatividade com 19%, seguida da urologia com 12 %. Em todas as áreas a espécie canina foi a mais representada.

Tabela 4: Distribuição de casuística pelas diferentes áreas da clínica médica acompanhada (Fip, Fi e Fr %)

ÁREA MÉDICA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr%	ÁREA MÉDICA	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr%
Cardiologia	9	0	9	2	Ortopedia	14	5	19	4
Dermatologia	48	2	50	10	Pneumologia	13	12	25	5
Endocrinologia	12	3	15	2	Teriogenologia e neonatologia	18	2	20	4
Gastroenterologia e glândulas anexas	82	6	88	19	Toxicologia	5	3	8	2
Infectocontagiosas e parasitárias	34	8	42	9	Traumatologia	26	4	30	6
Neurologia	16	15	31	6	Urologia	30	26	56	12
Oftalmologia	47	3	50	10	Etologia	3	1	4	1
Oncologia	28	5	33	7	Odontologia	3	1	4	1
TOTAL						388	96	484	100

2.3. Cardiologia

No HMV, não houve casos de cardiologia em felídeos. Conforme leitura dos dados apresentados na tabela 5, verifica-se também que a cardiomiopatia dilatada foi a afeição que registou maior número de casos clínicos (56%).

Tabela 5: Distribuição de casuística pelas afeições cardíacas observadas (Fip, Fi e Fr %)

CARDIOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Cardiomiopatia dilatada	5	0	5	56
Derrame pericárdico	1	0	1	11
Derrame pleuropericardico	1	0	1	11
Insuficiência da válvula mitral	2	0	2	22
TOTAL	9	0	9	100

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é a segunda forma mais comum doença cardíaca adquirida em cães depois da doença degenerativa da válvula mitral e a mais prevalente em cães de raças grande e gigantes. (Dutton & López-Alvarez, 2018). A CMD define-se como uma desordem primária do miocárdio que causa disfunção sistólica com dilatação ventricular secundária, acompanhada ou não de uma redução da espessura da parede do miocárdio, aumentando a massa cardíaca resultado do aumento dos miócitos. Ainda assim esta definição limita-se a um diagnóstico baseado na morfologia e não inclui as alterações eletrocardiográficas que acompanham a doença. Por esta razão é preferível definir a CMD como uma doença sindrómica primária do miocárdio que causa uma disfunção mecânica acompanhada de dilatação e congestão, ou uma disfunção elétrica acompanhada de arritmias e morte súbita, ou ambas as alterações (mecânicas e elétricas) juntas. De facto, a CMD pode ainda considerar-se uma síndrome causadora de sinais clínicos associados a insuficiência congestiva (edema pulmonar, efusões cavitárias) ou ainda sinais de insuficiência cardíaca (intolerância ao exercício, membranas mucosas pálidas, síncope) ou os dois tipos de sinais juntos (Dutton & López-Alvarez, 2018).

Muitas doenças sistémicas podem gerar a dilatação, um coração fracamente contráctil, mimetizando o fenótipo da CMD, como por exemplo baixo débito cardíaco crónico, hipotiroidismo, miocardite, fatores nutricionais e ambientais como a deficiência em taurina e a toxicidade à antraciclina. A cardiomiopatia induzida por taquicardia é também uma causa secundária de CMD no cão, sendo frequente em raças como o labrador retriever. Muitos autores consideram o diagnóstico de CMD como um diagnóstico de exclusão, uma vez que é necessário descartar as causas subjacentes da disfunção sistólica (Dutton & López-Alvarez, 2018).

A CMD primária continua a considerar-se uma doença idiopática, mas existem evidências, que tal como nos humanos, a CMD canina tem uma forte base genética com marcada transmissão familiar. Contudo os mecanismos biológicos moleculares relacionados com a sua expressão fenotípica continuam desconhecidos, tal como em humanos. Hipoteticamente cada raça pode ter as suas próprias mutações relacionadas com CMD, no entanto é possível que várias raças partilhem a mesma ou semelhante alteração genética como também é possível que sejam várias as alterações genéticas que num mesmo cão causem esta síndrome. Contudo, as práticas de consanguinidade e a homogeneidade genética fazem com que a doença seja diagnosticada frequentemente (Dutton & López-Alvarez, 2018).

No diagnóstico de doenças cardíacas a anamnese adquire extrema importância, assim como um exame de estado geral completo e meios complementares de diagnóstico como a radiografia torácica, eletrocardiografia e ecocardiografia.

O prognóstico para os cães com MCD é reservado, mas pobre. A maioria dos cães com a doença não sobrevive mais que 3 meses após começarem a exibir sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva. Um complexo de ondas QRS no eletrocardiograma (ECG) maior que 0,006 seg tem sido associado a uma baixa sobrevivência. A presença de efusão pleural e possível ascite e de edema pulmonar têm sido indicados como indicadores independentes de mau prognóstico. O diagnóstico precoce pode ajudar a prolongar a esperança média de vida dos animais com a doença (Nelson & Couto, 2014).

2.4. Dermatologia

O diagnóstico das patologias de pele representa uma componente importante nos casos clínicos que surgiram no HMV, verificando-se, conforme referido na tabela 6, que a afeção com maior incidência foi a otite externa (24%), seguida de dermatite atópica (18%). Segundo Merchant (2005) a otite externa é uma desordem multifatorial que afeta a qualidade de vida de 10% a 20% dos cães e de 2% a 6% dos gatos que se apresentam aos veterinários. Referia a veterinária Anabell Dalmau, do HMV, que a otite não é um diagnóstico, mas sim um problema pelo que era importante explicar aos tutores de cães com otite externa que se trata de um problema complexo, que requer um seguimento rigoroso durante o tratamento e que em muitos casos esse tratamento se prolonga por muito tempo, por vezes toda a vida, assim como se deve explicar as reais perspetivas de cura.

Tabela 6: Distribuição da casuística pelas afeções dermatológicas observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

DERMATOLOGIA	Fip		Fi	Fr%	DERMATOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos				Canídeos	Felídeos		
Abcesso subcutâneo	4	0	4	8	Espiga no nariz	1	0	1	2
Alergia à processionária	7	0	7	14	Edema Submand+Extremidades+adenomegalia	1	0	1	2
Angioedema	2	0	2	4	Pioderma interdigital	2	0	2	4
Dematite atópica	9	0	9	18	Pioderma superficial	2	0	2	4
Dermatite prega de pele	1	0	1	2	Quisto sebáceo	1	0	1	2
Eczema húmido	1	0	1	2	Reação vacinal	1	0	1	2
Enfizema subcutâneo	1	0	1	2	Úlcera eosinofílica	1	0	1	2
Foliculite	1	0	1	2	Reação adversa ao alimento	0	1	1	2
Otite externa	11	1	12	24	Verrugas	2	0	2	4
TOTAL						48	2	50	100

Uma otite externa é uma doença aguda ou crónica do canal auditivo externo. As suas causas são numerosas e quase sempre têm por base uma doença primária que altera a estrutura normal e a função do canal, resultando numa infeção secundária (Hnilica & Patterson, 2017).

Os sintomas mais comuns da otite externa estão associados a prurido e a dor, manifestando-se através do esfregar a cabeça, coçar os ouvidos, abanar a cabeça, oto hematomas, e inclinar a cabeça (*head tilt*) e a pendência da orelha afetada. Uma descarga ótica, que pode ter um cheiro desagradável, costuma estar presente. Em casos agudos, o pavilhão auricular apresenta-se normalmente eritematoso e edemaciado (Hnilica & Patterson, 2017).

O canal auricular pode estar erosionado ou ulcerado. Alopecia auricular, escoriações e crostas são fatores comuns. Em casos crónicos é habitual o aparecimento de hiperqueratose, hiperpigmentação e liquenificação, e ainda estenose do canal por fibrose e ossificação. Uma otite media concomitante pode estar presente, principalmente se a otite externa durar mais de dois meses mesmo que a membrana timpânica pareça intacta e o paciente não exiba sinais clínicos evidentes de otite média. Raramente são observados sinais de otite interna (*head tilt*, nistagmus, ataxia) (Hnilica & Patterson, 2017).

Nas otites externas existem fatores predisponentes ao seu aparecimento (conformação do ouvido, humidade excessiva, tratamentos, doenças obstrutivas, doenças sistémicas, doenças metabólicas ou que afetem a queratinização). As causas primárias são as que provocam diretamente a doença (doenças alérgicas, parasitas, microrganismos (MO), corpos estranhos) e as causas secundárias são agentes específicos que não causam alterações num ouvido normal (bactérias e leveduras), estas quando tratadas corretamente respondem rápido e não reaparecem se se controlar a causa primária. Também existem fatores

perpetuantes que são as mudanças estruturais que o canal auditivo sofre como consequência da inflamação. Estas modificações são o resultado da combinação dos efeitos das causas predisponentes, primárias e secundárias, e observam-se em casos crônicos. Assim, para fazer o diagnóstico é importante identificar a causa primária, tanto em otites agudas como crônicas. Torna-se, por isso, necessário fazer uma história clínica e dermatológica completa, assim como um exame de estado geral que também ele deve ser completo, de modo a que se consiga identificar as causas (Hnilica & Patterson, 2017).

2.5. Doenças Infetocontagiosas e Parasitárias

A Leishmaniose é uma doença parasitária grave e foi a afeição observada em maior número (40%) conforme testado nos casos registados na tabela 7. A leishmaniose é causada por protozoários difásicos do género *Leishmania* da classe Kinetoplasta e família Trypanosomatidae. (Baneth & Solano-Gallego, 2012). A transmissão deste parasita a um hospedeiro vertebrado ocorre quando os mosquitos *Phlebotomus* se alimentam do sangue do hospedeiro e transmitem promastigotas (flagelados) que são fagocitados pelos macrófagos e disseminados por todo o corpo. Após um período de incubação que pode ir de um mês a sete anos, as formas amastigotas (não flageladas) desenvolvem-se e multiplicam-se aparecendo as lesões cutâneas (Friberg, 2012; Lappin, 2014).

Tabela 7: Distribuição da casuística pelas afeições infetocontagiosas e parasitárias observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

INFETO-CONTAGIOSAS E PARASITÁRIAS	Fip		Fi	Fr%	INFETO-CONTAGIOSAS E PARASITÁRIAS	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos				Canídeos	Felídeos		
Calicivirose	0	2	2	5	Leishmaniose	16	1	17	40
Coronavírus	1	0	1	2	Otodecose	1	0	1	2
Demodecose	1	0	1	2	Panleucopenia felina	0	1	1	2
Erliquiose	2	0	2	5	Parvovirose canina	6	0	6	14
Esgana	1	0	1	2	PIF	0	1	1	2
Leucose felina	0	3	3	7	Sarna sarcótica	1	0	1	2
Imunodeficiência felina	0	0	0	0	Traqueobronquite infecciosa canina	3	0	3	7
Giardiose	2	0	2	5					
TOTAL						34	8	42	100

Leishmania infantum pode causar tanto lesões viscerais como cutâneas, sendo estas mais comuns. Pode demorar meses e até anos para que um cão infetado desenvolva sinais clínicos, por isso, não é raro que a doença se venha a manifestar passado muito tempo depois do animal ter abandonado a zona endémica. A doença é normalmente crónica, com baixa

mortalidade, mas existem casos em que se manifesta de forma aguda e torna-se fatal, quando o organismo intracelular induz uma resposta imune extrema (Taylor, *et al.*, 2016).

Em cães é comum a aparição de gamopatias policlonais (e por vezes monoclonais), proliferação de macrófagos, histiocitos e linfócitos nos órgãos linforeticulares e formação de imuno-complexos resultando em glomerulonefrites e poliartrite. A leishmaniose visceral, mais comum em cães, surge depois da infeção subclínica e aparecem os primeiros sinais clínicos como perda de peso, aumento de apetite, poliúria, polidipsia, perda muscular, depressão, vômitos, diarreia, tosse, epistaxes, espirros e melena. Também, esplenomegália, linfadenomegália, alopecia facial, febre, rinite, dermatite, sons pulmonares aumentados, icterícia, articulações dolorosas e edemaciadas, uveíte e conjuntivite são comumente encontrados no exame físico. As lesões cutâneas são caracterizadas por hiperqueratose, descamação, espessamento, úlceras mucocutâneas, nódulos intradérmicos no focinho, pavilhão auricular, orelha e patas. Hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, proteinúria, aumento da atividade das enzimas hepáticas, trombocitopenia, azotemia, linfopenia e leucocitose com desvio a esquerda são comuns em cães (Lappin, 2014).

Nem todos os cães com *Leishmania* desenvolvem a doença cutânea, mas quando as lesões cutâneas aparecem, tipicamente a doença visceral já está presente. Numerosos sistemas corporais podem ser afetados e os sinais clínicos exibidos estão relacionados com os sistemas afetados (Taylor *et al.*, 2016). Ainda que a leishmaniose felina seja rara, quando aparece as lesões são similares às lesões ulcerativas ou nodulares cutâneas em cães, com maior incidência na cabeça e nas extremidades, com rara disseminação (Friebert, 2012).

O diagnóstico presuntivo de leishmaniose é baseado nos sinais clínicos e título de anticorpos. A confirmação é baseada na identificação citológica do organismo (especialmente medula óssea, mas também linfonodos, baço e lesões cutâneas), deteção de ADN de *Leishmania* por Real-time qPCR, ou cultura de protozoários (Sherding, 2006; Neuber & Nuttall, 2017).

O tratamento combinado com antimoniato de meglumina (glucantime) e allopurinol (Zyloric) é considerado o tratamento mais eficaz e constitui o protocolo utilizado mais frequentemente contra a doença. A combinação é administrada por 4 a 8 semanas, seguindo-se pela continuação do allopurinol sozinho pelo menos 6 a 12 meses. O uso continuado de allopurinol causa hiperxantínúria, que ocasionalmente pode provocar urolitíase (Baneth & Solano-Gallego, 2012).

A eficácia do tratamento pode ser melhorada pela coadministração de imunomoduladores como levamisole, interferão gamma, domperidona (Leishguard) entre outros. Durante o tratamento, a avaliação clínica do dano hepático e renal, anemia e lesões cutâneas também devem ser revistas. Além disso o título de anticorpos e a evolução do proteinograma devem ser monitorizados. A hiperglobulinemia, que geralmente acontece, reverte quando o tratamento é bem-sucedido (Rodriguez *et al*, 2018).

Depois da reversão, uma alteração sucessiva de proteinogramas devem ser interpretados como um sinal precoce de recidiva, o que sugere que se reinicie o tratamento. Para tomar uma decisão sobre o tratamento a aplicar, assim como o prognóstico, é necessário ter em conta a severidade das alterações produzidas pela doença. O grau de falha renal é determinante para o sucesso da terapia e conseqüentemente para a esperança de vida do paciente (Rodriguez *et al.*, 2018). Quando os cães desenvolvem insuficiência renal crônica, o seu estado geral agrava-se bastante (Baneth & Solano-Gallego, 2012).

Nesta fase, os animais apresentam anorexia, poliúria e polidipsia. Nas fases mais adiantadas desta insuficiência podem também apresentar vômitos e diarreia.

2.6. Endocrinologia

No que respeita à endocrinologia, a diabetes mellitus (DM) foi a afeção clínica mais frequente (67%) conforme demonstra a leitura dos dados registados na tabela 8.

Tabela 8: Distribuição da casuística pelas afeções endocrinológicas observadas (Fip, Fi e Fr (%)).

ENDOCRINOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Cetoacidose diabetic	1	0	1	7
Diabetes Mellitus	7	3	10	67
Hiperadrenocorticism	3	0	3	20
Hipertiroidismo	1	0	1	7
TOTAL	12	3	15	100

A DM é uma doença endócrina crônica que ocorre nos cães e nos gatos. É caracterizada por hiperglicemia e resulta de uma deficiência em produzir insulina suficiente para as necessidades do animal, ou numa incapacidade de utilização da insulina, embora seja mais raro. A causa da diabetes nestas famílias é devida a alterações no pâncreas endócrino que é constituído por ilhotas de Langerhans, as quais se encontram dispersas como "pequenas ilhas" no "mar" do pâncreas exócrino. Existem quatro tipos diferentes de células que podem ser encontradas nestas ilhas e que se distinguem com base nas propriedades corantes e morfologia. As células alfa que segregam glucagon, células beta que segregam

insulina, células delta que segregam somatostatina e células polipeptídicas pancreáticas que segregam o polipeptídeo pancreático (Nelson, 2010).

O tipo 1 de diabetes mellitus ou diabetes mellitus insulino-dependentes (DMID) é caracterizado por permanente hipoinsulinemia, em que a concentração de insulina não aumenta no soro após administração de um secretagogo (glucose, glucagon), e os animais apresentam necessidade absoluta de insulina exógena para manter o controle da glicemia, evitar cetoacidose, e sobreviver. A etiologia de DMID está fracamente caracterizado, mas é sem dúvida multifatorial (Nelson, 2010).

Uma predisposição genética, infecção, doenças antagonistas da insulina, mecanismos imunomediados, e pancreatite são fatores predisponentes para o aparecimento de DMID. O resultado consiste em perda de células beta, hipoinsulinemia, e um transporte deficiente da glucose até à maioria das células e gliconeogéneses e glicogenólise hepática acelerada. O consequente desenvolvimento de hiperglicemia e glicosúria causa poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. A cetoacidose aparece como resultado do aumento da produção de corpos cetônicos devido à baixa utilização da glucose sanguínea. A perda de função das células beta é irreversível em cães com DMID, sendo imprescindível a terapia com insulina o resto da vida para manter o controle da glicemia no estado diabético (Nelson, 2014).

A diabetes mellitus não insulino-dependente (DMNID), também referida como diabetes tipo 2, é um estado diabético no qual a secreção de insulina é normalmente suficiente para prevenir a cetoacidose, mas não a hiperglicemia. A secreção de insulina pode ser alta, baixa ou normal, mas é insuficiente para superar a resistência à insulina nos tecidos periféricos. Em gatos, tal como em humanos com diabetes tipo 2 a secreção de insulina secundária à administração de glucose é deficiente, a primeira fase de secreção de insulina é atrasada ou ausente, sendo a segunda fase exagerada. A deposição amiloide nas ilhotas pancreáticas pode ser uma causa possível de secreção deficiente de insulina em gatos. A obesidade é um fator de risco nos DMNID por que causa resistência à insulina (Greco, 2006). Alguns dos mecanismos etiopatogénicos responsáveis pelo desenvolvimento de obesidade associado a DMNID em humanos e gatos não ocorrem em cães (Nelson, 2015).

Um diagnóstico de diabetes mellitus requer a presença de sinais clínicos apropriados (poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso) e documentação da persistente e rápida hiperglicemia com glicosúria. Para a medição da concentração de glucose no sangue

usa-se um medidor portátil de glicose e testa-se a presença de glicosúria utilizando tiras de urina, o que permite uma rápida confirmação da doença. O tratamento consiste inicialmente na manutenção de uma normoglicémia, assim como o controlo dos sinais clínicos que ocorrem secundariamente à hiperglicémia e glicosúria, dos quais resultam complicações. Também é necessário a identificação e controlo de doenças concomitantes porque causam insulinoresistência e prejudicam o sucesso da insulino terapia. Para o sucesso da estabilização do paciente com DM, é necessário a compreensão do tutor e adesão à constante rotina diária através de uma dieta específica, regular administração de insulina e exercício físico controlado. Aos pacientes que estão cetoacidóticos é recomendado a sua hospitalização para que o controlo da glicémia seja mais eficiente. A dieta específica é essencial para a gestão da DM, tem de ser bem equilibrada e constante, quer na composição como na quantidade fornecida, em cada refeição de modo a minimizar os efeitos do alimento sobre a glicémia pós-prandial, através da digestão de carboidratos complexos. O prognóstico desta doença é favorável nos canídeos e felídeos, não tem cura, mas pode ser tratada com sucesso, se mantiver uma boa qualidade de vida. Mostra-se, por isso, relevante a motivação e vigilância por parte dos tutores e dos médicos veterinários no seu acompanhamento e controlo, pois caso ocorra algum episódio de aparente hipoglicémia, alguma alteração na ingestão de água, urina, apetite, atitude ou atividade que persistam por 2 ou 3 dias, devem estas alterações ser avaliadas pois podem indicar a necessidade de mudança no tratamento ou o desenvolvimento de outra doença.

2.7. Gastroenterologia

Os problemas gastrointestinais são frequentes nos animais de companhia. Isto deve-se especialmente a erros alimentares, mau maneio e deficiências vacinais e parasitárias. A maior parte das vezes que os animais chegaram ao HMV com sinais relacionados com problemas de gastroenterologia, não foi possível identificar a etiologia devido à falta de uma boa história clínica, uma vez que muitos animais vivem no exterior e por isso não são acompanhados devidamente pelos tutores, outras vezes por fatores económicos apenas se trata sintomatologicamente porque torna-se inexecutável a realização das provas de diagnóstico adequado.

Tabela 9: Distribuição da casuística pelas afeções gastrointestinais e das glândulas anexas observadas (Fip, Fi e Fr))

GASTROENTEROLOGIA E GLÂNDULAS ANEXAS	Fip		Fi	Fr%	GASTROENTEROLOGIA E GLÂNDULAS ANEXAS	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos				Canídeos	Felídeos		
Colangio-hepatite -neutrofílica	0	1	1	1	Gastroenterite por mudança de ração	1	1	2	2
Colelitíase	1	0	1	1	Hérnia perineal	1	0	1	1
Diarreia crónica	1	0	1	1	Impactação dos sacos anais	1	0	1	1
Dilatação volvo gástrica	3	0	3	3	Ingestão de corpo estranho	15	0	15	17
Coprostase	2	0	2	2	Linfagectasia intestinal	3	0	3	3
Fístulas perianais	3	0	3	3	Microhepatia	1	0	1	1
Gastroenterite de etiologia desconhecida	30	2	32	36	Mucocelo biliar	1	0	1	1
Gastroenterite hemorrágica	9	2	11	13	Pancreatite	6	0	6	7
Gastroenterite por indiscrição alimentar	4	0	4	5					
TOTAL						82	6	88	100

Conforme tabela 9, o maior número de afeções gastrointestinais e das glândulas anexas incidiu na gastroenterite de etiologia desconhecida correspondendo a 36%, com uma maior incidência nos cães. A administração de uma alimentação desadequada, assim como indiscrição alimentar, ingestão de lixo, comida contaminada com toxinas bacterianas, subprodutos fermentados, micotoxinas, ingestão de plantas tóxicas, corpos estranhos, químicos, drogas irritantes (AINES) são causas comuns de gastroenterite. Também infeções bacterianas, parasitárias, virais, assim como desordens sistémicas podem causar lesões gastrointestinais compatíveis com gastroenterite (Johnson *et al.*, 2006).

A grande maioria dos pacientes que exibiam a patologia eram da espécie canina, provavelmente por terem hábitos alimentares menos discriminativos, tinham diferentes idades, raças e géneros e histórias clínicas coincidentes ou não, devido à existência de diversas etiologias. Apesar disso, os sinais observados geralmente eram os mesmos: vómitos, diarreia, desidratação e inapetência, os sinais clínicos mais característicos da patologia. O diagnóstico deve ser orientado com vista a excluir doenças noutros órgãos que possam estar a provocar uma gastroenterite secundária.

Deste modo é muito importante fazer-se uma boa anamnese e um exame de estado geral completo assim como análises sanguíneas (hemograma, análises bioquímicas e ionograma), e quando se justifica e o tutor o permite, provas imagiológicas como a radiografia e a ecografia abdominal podem ser indispensáveis para se chegar a um diagnóstico, sendo por vezes necessário pedir provas ainda mais específicas, tais como o teste de imunoreactividade à lipase pancreática.

Quando não se conseguia chegar a um diagnóstico definitivo e de acordo com cada caso, o animal protocolarmente ficava internado 48h, de modo a poder cateterizar-se e fazer-

se fluidoterapia, normalmente com lactato de ringer, de modo a estabilizar o animal hemodinamicamente corrigindo desequilíbrios hídricos e eletrolíticos.

A terapêutica farmacológica geralmente utilizada era maropitant (ceremia) como antiemético na forma endovenosa na dose, 0,01ml/kg cada 24h em cães e gatos até que terminem os vômitos, a ranitidina como meio de redução da secreção gástrica, era administrada endovenosa de modo lento, metronidazol como antibacteriano anaeróbio e anti-inflamatório intestinal, normalmente em solução injetável. Também a utilização de probióticos nestes casos, como o Pro-Enteric, era habitual, de modo a restabelecer o equilíbrio da microflora intestinal, melhorando a eficiência digestiva.

2.8. Neurologia

Na generalidade a afeição mais frequente foi a síndrome vestibular periférico, correspondente a 24% da casuística neurológica, conforme espelhado na tabela 10.

Tabela10: Distribuição da casuística pelas afeições neurológicas observadas (Fip, Fi,e Fr (%)).

NEUROLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Ataxia idiopática	0	1	1	5
Doença do disco intervertebral	3	0	3	14
Convulsão	3	0	3	14
Epilepsia	3	0	3	14
Fratura/luxação vertebral	0	1	1	5
Polineurite periférica	1	0	1	5
Síndrome vestibular periférico	5	0	5	24
Status epileptic	1	0	1	5
Trauma medular	0	1	1	5
Tromboembolismo ilíaco	0	2	2	10
TOTAL	16	5	21	100

Aos animais com sinais clínicos neurológicos admitidos no HMV era de imediato efetuado um exame neurológico de forma a definir-se a origem do problema. Nos casos positivos, o passo seguinte consistia na localização da lesão no sistema nervoso, e com base nos resultados obtidos, o clínico decidia também os exames complementares de diagnóstico mais adequado. A presença de *head tilt* e nistagmo com uma fase lenta numa direção, seguido de uma fase rápida corretiva na direção oposta (*jerk nystagmus*) é indicativo de distúrbio do sistema vestibular. É necessária uma avaliação posterior para determinar se há componentes afetados do sistema vestibular periférico ou central. Os componentes periféricos incluem os recetores sensitivos do *input* vestibular localizado no labirinto membranoso do ouvido interno e da porção vestibular no nervo craniano VIII (nervo

vestibulococlear). Estas estruturas estão encerradas dentro do osso petroso temporal. Os componentes do sistema central vestibular incluem o núcleo e vias localizados dentro do tronco encefálico e do cerebelo. Animais com doença vestibular central tipicamente tem sinais clínicos adicionais que refletem o envolvimento do tronco encefálico. Tanto a doença central como a periférica, o *head tilt*, andar em círculo (*circling*) e qualquer déficit nos membros ocorrem tipicamente do lado da lesão. A diferenciação de doença vestibular central de periférica baseia-se nos sinais clínicos resumidos na tabela 11 (Muñana, 2015).

Tabela 11: Sinais clínicos que permitem a diferenciação de doença vestibular central de periférica. Adaptado de Muñana, 2015.

Sinal clínico	Doença vestibular central	Doença vestibular periférica
Parésia	Possível	Não
Défices proprioceptivos	Possível	Não
Consciência	Pode estar deprimido, estuporoso, comatoso	Alerta, pode estar desorientado
Défice nervos cranianos	Podem estar afetados do V ao XII	Apenas o VII
Síndrome de Horner	Raramente	Possível
Nistagmus	Horizontal, rotativo e vertical com fase rápida em qualquer direção; pode mudar de direção com mudança de posição da cabeça	Horizontal ou rotatório com fase rápida do lado do leão; a direção não se altera com a mudança de posição da cabeça

O diagnóstico diferencial para um animal com doença vestibular varia consideravelmente consoante os défices forem considerados de origem central ou periférica. Os dois processos mais comuns que causam sinais vestibulares centrais são neoplasia e infeção/inflamação, enquanto os diagnósticos mais comuns em animais com sinais vestibulares periféricos são otite média/interna e doença vestibular idiopática. Uma história minuciosa deve ser obtida de modo a garantir informação sobre o início e progressão da doença, histórias de traumas e vacinações, presença de outros sinais clínicos, história de doença ótica e potencial uso de fármacos ototóxicos. Uma lista completa dos diagnósticos diferenciais para localizações vestibulares centrais e periféricas é representada na tabela 12 (Muñana, 2015).

Um exame neurológico completo é muito importante de modo a determinar se a doença é central ou periférica de modo a determinar os testes de diagnóstico. Um painel de sangue completo, análises bioquímicas, um painel tiroideo e urianálise devem ser pedidos para todos os animais com sinais vestibulares. Isto pode ser útil para identificar possíveis causas inflamatórias ou distúrbios metabólicos, de modo também a entender o estado geral de saúde, uma vez que os testes posteriores normalmente envolvem anestesia. Também se deve medir a pressão sanguínea pois a hipertensão pode manifestar-se como uma disfunção

vestibular. Um animal que se suspeita de ter doença vestibular periférica deve submeter-se a um rigoroso exame otoscópico sob anestesia. Pode pedir-se Rx da bolha timpânica para avaliar se existe otite média/interna. A existir evidência de otite média /interna deve colher-se uma amostra de fluido via miringotomia para posterior exame citológico e cultura bacteriana (Muñana, 2015).

Tabela 12:Diagnósticos diferenciais para localizações vestibulares centrais e periféricas (Muñana, 2015).

Mecanismo da doença	Doença vestibular central	Doença vestibular periférica
Degenerativo	Desordens de armazenamento lisossomal – Doenças neurodegenerativas	
Atípico	Quistos intra- aracnoide Chiari-like malformation	Doença vestibular congénita
Metabólico		Hipotiroidismo
Nutricional	Deficiência em tiamina	
Neoplasia	Tumores cerebrais	Tumores no ouvido médio ou interno
Inflamatório	Meningoencefalite	Otite media/interna. Pólipos nasofaríngeos.
Idiopático		Doença vestibular idiopática
Tóxico	Metronidazol	Aminoglicosídeos, iodoroformos, clorexidina.
Trauma	Trauma cerebral	Trauma no ouvido médio ou interno
Vascular	Doença cerebrovascular	

Face ao desenvolvimento tecnológico dos últimos anos tem havido grandes avanços de conhecimento no que se refere a doenças neurológicas, encontrando-se, ao dispor da medicina veterinária meios de diagnóstico avançados, tais como a Tomografia Axial Computorizada (TAC) e a Ressonância Magnética (RM) da bolha timpânica, que são os meios mais sensíveis que possibilitam identificar fluido dentro do ouvido médio.

Os gatos devem submeter-se a um exame faríngeo de modo a descartar pólipos faríngeos. O teste de diagnóstico para um animal que se determina ter doença vestibular central é preferivelmente a ressonância magnética pois permite identificar alterações estruturais. Desde que a imagem não sugira aumento da pressão intracraniana, pode colher-se líquido cefalorraquidiano da cisterna cerebromedular de modo a averiguar se existe inflamação e aumento das proteínas totais, caso exista inflamação o líquido deve ser enviado para análise serológica para descarte de potenciais agentes infecciosos. O tratamento a instaurar dependerá da causa primária da doença (Muñana, 2015).

2.9. Oftalmologia

A Oftalmologia Veterinária é uma consulta muito requisitada na clínica de pequenos animais, sobretudo com a popularização das raças de cães (Shih Tzu, Lhasa Apso, Bulldog Francês) e gatos braquicefálicos (Persa) que possuem “olhos salientes” e mais predispostos a algumas doenças. A maioria das doenças oculares evolui lenta e

silenciosamente e muitos tutores só descobrem isso quando o seu animal fica cego por patologias como glaucoma, cataratas, descolamento ou degenerescência da retina, e começam a bater a cabeça nas paredes ou nos móveis da casa. Talvez por isso a afeição por cataratas, com seis casos (12% da casuística oftalmológica), se tenha mostrado relevante, embora a que registou um maior número de casos (15) tenha sido a úlcera indolente dos braquicéfalos com 30%, conforme consta da tabela 13.

As úlceras da córnea podem classificar-se segundo diferentes critérios, consoante a evolução, a etologia, a profundidade ou a gravidade da úlcera. Do ponto de vista clínico, e para se poder decidir o tratamento mais adequado e emitir um prognóstico, estas classificam-se de simples ou complicadas (Peña & Leiva, 2012).

Classificam-se como úlceras da córnea simples, as úlceras epiteliais e estromais anteriores, sempre e quando se conheça a causa, não estejam infetadas, não haja infiltrado celular, corpos estranhos nem uveíte secundária. Os corpos estranhos podem induzir infeção secundária pelo que devem tratar-se como infetadas (Peña & Leiva, 2012).

Tabela 13: Distribuição da casuística pelas afeições oftalmológicas observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

OFTALMOLOGIA	Fip		Fi	Fr%	OFTALMOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos				Canídeos	Felídeos		
Blefarite	2	0	2	4	Protusão da glândula da 3ª pálpebra	2	1	3	6
Cataratas	6	0	6	12	Querato conjuntivite seca	2	0	2	4
Conjuntivite	1	0	1	2	Sequestro corneal por herpesvirus	0	1	1	2
Desprendimento de retina	1	0	1	2	Úlcera da córnea	4	1	5	10
Entrópio	2	0	2	4	Úlcera indolente braquicéfalos	15	0	15	30
Glaucoma	2	0	2	4	Úlcera perfurada	2	0	2	4
Luxação do cristalino	2	0	2	4	Uveíte	6	0	6	12
TOTAL						47	3	50	100

Todas estas úlceras são positivas na prova da fluoresceína e apresentam-se com blefarospasmo associado. A presença de edema e vasos é variável de acordo com o tempo de evolução. Se os mecanismos de cicatrização da córnea funcionarem adequadamente, e se a causa for localizada e eliminada, estas devem cicatrizar em setenta e duas horas. Se isso não acontecer, então devem considerar-se como úlceras da córnea complicada (Peña & Leiva, 2012).

Assim, consideram-se úlceras da córnea complicadas todas cujos mecanismos de cicatrização estejam alterados, não se consiga localizar e eliminar a causa, estejam infetadas, apresentem infiltrados celular, ou afetem mais da metade da espessura da córnea. São por isso úlceras da córnea complicadas a úlceras indolentes, úlceras infetadas, úlceras do estroma profundo, úlceras desfeitas (*melting*), descemetoceloses, úlceras perfuradas e úlceras secundárias a degeneração corneal (Peña & Leiva, 2012).

Para o diagnóstico das úlceras corneais é imprescindível realizar uma exploração ocular completa, esta deve ser bilateral e incluir a valorização de todas as estruturas do globo ocular e anexos, através dos exames: teste de Schirmer, apreciação do efeito Tyndall, medida da pressão intraocular (tonometria), visualização do fundo do olho (oftalmoscopia direta ou indireta) e aplicação de corantes vitais como fluoresceína, rosa de bengala ou verde de lisamina. Se se tratar de uma úlcera corneal complicada devem ser realizados exames complementares como o exame citológico corneal, cultura bacteriológica e antibiograma, de modo a ser conseguido um diagnóstico definitivo. Para avaliar a profundidade é imprescindível utilizar lâmpada de fenda (Peña & Leiva, 2012)

Nas úlceras simples o tratamento baseia-se numa terapia médica de suporte que consiste na aplicação profilática de antimicrobianos tópicos de amplo espectro (Cloranfenicol; Gentamicina) e alívio da dor, com AINES orais ou opioides orais e atropina tópica (0,5-1%) como cicloplégico-mediátrico e como redutor do espasmo do corpo ciliar e iliar. Podem-se utilizar anestésicos tópicos durante o diagnóstico, mas nunca como tratamento. Recomenda-se o uso de colar isabelino durante o tratamento. O desbridamento manual ou mecânico (no HMV utilizávamos *diamond bur*) e/ou queratotomia em grelha reservam-se para tratamento de úlceras superficiais, que não cicatrizam, indolores. Quando utilizadas erradamente em úlceras profundas e infetadas as consequências podem ser desastrosas, incluindo rutura ocular (Sanchez, 2014)

Em casos de úlceras superficiais, não infetadas um *flap* de terceira pálpebra pode ser benéfico. A cirurgia está indicada em casos em que haja perda significativa de estroma e *melting* da córnea progressiva, úlceras que aumentam ou se aprofundam apesar de tratamento médico, proporcionando uma colagenólise progressiva. Estas beneficiam bastante de um desbridamento cirúrgico precoce do estroma *melting* e suporte corneal e /ou reconstrução cirúrgica.

Além da presença de colagenólise e a resposta ao tratamento médico, a profundidade e o diâmetro da úlcera são também fatores importantes a ter em conta no momento de decidir a necessidade de cirurgia. Úlceras com mais de 50% da profundidade da córnea apresentam risco significativo de perfuração e devem ser propostas para cirurgia mesmo que sejam de pequeno diâmetro e estejam rodeadas de estroma viável. As técnicas de reconstrução mais utilizadas são conjuntivais *pedicle grafting*, transposição córneoescleral e transposição corneconjuntival (Sanchez, 2014).

2.10. Oncologia

Em oncologia o linfoma foi o tumor mais comum observado no HMV com a análise de 9 casos (27%), registados em quatro canídeos e cinco felídeos, conforme demonstrado na tabela 14.

Tabela 14: Distribuição da casuística pelas afeções oncológicas observadas (Fip, Fi, e Fr (%))

ONCOLOGIA	Fip		Fi	Fr%	ONCOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos				Canídeos	Felídeos		
Carcinoma das células escamosas	3	0	3	9	Melanoma palpebral	1	0	1	3
Epulide	2	0	2	6	Neoplasia testicular	4	0	4	12
Hemangiossarcoma	2	0	2	6	Neoplasia penis	1	0	1	3
Histiocitoma	3	0	3	9	Osteossarcoma	2	0	2	6
Linfoma	4	5	9	27	Plasmocitoma	1	0	1	3
Massa esplénica	1	0	1	3	Sarcoma de tecidos moles	1	0	1	3
Melanoma oral	1	0	1	3	Tumores mamários	2	0	2	6
TOTAL						28	5	33	100

Por norma, são necessárias muitas decisões em relação aos possíveis tratamentos, pelo que uma grande parte do trabalho da equipa médica do HMV assenta em falar com o tutor sobre a doença do seu animal e as difíceis escolhas que têm que ser tomadas. Os linfomas são um grupo diverso de neoplasias que têm em comum a origem nas células do sistema linforeticular. São um dos grupos de neoplasias mais comuns observadas em cães e normalmente atingem os tecidos linfóides como linfonodos, baço e medula óssea. Ainda assim, pode atingir quase todos os tecidos do corpo, incluindo localizações não linfóides.

A etiologia do linfoma canino é multifatorial. Cães de meia-idade a idosos (6-9 anos) são primariamente afetados e o sexo não é um fator de risco. A linfadenopatia generalizada não dolorosa é a apresentação típica em cães. Em gatos, o linfoma representa a maioria dos tumores hematopoiéticos, em geral, os gatos têm maior risco de contrair linfomas de formas mais diversificadas tanto anatomicamente como histologicamente, e normalmente não respondem a medicação tão bem como os cães. O FeLV era a causa mais comum de tumores hematopoiéticos em gatos antes do aparecimento da vacina. Tal como previsto, junto com esta mudança, chegou uma alteração nos sinais clínicos tradicionais e a frequência relativa dos diversos locais anatómicos. A forma mediastinal do linfoma que aparece em gatos jovens, FeLV - antígenicamente, costumava ser a mais comum. Porém, atualmente, a forma alimentar, em gatos velhos FeLV -, é aquela que apresenta maior expressão. Existem evidências científicas que sugerem que o FIV pode aumentar a incidência de linfoma em gatos, uma vez que parece interferir indiretamente com a

tumorigenese. A avaliação de diagnóstico, independentemente da região anatômica afetada, deve incluir um painel de sangue completo, painel de plaquetas (incluindo soro total ou cálcio ionizado) e um perfil serológico, bioquímico, e em gatos, fazer o teste do FIV e do FeLV. A PAF de medula óssea, ou biópsia está indicado para estadiamento completo do tumor. Ainda assim, pode ser necessário efetuar biópsia de órgãos ou linfonodos de modo a chegar a um diagnóstico definitivo, principalmente em gatos. Sendo o linfoma tipicamente uma doença sistêmica, requer uma abordagem sistêmica como tratamento, nomeadamente quimioterapia (Vail, 2010).

2.11. Ortopedia

Na área da ortopedia as afeções mais comuns foram as fraturas ósseas, mais especificamente a fratura pélvica, conforme dados da tabela 15, com dois casos tanto em pacientes caninos como felinos.

Tabela 15: Distribuição da casuística pelas afeções ortopedicas observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

ORTOPEDIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Displasia da anca	1	0	1	5
Fratura da mandíbula	2	1	3	16
Fratura da tíbia	0	1	1	5
Fratura do fêmur	1	0	1	5
Fratura do úmero	1	0	1	5
Fratura do rádio	3	0	3	16
Fratura pélvica	2	2	4	21
Luxação coxofemoral	0	1	1	5
Ligamentos médios posteriores	1	0	1	5
Luxação do ombro	1	0	1	5
Rotura Ligamentos Cruzados Craneais	2	0	2	11
TOTAL	14	5	19	100

Esta área inclui patologias ósseas, articulares, assim como patologias musculares. No diagnóstico destas patologias, além da anamnese e exame clínico rigoroso, é importante o recurso a radiografias, de forma a confirmar a localização específica e precisa das lesões músculo-esqueléticas. Os acidentes com veículos motorizados são normalmente a causa de lesões no ílio, ísquio e púbis, apesar de qualquer trauma abrupto poder causar fraturas pélvicas (Fossum, 2013).

Tipicamente, o ílio, ísquio, e púbis estão fraturados simultaneamente, resultando na perda da transferência do peso do membro afetado para a coluna, associado a instabilidade e dor. O fragmento caudal está normalmente deslocado medial e cranialmente, comprometendo o canal pélvico. Pode ocorrer rutura de bexiga e/ou uretra concorrentemente à fratura pélvica, especialmente se a bexiga esta cheia no momento do impacto. Além disso a herniação das vísceras abdominais, assim como avulsão de inserções de tendões e separação muscular também podem estar presentes. As funções do nervo isquiático devem ser determinadas antes de se instaurar uma terapêutica. Deste modo, devido às possíveis lesões concomitantes, um exame físico exaustivo é muito importante nestes casos, como referido, e a radiografia torna-se uma ferramenta imprescindível e deve ser feita sob sedação ou anestesia geral em consequência da dor que pode provocar a manipulação do animal (Fossum, 2013).

No HMV era frequente a utilização de medetomidina juntamente com metadona que se pode reverter utilizando atipamezol permanecendo o efeito analgésico da metadona. O tratamento médico consiste na administração de analgésicos para dor pós-traumática. Nestes casos utilizávamos, consoante o paciente, tramadol, metadona ou buprenorfina e por vezes AINES como meloxicam e antibioterapia de largo espectro, sendo amoxicilina com ácido clavulânico uma opção bastante utilizada.

O tratamento conservativo é geralmente apropriado para fraturas isoladas do ísquio e púbis e está indicado para fraturas ilíacas minimamente deslocadas e relativamente estáveis. Pode ser considerado quando os tutores não têm possibilidades de pagar a cirurgia (Fossum, 2013).

A cirurgia está indicada para restaurar o apoio do peso no arco isquiático quando há deslocação e instabilidade moderada a severa. Animais que tenham lesões pélvicas bilaterais beneficiam da cirurgia porque voltarão a caminhar mais rápido e requerem menos cuidados pós-operatórios do que com tratamento conservativo. A cirurgia está também indicada quando há um notável deslocamento das fraturas isquiáticas e aquelas que estão associadas a hérnias de tecidos moles, ou para restabelecer a integridade das pélvis de fêmeas com valor reprodutivo/com intenção de criar no futuro (Fossum, 2013).

2.12. Pneumologia

É necessário ter sempre presente que o sistema respiratório está intimamente correlacionado com o sistema cardiovascular e, os pulmões constituem o sítio de metastização mais reiterado. A afeção mais frequente na área da pneumologia observada no HMV foi a hipertensão pulmonar (HP) compreendendo 44% da casuística e incidiu principalmente na família dos felídeos, com 9 casos, conforme registos na tabela 16.

Tabela 16: Distribuição da casuística pelas afeções respiratórias observadas (Fip, Fi, e Fr (%))

PNEUMOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Broncomalácia	2	0	2	8
Bronquite crónica	1	0	1	4
Bronquite felina	0	2	2	8
Colapso da traqueia	2	0	2	8
Contusão pulmonar	1	0	1	4
Derrame pleural	1	0	1	4
Hipertensão pulmonar	2	9	11	44
Hipoplasia traqueal	1	0	1	4
Pneumotórax	3	1	4	16
TOTAL	13	12	25	100

A HP pode ser primária (idiopática) ou pode ocorrer secundariamente a várias doenças incluindo doenças do coração esquerdo e doenças vasculares obliterativas como dirofilariose e tromboembolismo pulmonar, fibrose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e neoplasia (Kellihan, 2010).

Na medicina veterinária, a causa mais reconhecida de HP é a dirofilariose, ainda assim, a HP foi descrita e associada a uma grande variedade de condições cardiopulmonares congénitas e adquiridas, incluindo pneumonia em cães jovens, doença traqueobrônquica crónica e suspeita de doença pulmonar intersticial (Johnson, 2010).

As alterações no exame físico refletem normalmente a patologia cardiopulmonar. A avaliação laboratorial é dirigida diretamente à identificação da doença subjacente que pode estar associado com HP (Johnson, 2010).

É recomendado um teste rápido de despiste de dirofilariose quando se suspeita de HP. A policitémia pode sugerir hipóxia crónica como fator de risco para HP. A oximetria ou uma análise de gases sanguíneos podem apoiar a hipóxia ou acidose como fatores contribuintes para a HP. Testes de diagnósticos adicionais serão focados na identificação específica da causa da HP. As radiografias de tórax podem mostrar uma variedade de

alterações em HP mas nenhuma é patognomónicas da condição. Um ECG pode revelar um padrão de desvio do eixo-direito se o aumento ventricular for severo, ainda que as alterações detetadas no ECG sejam variáveis. Uma ecocardiografia com doppler pode ser usada como uma previsão não invasiva da pressão da artéria pulmonar quando existe alta velocidade regurgitante do jato através da válvula tricúspide ou pulmonar na ausência de estenose pulmonar. Existem parâmetros subjetivos ecocardiográficos que ajudam na deteção de HP. A artéria pulmonar principal está tipicamente dilatada, e nota-se uma modificação no perfil da velocidade do fluxo sanguíneo através da válvula pulmonar. A fase de desaceleração pode ser rápida ou atrasada com sopro sistólico medial. A dilatação ventricular direita e hipertrofia e aumento atrial direito podem ser encontrados em cães ou gatos diagnosticados com HP, ainda assim a hipertrofia severa ventricular direita não é comum em cães que desenvolvem HP quando já têm mais de 1 ano de idade. O ventrículo esquerdo pode, por vezes, parecer pequeno devido ao fraco enchimento, e o septum interventricular é grosso. A mobilidade paroxística do septo interventricular sugere que a pressão ventricular direita está em sobrecarga (Johnson, 2010).

A terapêutica para a HP não está bem definida na medicina veterinária. O tratamento da condição cardiopulmonar subjacente pode baixar a HP. O sildenafil é um inibidor da fosfodiesterase tipo V (PDE-5) que mimetiza os efeitos dos vasodilatadores derivados do endotélio, aumentando as concentrações de guanosina monofosfato cíclico GMPc nas células do músculo liso vascular, resultando em vasodilatação pulmonar (Johnson, 2010).

Dois estudos retrospectivos avaliaram o uso de sildenafil em cães onde ocorreu naturalmente aumento da pressão pulmonar, ambos descreveram melhorias clínicas e melhoria da qualidade de vida, e apenas um reportou a diminuição a pressão arterial pulmonar (Bach et al., 2006; Kellum & Stepien, 2006).

As doses referidas variam entre 0,5mg a 2,5 mg/kg PO cada 8-24h. A terapia com este fármaco pode resultar em hipotensão sistémica e por isso a monitorização clínica é requerida. Também o tadalafil, um inibidor de longa ação da PDE-5 pode ser utilizado em cães com HP. Em gatos com HP existe pouca informação disponível do uso de inibidores da PDE-5. A pentoxifilina pode reduzir a viscosidade do sangue, promovendo o fluxo capilar sanguíneo e a entrega de óxido nítrico. A teofilina pode ser benéfica para melhorar a função geral cardíaca através dos seus efeitos vasodilatadores pulmonares, em cães e gatos com

doença traqueobrônquica crônica. Os anticoagulantes podem ser úteis no tratamento de cães com HP, reduzindo o risco de trombose *in situ*, oclusão vascular progressiva e doença vascular proliferativa. Pode utilizar-se aspirina em doses baixas 1-3mg/kg oralmente cada 12h. Alternativamente, pode considerar-se a utilização de heparina ou heparina de baixo peso molecular (Johnson, 2010).

É importante fazer-se uma monitorização ecocardiográfica da eficácia da terapia na redução da pressão pulmonar posteriormente a instaurar-se o tratamento. Alguns estudos apresentam conflitos de resultados nos efeitos do sildenafil na pressão da artéria pulmonar (Bach *et al.*, 2006; Kellum & Stepien, 2006).

O prognóstico não é claro. Quando a HP se desenvolve conjuntamente com uma doença cardiopulmonar resulta num pior prognóstico. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca do lado direito associada a HP necessitará considerações terapêuticas adicionais (Johnson, 2010).

2.13. Teriogenologia e Neonatologia

Na tabela 17 está representada a distribuição da casuística pelas afeções e casos nas áreas da teriogenologia e neonatologia, sendo que a piómetra foi, sem dúvida, a patologia mais observada, contabilizando treze casos em cadelas e apenas um numa gata (Sphynx com um ano de idade).

Tabela 17: Distribuição da casuística pelas afeções e casos das áreas da teriogenologia e neonatologia observadas (Fip, Fi e Fr(%))

TERIOGENOLOGIA E NEONATOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Cuidados neonatais	1	1	2	10
Diagnóstico de gestação	2	0	2	10
Distócia	1	0	1	5
Endometrite	1	0	1	5
Piómetra	13	1	14	70
TOTAL	18	2	20	100

A piómetra é uma doença do diestro, sendo um processo crónico com manifestações agudas em fêmeas adultas não castradas. É caracterizada por infeção uterina bacteriana com acumulação de pus. A hiperplasia endometrial quística (HEQ) é causada pela exposição repetida do endométrio à progesterona (P4) durante a fase lútea do ciclo éstrico (Mateus & Eilts, 2010).

Durante a fase lútea do ciclo éstrico a progesterona suprime a resposta leucocitária a estímulos infecciosos no útero, diminui a contração miometrial e estimula o desenvolvimento das glândulas do endométrio e a sua atividade. Durante o diestro, o útero não grávido proporciona um meio ácido com secreções das glândulas do endométrio que é um meio de crescimento para bactérias, estas normalmente chegam ao útero via ascensão da porção distal do trato genitourinário, ou menos comumente via hematogénica. A falha em eliminar estes agentes bacterianos transitórios do útero depois do estro resulta em piómetra. A *E.coli* é o agente mais regularmente isolado de cadelas e gatas com piómetra (Davidson, 2014). Um estudo recente sugere que a HEQ e piómetra devem ser tratadas como entidades separadas baseadas nos sinais clínicos e diferenças morfológicas, além disso podem desenvolver-se independentemente. Isto é evidente uma vez que todas as cadelas com a idade desenvolvem HEQ, enquanto somente algumas desenvolvem piómetra (Mateus & Eilts, 2010). Por volta dos 9 anos de idade 2/3 das fêmeas apresentam HEQ detetável (Kustritz, 2010). A piómetra pode igualmente desenvolver-se em fêmeas jovens sem evidência clínica ou patológica de HEQ (Mateus & Eilts, 2010). A descarga vulvar é evidente se a cérvix estiver aberta, sendo que as características da descarga dependem do tipo de bactérias, podendo ser mucopurulenta ou purulenta (mais associado a *Streptococcus spp.*) ou sanguinopurulenta (mais associado a *E.coli*), de cor branca a vermelha acastanhada e mau odor. Numa fêmea com piómetra fechada, o sinal clínico típico é a distensão abdominal. O aparecimento dos sinais pode ser de forma aguda ou gradual, sendo mais severos se a cérvix estiver fechada. Os sinais clínicos mais comuns associados com piómetra são letargia e anorexia, polidipsia, poliúria, dor abdominal, vômitos, diarreia e desidratação. Outros sinais menos frequentes, mas mais severos são febre, hipotermia, cor das membranas mucosas alteradas, taquicárdia e taquipneia, normalmente associados a síndrome de resposta inflamatória sistémica (Mateus & Eilts, 2010). Como achados laboratoriais classicamente encontram-se leucocitose, caracterizada por neutrofilia com desvio a esquerda e monocitose, neutropénia pode estar presente em animais com endotoxémia. Hipoalbuminémia e hiperproteinémia são achados frequentes, refletindo a perda renal de albumina e um aumento de produção das gamaglobulinas causadas pelo estímulo antigénico crónico presente no processo da doença (Mateus & Eilts, 2010). O diagnóstico de piómetra requer a demonstração de fluido excessivo no útero e ainda da descarga vulvar (piómetra aberta) ou

resposta sistêmica indicativa de infecção (piómetra fechada). Pode observar-se uma dilatação abdominal à palpação a qual deve ser verificada ecograficamente (Kustritz, 2010).

O tratamento de escolha para a piómetra, depois da estabilização com fluidos intravenosos (lactato de ringer) e antimicrobianos de largo espectro, é a ovariectomia, uma opção indesejável para gatas ou cadelas de reprodução. Pode-se aplicar o tratamento médico que consiste igualmente em antibioterapia, lavagens uterinas e pondera-se a utilização de prostaglandinas no caso de se tratar de uma piómetra aberta, identificando clinicamente a descarga vulvar, e de se tratar de fêmeas jovens, de valor reprodutivo, que se encontram estáveis (Davidson, 2014). Caso se trate de um caso de HEQ, a única opção é a cirurgia, uma vez que a situação não é reversível, e nenhuma terapêutica médica pode restaurar a função reprodutiva do animal (Kustritz, 2010).

2.14. Toxicologia

Dos oito casos, cinco foram em canídeos e três foram em felídeos. A intoxicação mais frequente foi por muscarínicos em canídeos (25%) e em felídeos foi a intoxicação por permetrinas, conforme evidente na tabela 18.

Tabela 18: Distribuição da casuística pelas afeições toxicológicas observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

TOXICOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Etilenoglicol	0	1	1	13
Muscarínicos	2	0	2	25
Permetrina	1	2	3	38
Rodenticidas	2	0	2	25
TOTAL	5	3	8	100

As piretrinas e os seus derivados sintéticos, os piretroides usam-se como inseticidas e ectoparasiticidas. Comercializam-se sob a forma de pipetas, coleiras, spray e champôs. As piretrinas tipo 1 são a Permetrina e Premetrina. As do tipo 2 possuem um grupo ciano, que ao inibir o sistema GABA (*Gamma-AminoButyric Acid*) possui uma toxicidade maior. Neste último grupo incluem-se a Deltametrina, Cipermetrina e o Fenvaleratot. A dose tóxica em cães é 100-2000 mg/kg. Em gatos a dose tóxica da Permetrina é de 100mg/kg. A intoxicação produz-se por absorção através da pele, por lamber o pelo ou ingestão acidental (Daza & Ayuso, 2004).

Os gatos são os animais que mais comumente se apresentam ao veterinário como resultado de exposição a altas concentrações de permetrinas em formulação *spot-on*

concebidas para cães. Dentro das 12-18h após a aplicação ou exposição acidental, os gatos afetados exibirão hiperestesia, tremores generalizados, hipertermia, convulsões e possível morte. O prognóstico para recuperação completa é, no entanto, excelente com os cuidados apropriados. As convulsões devem ser controladas com diazepam/midazolam, barbitúricos (fenobarbital/tiopental sódico), anestésicos inalatórios ou propofol intermitente (não aconselhável em gatos). Os tremores devem ser controlados com injeção endovenosa lenta de metocarbamol na dose de 55-220 mg/kg.

Quando se controlam as convulsões e os tremores, deve-se proceder à descontaminação com um banho tépido com detergente líquido da loiça. A termorregulação é crítica. A hipertermia pode surgir com a continuação dos tremores e convulsões e a vida pode ficar em risco devido a coagulação intravascular disseminada. A hipotermia pode aparecer a seguir ao banho e pode manter ou prolongar a toxicose. Os cuidados de suporte com fluidos endovenosos podem ajudar a proteger os rins dos efeitos dos danos mioglobulinúricos (Mensching, 2012; Volmer, 2011).

No caso de a intoxicação ser por ingestão (mais comum em cães), os sinais clínicos aparecem entre uma a três horas após a ingestão, e caracteriza-se por um quadro neurológico com tremores, hipersalivação, ataxia, desorientação, convulsões, vocalizações, bradicardia, dispneia, vômitos, diarreia, hipotermia ou hipertermia. Na análise de sangue é frequente encontrarmos azotémia, hipoproteinémia, hipercalemia, aumento das transaminases, hematúria, proteinúria, cetonúria e bilirrubinúria. Neste caso, os tremores e convulsões controlam-se da mesma forma que nos gatos e também se devem controlar antes de se proceder à descontaminação.

A descontaminação passa por lavagens gástricas e administração PO de carvão ativado cada 6h durante 24h. Apenas se o animal é assintomático e ingeriu grandes quantidades de permetrinas em forma sólida (coleiras, granulado) se pode induzir a emese recorrendo a fármacos como apomorfina (cães) e dexmedetomidina (gatos) devido ao risco de pneumonia por aspiração. Pela mesma razão, a animais que exibam sintomatologia neurológica severa não deve ser administrado carvão ativado. Devem-se tomar medidas externas de aporte de calor ou frio de modo a regular a temperatura corporal. Os pacientes que experienciem reações de parestesia local podem responder ao óleo de vitamina E aplicado diretamente no local de aplicação do produto assim como gelo até que a sensação de desconforto termine (Daza & Ayuso, 2004; Hovda *et al.*, 2016).

2.15. Traumatologia

Esta área médica da traumatologia, permitiu acompanhar 30 casos (Fr de 63%), conforme tabela 19, sendo a família dos canídeos a mais frequentemente observada. A afecção mais comum envolveu o tratamento de 17 lacerações, feridas traumáticas e politraumatizados, em consequência de acidentes ou lutas, causa mais comum na espécie canina, e 2 afecções idênticas na família dos felídeos, mas resultado de queda de varandas ou janelas em edifícios altos. A gestão de fraturas pode ser uma grande preocupação clínica uma vez que, com alguma regularidade, tecidos não relacionados ficam danificados. Por isso mesmo, todo o paciente tem de ser devidamente avaliado, e a preocupação com uma fratura óbvia não pode desconsiderar a avaliação de outras possíveis lesões. No entanto, esta gestão requer priorização na ponderação do tratamento, baseada na importância clínica. A resolução definitiva da fratura pode ter que ser retardada em alguns pacientes. Esta situação requer da parte do clínico uma decisão no sentido de acautelar a deslocação do paciente de forma a não causar mais traumatismos ou agravar o existente, assim como transmitir conselhos de primeiros socorros que possam salvar a vida do animal (manutenção do fluxo de ar, controlo da hemorragia) e cuidados de saúde gerais (métodos para movimentação/transporte, proteção/estabilização temporária das regiões lesionadas).

Tabela 19: Distribuição da casuística pelas afecções traumáticas observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

TRAUMATOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Hérnia abdominal externa	1	0	1	3
Hérnia perianal	1	0	1	3
Hérnia umbilical	1	0	1	3
Lacerações/ feridas traumáticas/ politraumatizados	17	2	19	63
Otohematoma	2	1	3	10
Perfuração torácica	1	0	1	3
Perfuração abdominal	1	0	1	3
Traumatismo crânio-encefálico	2	1	3	10
TOTAL	26	4	30	100

Quando o paciente chega ao hospital deve realizar-se um rápido, mas minucioso exame de estado geral e tentar perceber os detalhes da ocorrência ou história clínica o melhor possível. A prioridade é dada às lesões que ponham em risco a vida do paciente. Os primeiros minutos após a chegada ao hospital são fundamentais para a sobrevivência do paciente traumatizado. Logo que o "ABCDE" da medicina de urgência tenha sido efetuado (vias aéreas, respiração, circulação, incapacidade, exposição) promovem-se exames mais

detalhados de modo a prosseguir a avaliação, para isto recorre-se normalmente à administração de analgésicos (Abercromby, 2016).

No HMV seguia-se um protocolo facilmente memorizável e compreensivo (baseado no sistema/órgão ou baseado na região) que assegurasse a avaliação de todos os sistemas, não esquecendo o sistema muscular, vascular e neurológico.

Referia o Dr. Ernest que o exame completo requer uma variedade de técnicas e equipamento, mas nas etapas iniciais, a experiência e um senso bem treinado podem ser mais valiosos que sistemas de monitorização caros ou equipamentos de diagnóstico. A observação e a repetição regular de avaliações são fundamentais.

O equipamento essencial inclui estetoscópio, lanterna, martelo de percussão, cateteres e seringas (para deteção de fluido livre ou ar no tórax ou abdómen). Radiografias de alta qualidade em pelo menos dois planos ortogonais são fundamentais para confirmar e avaliar a extensão das fraturas. Estas devem incluir as articulações adjacentes e, se possível, obter imagens do membro contra lateral. As radiografias proporcionam informação essencial para a elaboração dos planos de tratamento primários e secundários, assim como para a emissão de um prognóstico e de uma estimativa de custos da cirurgia.

Nos casos de animais politraumatizados, é, normalmente, necessária a anestesia geral para a realização das radiografias de modo a não causar dor desnecessária ou dano tissular adicional. A ecografia abdominal pode ser utilizada de modo a definir a integridade da bexiga e a presença de líquido livre do abdómen, sendo um método rápido e não invasivo. A TAC, quando disponível, fornece informação adicional tridimensional, especialmente importante na avaliação de fraturas craneo-maxilo-faciais, de coluna vertebral e pélvicas, ajudando a delinear o plano de reconstrução (Abercromby, 2016).

2.16. Urologia

Em urologia, o maior número de casos verificou-se em canídeos (n=30). No entanto, a afeção clínica mais reiterada foi a doença do trato urinário inferior felino (*feline low urinary tract disease* – FLUTD), totalizando 17 felídeos, que representam 30% da casuística. A insuficiência ou doença renal crónica (DRC) foi a segunda afeção clínica com mais expressão, com 15 casos (27%), dos quais 10 eram cães e os restantes gatos conforme os dados patentes na tabela 20.

Tabela 20: Distribuição da casuística pelas afeções urinárias observadas (Fip, Fi, e Fr (%))

UROLOGIA	Fip		Fi	Fr%	UROLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos				Canídeos	Felídeos		
Abcesso prostático	2	0	2	4	Nefrolitíase	1	1	2	4
FLUTD	0	17	17	30	Obstrução vesical	1	0	1	2
Hematúria	1	0	1	2	Obstrução uretral	1	2	3	5
Hidronefrose	0	1	1	2	Quisto paraprostático	1	0	1	2
Hiperplasia prostática	4	0	4	7	Rins poliquísticos	1	0	1	2
Insuficiência renal aguda	1	0	1	2	Ureter ectópico	1	0	1	2
Insuficiência renal crónica	10	5	15	27	Urolitíase uretral	1	0	1	2
Necrose de pénis	1	0	1	2	Urolitíase vesical	4	0	4	7
TOTAL						30	26	56	100

Os termos de feline urological syndrome (FUS) e FLUTD foram criados para descrever gatos com sinais de desconforto e sinais irritativos do trato urinário inferior. Há alguma vantagem no uso destes termos uma vez que não especifica que o processo advém da bexiga, uretra ou ambos. Já o termo cistite idiopática foca a sua atenção no comportamento anormal nulo, depois da exclusão de outras patologias, como urolitíase, infecção urinária bacteriana, alterações anatómicas e neoplasia. A cistite idiopática pode ser aguda ou crónica. A cistite intersticial é uma patologia crónica associada com a persistência, ou recorrência frequente dos sinais clínicos sem uma causa óbvia.

Estudos da passada década indicam que a cistite idiopática em gatos é o resultado das interações complexas entre bexiga, sistema nervoso, glândulas adrenais, práticas de criação, e o ambiente em que cada gato vive. A cistite idiopática não é apenas uma alteração na bexiga. Além disso, gatos que vivem *indoor* e com *stress* têm sido associados a outras patologias comuns dos gatos, incluindo problemas comportamentais, diabetes, doença periodontal, hipertiroidismo, obesidade, ansiedade por separação e urolitíase (Buffington & Chew, 2007). Ainda, gatos com acesso *outdoor* podem ser afetados, especialmente se vivem em áreas com densas populações de gatos. Tipicamente os gatos afetados têm entre 1-10 anos com o seu pico entre os 2-6 anos. Como fatores de risco encontram-se vida estritamente *indoor*, alimentação à base de ração seca, viver numa casa com muitos gatos, obesidade e sedentarismo. A doença afeta machos e fêmeas igualmente, ainda que animais castrados tenham um risco aumentado comparado com animais inteiros (Buffington & Chew, 2007).

Os sinais de cistite idiopática são normalmente poliúria, periúria, estrangúria, hematúria e micção dolorosa. A micção inapropriada ou periúria (micção pela casa, fora da caixa) é o sinal clínico mais reportado pelos tutores. A história clínica adquire especial importância. Deve fazer-se perguntas relativas à localização da micção, localização das

fezes, número e tipo de latrinas, substrato utilizado nas latrinas, o tipo de limpeza e os mecanismos utilizados são importantes para identificar o fator de risco para a periúria. Como a cistite idiopática felina é um diagnóstico de exclusão, os testes diagnósticos devem ser orientados de modo a descartar, em gatos com menos de 10 anos, urolitíase, anomalias estruturais (como diverticulum ou estenose uretral), alterações comportamentais, e, mais raramente, infecção urinária e neoplasia da bexiga ou da uretera. Em gatos com mais de 10 anos espera-se que apenas 5% sejam idiopáticos, e mais de 50% têm infecção urinária bacteriana associada ou não a urolitíase. A maioria destes gatos terá doença renal e urina muito concentrada (Buffington & Chew, 2007).

Como meios complementares de diagnóstico utiliza-se a radiografia abdominal que inclui todo o trato urinário e permite descartar cálculos radiopacos. Uma uretrocistografia/cistograma/uretrograma de contraste/retrógrada permite identificar cálculos radiolucentes, assim como massas, coágulos sanguíneos e estenoses. Também a ecografia deve ser utilizada em gatos com episódios recorrentes, uma vez que permite a visualização das alterações da bexiga, como coágulos, pólipos, neoplasia e cálculos não radiopacos como os de cistina e urato de amônio.

Uma urianálise completa deve ser feita a todos os gatos que se apresentem com FLUTD, sabendo que, em animais com cistite idiopática há alterações não específicas como hematúria, cristalúria e pequenas quantidades de piúria. A urocultura deve pedir-se, tendo em conta a idade e história clínica do paciente. Dois terços dos gatos com FLUTD têm cistite idiopática, e aparentemente, aproximadamente 85% dos gatos com cistite idiopática resolvem os sinais clínicos em 2-3 dias sem tratamento (Westropp, 2011). Aproximadamente 50% dos gatos com cistite idiopática terá recorrência dos sinais dentro de 1 ano, segundo estudos. (Buffington & Chew, 2007)

No HMV, a terapêutica médica instituída, nestes casos, era a administração profilática de antimicrobiano de amplo espectro, amoxicilina com ácido clavulânico SC (Synulox), apesar de raramente estar indicado a utilização de antibioterapia em casos de FLUTD. Para a analgesia utilizava-se buprenorfina (Buprex) EV e, para combater a inflamação, anti-inflamatórios não esteroides como meloxicam SC (Metacam). Além disso, utilizava-se como antiespasmódico uretral, prazosin (Minipress). Além da terapia médica é importante instruir o tutor acerca da doença. A terapia MEMO (multimodal environmental modifications) pode ser utilizada na esperança de reduzir o *stress* e diminuir a severidade

dos episódios, aumentando o intervalo de tempo entre episódios de cistite idiopática. Sugere-se ainda o aumento do consumo de água, sendo que uma maneira de o conseguir é fornecer alimento húmido enlatada ao animal, o qual deve ser formulada especialmente para cistite idiopática e/ou disponibilizar fontes de água fresca. O uso de feromonas (FeliwayR) era altamente recomendado no HMV como meio de combater a ansiedade. (Westropp, 2011).

2.17. Cirurgia

A área cirúrgica exige do médico veterinário o domínio de diferentes técnicas cirúrgicas, para tornar possível a tomada de decisões frente às diferentes situações apresentadas. Neste sentido, foi possível assistir a discussões entre a equipa sobre conceitos fundamentais para o esclarecimento de situações e seguimento de protocolos importantes a implementar, desde a entrada do animal no hospital, a sua preparação para a cirurgia e os cuidados pós-operatórios. A preparação das instalações, do local cirúrgico, da equipa e material é conseguida através de técnicas assépticas, que se definem como um conjunto de métodos e práticas que previnem a contaminação cruzada na cirurgia. Antes de uma intervenção cirúrgica é importante fazer a história clínica, seguida de um exame físico e análises gerais para identificar alterações que podem afetar o desenvolvimento cirúrgico e o prognóstico. Na tabela 21, estão identificados os casos com maior representatividade face à totalidade da amostra.

Tabela 21: Distribuição da casuística pelas áreas cirúrgicas observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

ÁREA CIRÚRGICA	Fip		Fi	Fr
	Canídeos	Felídeos		
Cirurgia de tecidos moles	91	24	115	72
Cirurgia ortopédica	9	0	9	5
Outros procedimentos cirúrgicos	30	6	36	23
TOTAL	130	30	160	100

No HMV, efetuam-se todo o tipo de cirurgias, sendo que as que ocorreram com maior frequência foram as Orquiectomias com 10% e OVH com 12%, relativamente à totalidade das cirurgias efetuadas. Estas cirurgias são consideradas de extrema importância quer face à prevenção de doenças hereditárias quer ao controlo da população e dos problemas a ela agregados. No decorrer do estágio, realizaram-se também, com frequência, Enterotomias (9%) e Nodulectomias (7%) e todas as outras elencadas na tabela 22.

Tabela 22: Distribuição da casuística cirurgia de tecidos moles observadas (Fip, Fi, e Fr %).

CIRÚRGIA DE TECIDOS MOLES	Fip		Fi	Fr	CIRÚRGIA DE TECIDOS MOLES	Fip		Fi	Fr
	Canídeos	Felídeos				Canídeos	Felídeos		
Anastomose intestinal	1	1	2	2	Esvaziamento de abcesso e colocação de dreno	4	1	5	4
Biópsia de baco	1	0	1	1	Gastropexia	1	0	1	1
Biópsia de fígado	1	0	1	1	Gastrotomia	2	0	2	2
Biópsia de intestino	1	0	1	1	Gastroenterostomia	2	0	2	2
Biópsia de linfonodos	3	0	3	3	Hemiorrafia umbilical	1	0	1	1
Biópsia de rins	2	1	3	3	Laparotomia exploratória	3	0	3	3
Biópsia de vulvo	1	0	1	1	Mastectomia	3	1	4	3
Cesariana	1	0	1	1	Nefrectomia	0	2	2	2
Cistotomia	5	0	5	4	Nefrotomia	1	0	1	1
Cistotomia + uretrotomia	2	0	2	2	Nodulesctomia	8	0	8	7
Correção de entropión	3	0	3	3	Orquiectomia	5	7	12	10
Correção de otomematoma	1	1	2	2	OVH	9	5	14	12
Correção de fístula bucal	1	0	1	1	Recessão pólipa rectal	1	0	1	1
Enterotomia	9	1	10	9	Recessão tumor palpebral	2	0	2	2
Enucleação	1	0	1	1	Recolocação da terceira palpebral	1	0	1	1
Esofagostomia	1	2	3	3	Reconstrução cutânea	2	0	2	2
Esplenectomia	5	1	6	5	Sutura de feridas	4	0	4	3
					Uretrostomia	3	1	4	3
TOTAL						91	24	115	100

A cirurgia ortopédica é também uma área extremamente abrangente, comportando desde a simples fratura ou luxação até cirurgias mais complexas, sendo que a que mereceu maior representatividade com cerca de 33 % da totalidade foi a rotura de ligamentos cruzados craneal (RLCC) - técnica extracapsular, conforme espelhado na tabela 23.

Tabela 23: Distribuição da casuística pelas cirurgias ortopédicas observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

CIRÚRGIA ORTOPÉDICA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Amputação de membro torácico	1	0	1	11
Amputação digital	1	0	1	11
Osteossíntese de fémur	1	0	1	11
Osteossíntese de mandíbula	1	0	1	11
Osteossíntese pélvica	1	0	1	11
Osteossíntese de rádio e de ulna	1	0	1	11
Técnica extracapsular de correção de RLCC	3	0	3	34
TOTAL	9	0	9	100

Tal como evidenciado na tabela 24, a destartarização foi outro dos procedimentos cirúrgicos que mereceu maior representatividade (64% da totalidade), seguida da cirurgia às cataratas (11%). A principal causa do aparecimento do tártaro é a má higienização oral, motivada pelo alimento que fica preso nos dentes dos animais, atraindo bactérias, sendo estas que formam as chamadas placas bacterianas, que por calificação originam o tártaro. O tártaro afeta cães e gatos de qualquer raça e idade, havendo animais jovens que apresentam altos índices de formação de placa bacteriana, a qual, naturalmente, se agrava com o avanço da idade e as inerentes dificuldades de mastigação.

Todavia, é importante ter noção que a gengivite e o tártaro podem, ainda, levar à destruição do osso ao redor das raízes dos dentes afetados, levando a que estes fiquem móveis e caíam, pelo que para evitar os problemas, há que remover periodicamente a placa, prevenindo a gengivite e promovendo a boa saúde oral do animal.

Tabela 24: Distribuição da casuística pelas restantes cirurgias observadas (Fip, Fi, e Fr (%)).

OUTROS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Cataratas	4	0	4	11
Colocação de dreno torácico	1	0	1	3
Desbridamento úlceras da córnea diamon burr	2	1	3	8
Destartarização	18	5	23	64
Endoscopia nasal para retirar corpo estranho	1	0	1	3
Lavagem/avaliação auricular	2	0	2	6
Rânula salivar	1	0	1	3
Recessão de pólipos por endoscopia auricular	1	0	1	3
TOTAL	30	6	36	100

2.18. Exames complementares de diagnóstico

A Imagiologia é uma área que abrange todos os meios e técnicas que permite a aquisição de imagens detalhadas na grande maioria do interior do corpo do animal, que, como meios complementares de diagnóstico podem ser decisivos para as decisões clínicas a tomar, sendo que a ecografia abdominal foi a técnica de imagem que maior representatividade (54%) teve na totalidade dos exames efetuados, conforme leitura da tabela 25.

Tabela 25: Distribuição da casuística pelos exames complementares de diagnóstico imagiológicos acompanhados (Fip, Fi e Fr (%)).

IMAGIOLOGIA	Fip		Fi	Fr%
	Canídeos	Felídeos		
Ecocardiografia	15	0	15	8
Ecografia abdominal	99	4	103	54
Ecografia torácica	1	0	1	1
Endoscopia auricular	2	0	2	1
Endoscopia gastro-intestinal	2	0	2	1
Radiografia abdominal	25	1	26	14
Radiografia de aparelho apendicular	15	1	16	8
Radiografia da coluna vertebral	3	1	4	2
Radiografia de toráx	19	1	20	10
Urografia excretora	3	0	3	2
TOTAL	184	8	192	100

A tabela 26, mostra os exames complementares de diagnóstico, não imagiológicos, efetuados durante o estágio, sendo que foram as análises sanguíneas, os procedimentos laboratoriais que se efetuaram em maior número (277) – 69%, seguido da citologia de massas e lesões.

Tabela 26: Distribuição da casuística pelos exames complementares de diagnóstico acompanhados, excetuando os imagiológicos (Fi e Fr (%))

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	Fi	Fr%	EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	Fi	Fr%
Análises sanguíneas	277	69	Gota fresca – pesquisa de microfilárias	1	0
Citologia articular	3	1	Provas de coagulação	2	1
Citologia auricular	8	2	Raspagem cutânea	2	1
Citologia de massas e lesões	28	7	Técnica da fita-cola	2	1
Citologia de medula óssea	4	1	Teste da fluoresceína	14	3
Coprologia	3	1	Teste de estimulação com ACTH	2	1
Cultivo de urina	5	1	Teste lacrimal de Schirmer	1	0
Curva de glucose	10	2	Tipificação grupo sanguíneo	1	0
Eletrocardiograma	2	1	Tricograma	2	1
Esfregaço de sangue	6	1	TSA	2	1
Estudo de efusão	5	1	Urianálise tipo II	18	4
Flutuação fecal – pesquisa de parasitas	5	1			
TOTAL				403	100

2.19. Exóticos

Como se pode constatar pela análise da tabela 27, a espécie que mais ocorreu às consultas de animais exóticos foi o coelho com 16 indivíduos, todos eles pertencentes a tutores privados, representando 25% dos casos. No entanto, as aves no seu conjunto representam 49% da casuística, uma vez que o hospital recebia animais selvagens resgatados pelo Cuerpo de Agentes Rurales (Guarda florestal catalã). A função do HMV era estabilizá-los e recuperá-los para poderem fazer a viagem para um centro de recuperação protocolarizado que aceitasse a sua espécie e posteriormente lhe prestasse os cuidados mais adequados, de modo, em alguns casos, a serem devolvidos à vida selvagem ou se o seu estado não o permitisse, viverem em cativeiro, contribuindo para a preservação da espécie, ou simplesmente passar o resto dos seus dias num meio ambiente semelhante ao seu habitat natural.

Tabela 27: Distribuição de casuística de animais exóticos pelas várias afeções (Fip, Fi e Fr %)

ANIMAIS EXÓTICOS	Calculos Renais	Desparasitação	Dermatofitose	Diarreia	Ileo paralítico	Nutrição Inadequada	Recuperação	Sobrecrescimento de incisivos	Vacinação	F i	F r %
Andorinhão-preto							4			4	6
Açor							6			6	10
Agapornis							1			1	2
Águia-real							2			2	3
Águia-de-asa-redonda							5			5	8
Águia-pesqueira							1			1	2
Peneireiro-comum							2			2	3
Coelho	1	4	1		4	1		2	3	16	25
Coruja das torres							3			3	5
Búfo-real							1			1	2
Falcão							2			2	3
Furão		2							2	4	6
Garça Boeira							2			2	3
Garça Real							2			2	3
Morcego							2			2	3
Ouriço							3			3	5
Porco da Índia				3	1					4	6
Tartaruga						3				3	5
TOTAL	1	6	1	3	5	4	36	2	5	63	100

	Fi	Fr %
aves	31	49
mamíferos	29	46
repteis	3	5
	63	100

2ª PARTE - DERMATITE ATÓPICA

1. INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade, como é descrita classicamente, envolve a sensibilização imunológica de um indivíduo (homem ou animal) pela exposição repetida ao antigénio causador (alergénio) ao longo do tempo. Isto é, um indivíduo sensibilizado pode, na consequência da exposição ao alergénio, reagir imunologicamente de uma maneira inapropriada ou exagerada, levando a patologia tecidual e alterações clínicas de hipersensibilidade ou RCAA (Reação cutânea adversa aos alimentos). Os alergénios envolvidos são muitas vezes substâncias ambientais ubiqüitárias, a que só indivíduos geneticamente suscetíveis reagirão (Halliwell, 2014).

A terminologia *standart* de dermatite atópica, originalmente proposta, em 2001, pelo American College of Veterinary Dermatology Task Force on Canine Atopic Dermatitis, tem sofrido atualizações ao longo do tempo, sendo presentemente, definida como uma doença alérgica inflamatória e pruriginosa da pele, que apresenta predisposição genética, com sinais clínicos caraterísticos, mais comumente associados com anticorpos IgE, produzidos em resposta a alergénios ambientais.

Atopia é um termo que indica a existência de uma predisposição genética para o desenvolvimento de alergia, mediada por IgE contra os alergénios do ambiente, e ao longo da história tem assimilado um significado original e literal de “doença estranha” o que espelha a falta de compreensão do processo da doença, servindo inclusive de adjetivo como indicador de doença de vários sistemas de órgãos, como por exemplo, rinite atópica, asma atópica ou dermatite atópica. A doença atópica abrange qualquer manifestação clínica de atopia, por exemplo no cão, a dermatite atópica é a forma mais frequentemente diagnosticada de doença atópica.

A "dermatite do tipo atópico" é uma doença inflamatória e pruriginosa com sinais clínicos idênticos aos constatados na dermatite atópica, mas a resposta das IgEs aos alergénios ambientais ou outros alergénios, não pode ser documentada no soro ou por métodos intradérmicos. De um ponto de vista prático, este termo descreve cães que apresentam todos os critérios clínicos verificados na dermatite atópica, mas que são negativos em todos os testes de alergia (Day, 2014)

A dermatite atópica não complicada manifesta-se por prurido, que origina eritema, alopecia auto infligida e escoriações em localizações prediletas.

A dermatite atópica crónica resulta em hiperpigmentação e liquenefação da pele. Podem estar presentes sinais clínicos de infeção bacteriana secundária, como pápulas, pústulas, colaretes epidérmicos e crostas (Jackson & Mueller, 2015).

Os sinais clínicos da doença são normalmente detetados em cães entre os 6 meses e os 4 anos de idade, embora ocasionalmente sejam afetados animais mais novos e mais velhos. Uma forte predileção racial, e ensaios reprodutivos sugerem que a dermatite atópica canina é uma doença genética (Jackson & Mueller, 2015)

Segundo a classificação de Gell-Combs, a DAC é uma hipersensibilidade tipo I pois envolve tecido inflamatório mediado pela desgranulação dos mastócitos subsequente da ligação cruzada à superfície da membrana pelas moléculas de imunoglobulina (Ig) E pelo alergénio (Halliwell, 2014)

2. ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PELE

A pele é o maior e mais visível órgão do corpo e constitui a barreira anatómica e fisiológica entre o animal e o ambiente. A função mais importante da pele é a de barreira efetiva contra a perda de água, eletrólitos e macromoléculas, criando assim um ambiente interno para todos os órgãos. Protege ainda contra agentes químicos, físicos e microbiológicos, formando uma barreira protetora do ambiente interno contra agentes externos.

A pele apresenta também um papel fundamental na termorregulação do corpo através do pelo, da regulação do aporte sanguíneo cutâneo e da função das glândulas sudoríparas (Miller *et al.*, 2013). A pele é um órgão sensorial primário para toque, pressão, dor, prurido, calor e frio e apresenta propriedades antifúngicas e antibacterianas conferidas por lípidos, ácidos orgânicos, lisozima e péptidos antimicrobianos. Os queratinócitos, células de Langerhans e linfócitos, conjuntamente, conferem capacidade de imuno-vigilância à pele para proteger contra o desenvolvimento de neoplasias e infeções persistentes (Miller *et al.*, 2013).

A camada externa da pele, ou epiderme é composta por múltiplas camadas de células definidas pela posição, forma, polaridade, morfologia e estado de diferenciação dos queratinócitos. Existem quatro tipos diferentes de células na epiderme: Queratinócitos (≈85% das células epidérmicas), melanócitos (≈5%), células de Langerhans (3% a 8%), e

células de Merkel ($\approx 2\%$). As camadas que constituem a epiderme, do interior para o exterior são as seguintes: camada basal, espinhosa, granular, lúcida e córnea.

A camada basal é constituída por uma única fila de células colunares a cuboide apoiadas sobre a base da zona membranácea que separa a epiderme da derme. A maioria dessas células são queratinócitos que estão em constante proliferação e empurram as células de reposição que se encontram por cima. As células filhas movem-se para as membranas externas da epiderme e por último morrem como células queratinizadas.

Existe uma heterogeneidade morfológica e funcional nos queratinócitos basais, algumas populações servem primariamente de âncora à epiderme, enquanto outras exercem funções proliferativas e reparadoras (células mãe). Esta zona é importante porque mantém a epiderme fixada à derme, mantém uma epiderme funcional e proliferativa, mantém a arquitetura tissular, funciona como barreira, e regula o transporte nutricional entre o epitélio e o tecido conjuntivo.

A camada espinhosa é composta por células filhas da camada basal. As células são levemente basófilas a eosinófilas, nucleadas e poliédricas a achatadas cuboide quanto à forma. Os queratinócitos da camada espinhosa parecem estar conectados por pontes intercelulares, que são mais proeminentes na pele sem pelo. A adesão dos queratinócitos é mediada por quatro tipos principais de estruturas comunicativas ou adesivas: desmossomas, hemidesmossomas, junções aderentes e adesões focais.

As células da camada granular são achatadas e basófilas, e contêm um núcleo atrofiado, com grandes grânulos de queratohialina profundamente basófilos no seu citoplasma. Estes grânulos são sintetizados na camada granular e na realidade não são verdadeiramente grânulos, uma vez que não apresentam membrana pelo que é mais correto descrevê-los como agregados insolúveis.

A camada lúcida é uma camada de células mortas totalmente queratinizada, compacta e fina. A camada é anuclear, homogénica, e parece hialina e contém gotículas refrativas de uma substância semifluida chamada eleidin. A camada lúcida está melhor desenvolvida na planta do pé e menos no plano nasal e parece não existir noutras áreas de pele normal.

A camada córnea é a camada externa onde termina a diferenciação de queratinócitos que se perdem continuamente. É uma zona de multicamadas de queratinócitos suspensos numa matrix extracelular lipídica. Esta camada, que consiste em células

eosinofílicas anucleares, é mais grossa em pele glabra ou com pouco pelo. A sua descamação gradual é constante.

O queratinócito diferenciado terminal tem uma estrutura altamente especializada que se forma por baixo da membrana plasmática, o envelope cornificado. Este, sendo impermeável, confere suporte estrutural à célula e resistência contra a invasão de microrganismos e agentes ambientais prejudiciais, além de proteger contra lípidos intracelulares. A camada córnea contém material antigénico ou superantigénico que é libertado quando há uma ferida ou doença, sendo sequestrado pelo sistema imunitário induzindo a ativação dos linfócitos T. Esta ativação pode ter um papel importante numa série de patologias cutâneas. Os lípidos jogam um papel importante na diferenciação, estrutura, e função da epiderme. A composição lipídica da epiderme muda dramaticamente durante a queratinização.

Os melanócitos, são o segundo tipo de células encontradas na camada basal da epiderme, e são também encontrados na *outer root sheath* e na matriz dos folículos pilosos, nos ductos das glândulas sebáceas e sudoríparas e em menor extensão na derme superficial. Tradicionalmente os melanócitos são divididos estruturalmente e funcionalmente em dois compartimentos: epidermal e folicular. Os melanócitos têm extensões citoplasmáticas (dendrites) que alcançam os queratinócitos e transferem melanossomas contendo pigmentos para estes. Os próprios melanócitos segregam várias citocinas (por exemplo, interleucina-8) e participam em reações inflamatórias e imunológicas. Muitos dos precursores e intermediários da via biosintética da melanina são citotóxicos e podem contribuir para a lesão celular e inflamação.

As células de Merkel são células epidérmicas conectadas com a camada basal ou por baixo dela, a função destas células especializadas é a de mecanoreceptor tipo 1 de adaptação lenta. As células de Langerhans são mononucleares, detriticas, processadoras e apresentadoras de antígenos localizadas basalmente ou suprabasalmente. Estas têm recetores para o fragmento Fc da imunoglobulina G (IgG) para a proteína do complemento 3 (C3), recetores de alta afinidade para IgE, sintetizam e expressam antígenos associados com a resposta imune. No cão, as células de Langerhans são positivas para antígenos cluster de diferenciação um (CD1), CD11, CD18, CD45, molécula de adesão intercelular (ICAM)-1, MHC classe 2, e vimentin. Além disso, são CD4 e CD90 negativos, o que as distingue dos dendrocitos dérmicos. A sua função principal é processar e apresentar antígenos às células T

na epiderme. O aumento do número de células de Langerhans é encontrado na epiderme de cães com dermatite atópica, comparada com pele normal ou pele não alérgica inflamada. Os glucocorticoides tópicos ou sistêmicos são conhecidos por deprimir o número de células de Langerhans e a sua função assim como outras respostas imunológicas cutâneas e sistêmicas.

A derme é uma parte integrante do sistema de tecido conjuntivo corporal. É um sistema composto por fibras insolúveis e polímeros solúveis que amparam o *stress* do movimento e mantem a forma. As fibras insolúveis são colagénio e elastina, e a maioria de macromoléculas solúveis são proteoglicanos e ácido hialurónico. Os componentes fibrosos resistem a forças tensesis, enquanto as macromoléculas resistem ou dissipam as forças compressivas. A derme composta por fibras, substância intersticial e células, também contem anexos epidérmicos, músculos eretores do pelo, vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Os fibroblastos e os dentrócitos dermais estão presentes em toda a derme.

Os dentrócitos dermais são predominantemente células apresentadoras de antigénios perivasculares. Em cães são CD11, CD18, CD45, ICAM-1, e MHC classe 2 positivo. São ainda CD4 e CD90 positivo, o que os distingue das células de Langerhans. Os melanócitos podem ser encontrados perto dos vasos sanguíneos superficiais da derme, especialmente em cães de pele preta. Os mastócitos são mais abundantes à volta dos vasos sanguíneos superficiais da derme e anexos. As glândulas sebáceas são glândulas alveolares simples ou ramificadas distribuídas por toda a pele com pelo de todos os mamíferos com exceção das baleias e botos (toninha comum). Normalmente estas glândulas abrem através de um ducto no infundíbulo. São maiores e mais numerosas perto de junções mucocutâneas, nos espaços interdigitais, no mento, e na cauda dorsal. As glândulas sebáceas não se encontram nas almofadas plantares e no plano nasal. A secreção oleosa (sebo) produzida serve para formar uma emulsão na superfície do estrato córneo que funciona como barreira que retém a humidade e consequentemente mantem a hidratação. O sebo é constituído por triglicéridos, esteris de cera e ácidos gordos (ácido linoleico, mirístico, oleico e palmítico), muitos deles conhecidos por terem propriedades antimicrobianas. O sebo pode também ter propriedades ferormonais. Na pele existem também as glândulas sudoríparas, que podem ser classificadas em apócrinas e écrinas. (Miller *et al.*, 2013). A microcirculação da pele é um mecanismo complexo e dinâmico, bastante importante para o metabolismo da pele e para a regulação da temperatura. É também uma parte importante do sistema de defesa do organismo contra invasores. Os vasos sanguíneos cutâneos estão geralmente orientados em

três plexos intercomunicantes de artérias e veias (profundo, médio e superficial). O leito microcirculatório é composto por arteríolas, capilares arteriais e venosos, e vénulas. As anastomoses arteriovenosas estão associadas com a termorregulação. A constrição do *shunt* restringe, e a dilatação aumenta, o fluxo sanguíneo para a área. A acetilcolina e histamina causam dilatação, enquanto a epinefrina e norepinefrina causam constrição. A pele é confrontada com organismos patogênicos e químicos ambientais que resultam na exposição a antígenos estranhos ao organismo. Os vasos linfáticos emergem das redes capilares e chegam à derme superficial e envolvem as glândulas anexas. Estes vasos, que chegam destas redes drenam para um plexo linfático subcutâneo. Os vasos linfáticos controlam os movimentos do fluido intersticial tecidual. O fornecimento, permeação e remoção deste fluido é importante para a própria função da pele. Os vasos linfáticos são os drenos que removem os detritos e o excesso de material que resultam do desgaste diário. Aqueles são canais essenciais para o retorno das proteínas e células dos tecidos para a circulação sanguínea, e por ligar a pele e linfonodos regionais aferindo capacidade imuno-regulatória.

Na pele, os vasos linfáticos transportam material que penetra a epiderme e a derme, como microrganismos, solventes, medicamentos tópicos, vacinas e drogas injetadas e produtos da inflamação. Quanto à inervação da pele, é constituída por nervos somáticos sensoriais e nervos motores. Os nervos cutâneos do sistema sensorial somático mediam sensações de toque, calor, frio, pressão, vibração, propriocepção, dor e prurido. Os nervos do sistema motor autónomo controlam a resistência vascular, as respostas pilomotoras, e regulam a atividade secretora das glândulas. Em geral os nervos cutâneos estão associados a vasos sanguíneos (inervação dual autonómica das artérias), recetores cutâneos especializados (*tyloric pad*), corpúsculos de Pacini, corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Rufini, glândulas sebáceas, folículos pilosos e músculos eretores do pelo. Os nervos cutâneos também exercem funções efetoras importantes, incluindo a modulação de inflamação múltipla, processos cutâneos proliferativos e reparativos (Miller *et al.*, 2013).

3. ETIOPATOGENIA

São várias as alterações imunes na DAc e é, de certo modo, pouco claro quando estas alterações têm um efeito determinante na doença ou quando são estas alterações a consequência de outras deficiências, como a que envolve a função de barreira cutânea. Ao longo dos anos foram propostas várias teorias, desde a *outside-in*, que enfatiza a importância

do defeito da barreira cutânea como causa primária, até à teoria *inside-out* que realça a importância primária das alterações do sistema imunitário. Existem evidências que suportam as duas teorias. Assim, é bastante provável que ambos os aspetos joguem papéis importantes e se afetem um ao de uma maneira complexa e delicada (Marsella, 2014).

A teoria *outside-inside-outside* baseia-se no ponto de vista que um defeito primário na barreira epidérmica permite uma maior penetração de alérgenos e microrganismos que sobreestimulam a imunidade local inata e adaptativa, esta estimulação excessiva despoleta a libertação de mediadores inflamatórios que conseqüentemente irão exacerbar a disfunção da barreira (Santoro, *et al.*, 2015)

Também é provável que, sendo a DAC mais uma síndrome clínica do que uma doença específica, diferentes deficiências se declarem em diferentes subgrupos de pacientes.

Existe um pequeno subgrupo com dermatite atópica não imunomediada por IgE, que se designa "dermatite do tipo atópico". Em medicina veterinária, a maioria do trabalho realizado tem tido como objetivo investigar o subgrupo com hipersensibilidade tipo 1, sendo o estudo da "dermatite do tipo atópico" relativamente recente. Enquanto no passado se dava mais ênfase à função da IgE, mastócitos, e mediadores libertados por mastócitos (ex: histamina, leucotrienos), com o passar do tempo tem sido construído um conjunto robusto de evidências que enfatizam a importância das células T e desequilíbrios de citocinas (Marsella, 2014).

Estudos realizados para caracterizar os infiltrados inflamatórios cutâneos na DAC descreveram mastócitos, células dendríticas apresentadoras de antígenos, linfócitos de memória T helper (Th) e baixos números de eosinófilos e de neutrófilos. Isto é importante do ponto de vista que até a pele não lesionada em cães atópicos não é normal, e mostra sinais subclínicos de inflamação (Olivry *et al.*, 1997).

3.1. Alérgenos

O sistema imune inato representa a primeira linha de defesa contra agentes patogénicos invasores, tendo a capacidade de distinguir entre moléculas estranhas, muitas vezes microbianas, e moléculas normalmente encontradas nos tecidos saudáveis do organismo. Contrariamente ao sistema imune adaptativo, que tem de aprender as diferenças entre próprio e não próprio, o sistema inato evoluiu para reconhecer imediatamente aspetos não próprios do organismo e reagir instantaneamente, mesmo antes do nascimento. Esta

capacidade é o resultado da evolução dos genes que codificam recetores que reconhecem padrões específicos de moléculas de agentes patogénicos ou outros recetores específicos para os produtos de dano tissular do hospedeiro e necrose.

Várias células expressam este tipo de recetores, ainda assim, eles aparecem em maior concentração na superfície das células sentinela do sistema imune inato, mastócitos, macrófagos e células dendríticas encontradas em praticamente todos os tecidos. Uma vez que estes recetores de superfície das células se liguem aos seus ligandos, as células libertam citocinas e quimiocinas que acionam o resto do sistema imunitário, o que leva a ativação de mecanismos antimicrobianos que encontram e destroem micróbios e parasitas assim como eliminam as células danificadas (Callahan & Yates, 2014). A ativação do sistema complemento pela invasão de MO inicia uma cascata bioquímica que por vezes resulta na lise direta do MO e ativa sempre numerosas respostas imunes inatas secundárias e adaptativas. Os fagócitos do sistema imune inato são os macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, eles têm recetores específicos na sua superfície que lhes permitem seletivamente, através da fagocitose, envolver e degradar MO que são expelidos através de um fagolisossoma sem danificar as células do hospedeiro (Callahan & Yates, 2014). A resposta imune adaptativa é também referida como resposta imune adquirida porque o animal não herda diretamente esta resposta, mas sim adquire-a ao longo da vida. As moléculas que normalmente induzem respostas imunitárias adaptativas são chamadas antigénios. O termo antigénio é reservado àquelas moléculas que estimulam respostas imunes adaptativas, geralmente macromoléculas, especialmente proteínas e glicoproteínas, mas também carboidratos assim como lípidos e ácidos nucleicos (Callahan & Yates, 2014). Durante o segundo e posteriores encontros com o mesmo agente patogénico, a resposta imunitária adaptativa torna-se mais específica, rápida, forte e mais duradoura. Estas diferenças entre resposta imune primária e resposta secundária devem-se à memória imunitária, a capacidade do sistema imune adaptativo para relembrar um antigénio detetado anteriormente e responder diretamente num segundo encontro com o mesmo antigénio (Callahan & Yates, 2014). As respostas imunes adaptativas dependem de linfócitos, especialmente os linfócitos T e B. Estas células são as únicas células do corpo do animal que especificamente reconhecem e respondem a antigénios. O reconhecimento de antigénios nos linfócitos dá-se através de recetores específicos: recetores de células B (RCBs) e recetores de células T (RCTs). (Callahan & Yates, 2014). Depois de uma imunização primária ou

infecção, um grupo especial de células, denominadas células apresentadoras de antígenos (CAAs), ingerem e processam os agentes patogênicos e posteriormente apresentam os antígenos derivados destes agentes às células T (Callahan & Yates, 2014).

Alergia é a manifestação patológica de hipersensibilidade e pode ser definida como um estado de sensibilização imunológica perante um antígeno ambiental inócuo (alergénio), que resulta numa resposta imune excessiva na reexposição ao mesmo. (Day & Schultz, 2014). O pó doméstico não deve ser classificado no seu conjunto como alergénio, mas cada constituinte deve ser considerado separadamente. Ou seja, o pó doméstico é uma mistura de pêlos de animais, bolores e ácaros, sendo os últimos os alergénios mais potentes. Os ácaros do pó doméstico da família *Pyroglyphidae* (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) e os ácaros de armazenamento, das famílias *Acaridae* (*Acarus siro* e *Tyrophagus putrescentiae*) e *Glycyphagidae* (*Lepidoglyphus destructor* e *Blomia tropicalis*) parecem ser as fontes mais importantes de alergénios ambientais responsáveis pela sensibilização em cães atópicos (Farmaki *et al.*, 2010; Hossny, *et al.*, 2014).

Os *Dermatophagoides* spp. (300 µm) vivem em ambientes ricos em fragmentos queratinizados (caspa, unhas, cabelos, penas), incluindo lençóis, colchões, almofadas e sofás. Por exemplo, dois dias de produção de caspa de um humano ou de um cão (250mg) podem alimentar milhares de ácaros durante três meses (Prélaud, 2014). O microclima ótimo para os ácaros domésticos mais comuns é de 20-30°C e 70-90% de humidade. A humidade relativa (Hr) é um fator ecológico decisivo para o desenvolvimento dos ácaros da família *Pyroglyphidae*, daí a sua escassez em climas frios com baixa Hr. Este fator também tem sido usado para explicar as flutuações sazonais nas populações dos ácaros do pó doméstico em zonas climáticas moderadas e continentais (Nuttall *et al.*, 2006). O tempo de desenvolvimento é maior com a descida da temperatura e Hr, e menor com as suas ampliações até ao ponto de morte térmica. Por esta relação com a temperatura, o desenvolvimento dos ácaros é provavelmente mais rápido nos sofás e colchões do que em tapetes ou em pavimentos frios (Arlan & Morgan, 2003). Regiões com alguns meses de Hr abaixo de 50% têm poucas infestações.

Nas regiões temperadas *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, e *Euroglyphus maynei* (família: *Pyroglyphidae*) são as espécies com maior representação. Nas regiões tropicais e sub-tropicais *Blomia tropicalis* (família *Glycyphagidae*) e *D. pteronyssinus* são as espécies mais frequentes, enquanto *D.*

farinae raramente é encontrado, sendo habitual em ambientes mais secos. (Hossny, et al., 2014; Noli, et al., 1996; Canfield & Wrenn, 2010). O *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) é vulnerável a flutuações de humidade, sendo mais comum em climas húmidos e marítimos, e em países temperados e tropicais, pois consegue completar o seu ciclo de vida entre os 16°C e os 35°C a 75% de humidade relativa. Os ovos de Dp podem incubar e eclodir em 3,4 dias a 35°C e 95% de Hr, mas necessitam 183 dias a 10°C e 55% de Hr. Em contraste, *D. farinae* (Df) rapidamente completa o seu ciclo de vida entre os 23°C e os 30°C a 75% Hr, mas a maioria dos ovos não se desenvolve a 16°C ou a 35°C nas mesmas condições de Hr (Arlian & Morgan, 2003). As taxas de crescimento da população de Dp a 20°C e com Hr entre 65% a 75% situa-se entre os 30% a 35% por semana. Em comparação, a taxa de crescimento da população de Df situa-se entre 16% a 19% por semana. Devido ao seu potencial biótico, as remediações de quantidades de ácaros em casas devem ser meticolosas e frequentes, caso contrário os ácaros residuais sobreviventes podem desenvolver-se rapidamente resultando numa grande população se existir alimento adequado e as condições microclimáticas favoráveis (Arlian & Morgan, 2003). A presença de um cão não parece influenciar o número de ácaros no pó de uma casa (Farmaki *et al.*, 2010). Vários estudos revelam que as reações aos testes de pele são mais frequentes para extratos Df (18-80%) do que para Dp (2-22%) (Noli *et al.*, 1996). Os ácaros de armazenamento das famílias *Acaridae* (*Acarus siro* and *Tyrophagus putrescentiae*) e *Glycyphagidae* (*Lepidoglyphus destructor* e *Blomia tropicalis*) envolvidos em alergias humanas e animais são normalmente encontrados em feno armazenado, palha, cereais ou ração seca e normalmente utilizam os bolores, restos de plantas e produtos da degradação orgânica como fontes nutricionais. Ainda assim, eles podem ser os constituintes principais do pó da casa em ambientes muito húmidos (>80% Hr) (Canfield & Wrenn, 2010; Hossny, et al., 2014). Pelo contrário, o desenvolvimento de ácaros de armazenamento em ração seca é mínimo se esta estiver a baixa temperatura e num ambiente seco (68%). Porém quando as bolsas de ração estão abertas em ambientes húmidos (80%) e amenos (25-30°C) quase toda a ração é contaminada após 5 semanas. Estas condições favorecem o crescimento de bolores que são uma importante fonte alimentar para estes ácaros (Brazis, et al., 2008). Por outro lado, a ração seca comercial pode conter ácaros mesmo antes de a embalagem ser aberta, proporcionando um habitat favorável para a reprodução dos ácaros. Por esta razão, os fabricantes têm feito esforços significantes para prevenir a infestação das embalagens armazenadas. É de extrema

importância a escolha de embalagens resistentes de modo a prevenir a entrada de ácaros. O *Tyrophagus putrescentiae* que normalmente infesta a ração seca, é uma potencial fonte de exposição a alérgenos dos ácaros para cães com alergias. O aumento do crescimento da população de *Tyrophagus putrescentiae* nas rações secas está relacionado, além de com os fatores microclimáticos, com a quantidade de gordura e proteína (Rybanska, *et al.*, 2016).

Os pólenes para serem capazes de afetar humanos e animais têm de ser aerotransportáveis e produzidos em grandes quantidades, motivo pelo qual os pólenes de plantas entomófilas são teoricamente pouco alérgicos (ex: árvores de fruto, margaridas). Porque os cães pelas suas características físicas caminham mais próximo do solo, a sua sensibilização em relação aos pólenes é diferente da dos humanos (1,5 m mais altos). Por exemplo os pólenes da relva que estão presentes em grandes quantidades no solo, podem sensibilizar cães atópicos durante todo o ano. Ou seja, a época da polinização é influenciada pelo clima que varia dependendo do ano e localização geográfica, mas usualmente a polinização ocorre desde o final da primavera até ao meio do verão, produzindo grandes quantidades de pólen que ficam no solo durante todo o ano, contaminando o próprio ambiente *indoor*, tornando-se, os pólenes da relva, um dos principais responsáveis pela alergia aos pólenes em animais de muitos países, sendo considerados não sazonais para alguns cães atópicos. Vários estudos epidemiológicos destacaram o potencial papel ambiental no desenvolvimento de DAC. (Prélaud, 2014).

Um estudo efetuado na Suécia, tendo por base três raças predispostas - Boxer, Bull Terrier, e West Highland White Terrier, concluiu que os cães que desenvolvem DAC passam significativamente mais tempo *indoor*. Também se concluiu que alimentar a mãe durante a lactação com dieta caseira protege a sua descendência de desenvolver subsequente DAC. São necessários ainda assim mais estudos de modo a determinar se a dieta da mãe pode efetivamente ser utilizada como uma medida de prevenção primária de DAC na sua descendência (Nødtvedt, *et al.*, 2007).

Num outro estudo mais abrangente de Labradores e retrieveres na Alemanha e Suíça identificaram-se alguns fatores ambientais predisponentes, sugerindo mais uma vez a importância do ambiente *indoor*. Viver num ambiente rural, juntamente com outros animais ou passear regularmente na floresta estava associado a um risco reduzido de desenvolver DAC. Pelo contrário, viver num ambiente *indoor*, mostrava ser um fator predisponente para

desenvolver DAc. Contudo, estas associações não provam a causalidade ou a potencial responsabilidade dos aeroalergénios. (Meury, et al., 2011).

3.2. Alterações da Barreira Cutânea

A DAc é uma doença multifacetada que resulta de uma interação complexa entre o ambiente e fatores genéticos. Ambos contribuem para o estado da função da barreira cutânea e para a resposta imunológica de raças predispostas (Marsella *et al.*, 2011). É frequentemente proposto que mutações herdadas geneticamente afetam a função da barreira cutânea em conjunto com fatores stressantes ambientais, adquiridos conduzindo a um aumento da penetração do alergénio. Isto promove a ativação de linfócitos Th2 o que piora o estado da barreira cutânea, criando-se um ciclo perpetuante e agravante da doença (Marsella *et al.*, 2011).

A pele, que cobre todo o corpo dos mamíferos domésticos, atua como uma barreira protetora do corpo contra lesões físicas, químicas e biológicas e previne a perda de água e solutos essenciais para a homeostasia fisiológica. O estrato córneo é a camada mais periférica da epiderme e é composto por "tijolos", representados por queratinócitos, e "cimento" representado por lípidos extracelulares. (Nishifuji, 2014)

A integridade da barreira cutânea pode ser avaliada objetivamente de um modo não invasivo através da medição da perda de água transepidérmica (PAT). A PAT pode ser definida como o volume de água que passa do interior para o exterior do corpo através da epiderme (Shimada *et al.*, 2008). A magnitude do aumento da PAT relaciona-se diretamente com a severidade da DA (Marsella *et al.*, 2011).

Os lípidos constituintes da lamela lipídica extracelular da camada córnea são as ceramidas, o colesterol e os ácidos gordos livres. As ceramidas são os principais constituintes dos lípidos extracelulares e têm uma função importante na prevenção de PAT. As proteínas intracelulares dos queratinócitos, como filagrina e queratina, proporcionam resistência mecânica às células e podem impedir a entrada percutânea de corpos estranhos. Uma expressão aberrante dos lípidos extracelulares ou de várias proteínas intracelulares na camada córnea e granulosa podem estar associados aos distúrbios da função da barreira cutânea, o que leva ao aumento da PAT e conseqüentemente aumenta a entrada de alergénios percutâneos através da camada córnea na DAc (Nishifuji, 2014).

Foram efetuados estudos em amostras de pele canina normal e pele atópica lesional e não lesional fixadas por tetróxido de ruténio, recorrendo à microscopia eletrónica de

transmissão, que sugeriram que a deposição de lípidos no estrato córneo da pele atópica canina é marcadamente heterogénea quando comparada com a pele normal.

Muitas áreas no estrato córneo de pele atópica estavam desprovidas de lípidos, e quando presentes, exibiam uma estrutura anormal ou incompleta (Inman *et al.*, 2001).

Apesar da quantidade relativa de ceramidas no estrato córneo dos cães com DA se apresentar diminuída tanto em áreas cutâneas lesionais como não lesionais, não existem grandes diferenças na quantidade relativa de colesterol e ácidos gordos livres entre cães com DA e cães saudáveis. Além disso, existe uma correlação estatística entre PAT e a quantidade relativa de ceramidas, onde a diminuição destas acelera a PAT em cães com DA, ou seja, uma baixa quantidade de ceramidas intercelulares está associada com uma função de barreira deficiente, similarmente ao que se verifica na doença humana (Shimada *et al.*, 2009).

Também se comprovou que a continuidade e espessura dos lípidos intercelulares da pele atópica não lesional são significativamente menores que na pele canina normal (Inman *et al.*, 2001). Como anomalias ultraestruturais, verificaram-se ainda o aumento do espaço entre queratonócitos, corpos lamelares dentro dos queratinócitos e grandes quantidades de lípidos intercelulares amorfos. Principalmente esta última alteração é mais marcada após a exposição ao alergénio (Marsella *et al.*, 2010). Todas estas anomalias estão presentes em cães atópicos mesmo antes de desenvolverem lesões e são mais notórias em jovens. A exposição ao alergénio precipita o agravamento das mesmas (Hightower *et al.*, 2010).

Em comparação com indivíduos saudáveis, cães com DA apresentam valores de PAT significativamente aumentados, tanto em áreas lesionais como em áreas cutâneas não lesionais. Nos cães com DA, ao contrário dos humanos, os níveis de hidratação na pele não-lesional não estão significativamente baixos quando comparados com indivíduos saudáveis. Este fator, combinado com a PAT elevada nas áreas cutâneas não lesionais, sugere que a permeabilidade nestas zonas se encontra aumentada, mas sem concomitante perda da capacidade de armazenamento. A hidratação cutânea canina pode ser afetada por vários fatores, como excesso de produção de suor, hidratação por saliva e o ambiente húmido da área inguinal, local onde se procede à colheita da amostra. Estes fatores devem ser tidos em conta aquando dos resultados da hidratação da pele são analisados (Shimada *et al.*, 2009)

A esfingosina-1-fosfato (S1P) é um lípido especial que por um lado faz parte da fração lipídica que assegura a barreira de permeabilidade epidérmica, e por outro funciona

como molécula de sinalização. Na pele, a esfingosina pode encontrar-se ligada às ceramidas, e estas perfazem 30-40% dos lípidos do estrato córneo. A esfingosina pode ser fosforilada por esfingosina-quinases a S1P, que se liga a uma família de recetores acoplados à proteína G, designados S1P1–S1P5. A S1P de sinalização é irreversivelmente inativada por uma S1P-liase. Comprovou-se que a concentração média de S1P em pele atópica lesional é muito menor que os níveis na pele canina saudável. Também se comprovou que a sua degradação é mais rápida. Uma diminuição semelhante foi encontrada no plasma o que sugere uma alteração sistémica da via S1P na DAC, possivelmente decorrente de predisposição genética (Baumer *et al.*, 2011).

A filagrina, uma proteína chave para a função de barreira cutânea, está diminuída em cães com DA. A caspase-14, uma enzima importante para o metabolismo da filagrina e para a produção de fatores hidratantes naturais, também se encontra diminuída no estrato córneo de cães atópicos em zonas cutâneas não lesionais, quando comparado com indivíduos saudáveis (Marsella *et al.*, 2010).

Um estudo investigou a transcrição genética em biópsias de cães com DA, e concluiu que existem diferenças significantes na expressão de mRNA entre indivíduos normais e atópicos para várias proteínas, nomeadamente, SPINK5, protéase I de mastócitos, dipeptidil-peptidase-4, fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato-5-fosfatase-2 e esfingosina-1-fosfato. O que não se sabe é se estas diferenças refletem o defeito primário ou são secundárias à inflamação da pele (Wood, *et al.*, 2009).

4. FATORES PREDISPONENTES

4.1. Idade

Estima-se que a DAC ocorra entre 10-15% dos cães jovens e a sua frequência tenha aumentado nas últimas décadas, apesar de que a sua incidência e prevalência na população geral de cães não tenha sido determinada (Hillier & Griffin, 2001)

A idade mais comum para o início dos sinais de DAC encontra-se entre os 6 meses e os 3 anos, sendo que se surgirem sinais clínicos antes dos 6 meses e depois dos 7 anos estes são considerados atípicos, ainda que o aparecimento dos sinais em cães relativamente jovens seja uma característica mais comum na DA do que em outras doenças pruríticas da pele canina (Hillier & Griffin, 2001). A literatura confirma que a maioria dos cães desenvolve sinais de DA antes dos 3 anos, com idades médias que variam entre 1.7, 2.2, e 2.7 anos,

dependendo da publicação (Bruet *et al.*, 2012; Favrot *et al.*, 2010; Jaeger *et al.*, 2010; Picco *et al.*, 2008; Wilhem, Kovalik & Favrot, 2010).

Num estudo em que se mediu os níveis serológicos de IgE alérgeno-específica para diversos alérgenos ambientais concluiu que apenas um dos positivos tinha menos de um mês de idade (0,1%), enquanto 42 cães (4,1%) tinham entre 6 e 12 meses. A maioria dos cães com resultados positivos tinha entre 1 e 4 anos de idade (679 cães; 66,4%). A faixa etária entre 1 e 2 anos era a mais numerosa (272; 26,6%). O número de cães positivos diminuiu com o avançar da idade (Bjelland *et al.*, 2014). Os Bulldogs francês e sharpeis desenvolvem a doença mais cedo que outras raças. Sendo que 53% dos bulldogs francês e 66,7% dos sharpeis são afetados pela doença durante o primeiro ano de vida, enquanto isto apenas acontece em 28,5% de toda a população (Wilhem *et al.*, 2010).

Um estudo estabeleceu que a DA induzida por alimentos aparece em indivíduos muito mais jovens (idade inferior a 1 ano, 45% versus 38,6%) ou muito mais velhos (idade superior a 6 anos, 8,7% versus 3,8%) do que indivíduos com DA associada a alérgenos ambientais (Favrot *et al.*, 2015).

4.2. Raça e sexo

Existe uma predisposição racial na DAC, mas provavelmente existem variações regionais que podem mudar ao longo do tempo. Muitas publicações citam raças predispostas sem referência ao local da população base, o que distorce os resultados reportados encaminhando-os para as raças regionais mais populares (Griffin & DeBoer, 2001). Num estudo, referiam o Caniche e o Pastor Alemão como as raças com maior prevalência de DAC, no entanto, quando esta foi ajustada à população base, determinou-se que estas duas raças não apresentavam um maior risco relativo (Saridomichelakis *et al.*, 1999).

As raças: Bulldog inglês e francês, West Highland white terrier (WHWT), Pug, Boston terrier, Cocker spaniel, Shar-pei, Dálmata, Lhasa apso, Yorkshire terrier, Setter inglês e irlandês, Labrador Retriever, Boxer, Cairn terrier, Fox terrier, Schnauzer miniatura, Scottish terrier, e Beauceron foram identificadas em estudos como sendo as que apresentam maior risco relativo comparando com as populações bases em diferentes períodos. As raças que apresentaram menor risco relativo são: dachshund, doberman pinscher, Pastor alemão, Braco alemão, e Caniche (de todos os tipos) (Griffin & DeBoer, 2001; Jaeger, 2010; Marques, 2015). No entanto, as diferenças entre o risco de raças de diferentes países e/ou regiões podem resultar da variação do património genético entre localizações, ou variação

das condições ambientais incluindo diversidade de flora, insetos ou alérgenos (Mazrier *et al.*, 2016).

Um estudo desenvolvido na Austrália concluiu que duas raças autóctones apresentavam um risco muito baixo de desenvolver a dermatopatia, provavelmente refletindo a boa adaptação ao ambiente local. Revelou também que entre as raças com risco relativo aumentado existem números similares de machos e fêmeas, sem nenhuma diferença estatística entre os dois sexos. No entanto, quando comparados os sexos dentro da mesma raça, os pugs e bichon frise machos – evidenciam-se significativamente mais afetados que as fêmeas (Mazrier *et al.*, 2016). As predileções sexuais são inconsistentes, pelo que atualmente este tema deve ser considerado como não resolvido (Griffin & DeBoer, 2001)

4.3. Sazonalidade

Os sinais clínicos iniciais de DAC podem ser sazonais ou não sazonais, dependendo dos alérgenos envolvidos. A sazonalidade dos sinais clínicos está presente em 42,75% dos casos de DAC. A maioria dos cães com DA apresenta casualmente sinais clínicos não sazonais. Aproximadamente 80% dos cães com doença sazonal são sintomáticos entre a primavera e o outono, ou seja, aquando do aparecimento de certos pólenes, enquanto os restantes 20% exibem sinais clínicos no inverno. Quando a DA é induzida pelos alimentos a sazonalidade da doença é pouco ou nada marcada (Griffin & DeBoer, 2001). As raças mais suscetíveis em climas quentes com pólenes presentes durante todo o ano têm um risco acrescido de aparecimento precoce dos sinais clínicos. Sinais que inicialmente podem ser sazonais, com a evolução da doença, passam a exibir-se durante todo o ano. Em alguns cães, ainda que o aparecimento da doença se materialize de forma não sazonal, o agravamento dos sinais clínicos pode surgir durante uma estação específica (Griffin & DeBoer, 2001). Os cães mais velhos, por vezes, desenvolvem DA, sobretudo quando são deslocados de áreas geográficas frias para áreas mais quentes e com mais pólen. Tipicamente os sinais clínicos aparecem 1 a 3 anos após a mudança (Favrot, *et al.*, 2014; Miller, *et al.*, 2013).

Os pacientes que são alérgicos aos antigénios *indoor* como ácaros do pó doméstico normalmente exibem sinais clínicos todo o ano. A sua condição piora durante longos períodos de confinamento e melhora quando fazem longas viagens pelo campo ou vão para o hospital. Pacientes alérgicos aos alérgenos do pólen também apresentam história de deterioração durante ou depois de passeios ou em certos momentos do ano, por isso deve-se lavar os cães após os passeios, ou em pacientes com prurido sazonal que piora no exterior, o

confinamento *indoor* com pequenos passeios durante essa estação pode diminuir os sinais clínicos (Jackson & Mueller, 2015).

5. FISIOPATOGENIA

A sensibilização a um alergénio por parte de um indivíduo suscetível que vive num ambiente apropriado é um processo complexo, na medida em que se mostra necessário a presença de grandes quantidades de alergénios ambientais e simultaneamente que estes entrem em contacto com a superfície cutânea, respiratória ou intestinal. Assume-se que alguns defeitos de barreira afetem a cobertura do epitélio, o que permite um maior acesso dos alergénios a níveis mais profundos da barreira epitelial e deste modo penetram a barreira e entram em contacto com as células de Langerhans ou com as células dendríticas subepiteliais (Marslerlla, *et al.*, 2011).

No caso do trato intestinal, as células dendríticas que se encontram sob a monocamada de enterócitos podem estender os seus processos citoplasmáticos entre os enterócitos adjacentes e para o lúmen intestinal de modo a alcançar os antigénios (Day, 2014).

O reconhecimento do alergénio pelas células dendríticas pode acontecer se o antigénio contiver alguma forma de sequência molecular conservada (*pathogen-associated molecular pattern* - PAMP) que interaja com os ligandos na superfície das células dendríticas (*pattern recognition receptors* - PRRs, designadamente *Toll-like receptors* - TLRs). As células dendríticas capturam o antigénio e transportam-no através dos vasos linfáticos ao tecido linfático secundário organizado mais próximo no qual estas células permanecem em grande medida dentro das áreas das células T do tecido (paracortex) (Randolph *et al.*, 2005).

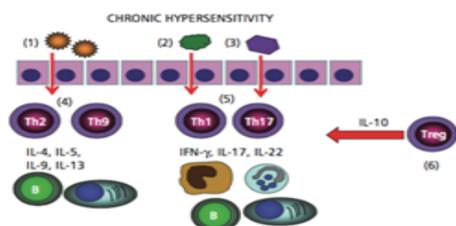
Concomitantemente, com a migração, as células dendríticas também processam os seus antigénios capturados mediante um compartimento lisosomal dentro do citoplasma da célula. O processamento do antigénio envolve a degradação enzimática do alergénio em pequenos fragmentos peptídicos e o seu carregamento à região de ligação do antigénio da molécula de classe II do complexo maior de histocompatibilidade (MCH II). Estas moléculas de MCH II ligadas ao antigénio são depois expressas na superfície das células dendríticas durante a "apresentação do antigénio" para apresentação repetida a diferentes linfócitos T (via RCTs) que passam pela estacionária célula dendrítica. Num indivíduo clinicamente normal, não há resposta imune a alergénios (e autoantigénios), há tolerância

imunológica (Day, 2014). Na presença de uma significativa carga alérgica, um defeito de barreira, células dendríticas não tolerogénicas, ausência de inibição por linfócitos T reguladores (Treg), e a apresentação de péptidos alérgicos por células dendríticas apresentadoras de antígenos, em conjunto com o coestímulo de citocinas e interações de moléculas de superfície das de ambas as células, pode permitir a ativação inapropriada de um conjunto de células T helper CD4+ que promovem a resposta alérgica. As células Th2 caracterizam-se pela produção de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 que vão estimular a imunidade humoral. Em paralelo com a interação das células dendríticas com as células T, as partículas de alérgeno intactas devem ser transladadas para o mesmo linfonodo de modo a entrar nas áreas das células B do tecido (os folículos) e a interagir com o recetor de células B (RCB).

As células B alérgeno-específicas não podem ser completamente ativadas até receberem sinais coestimulatórios (IL-3, IL-4) das células Th2 alérgeno-específica que migraram do paracórtex para os folículos para permitir a interação. As células B alérgeno-específicas ativadas com recetores de grande afinidade irão dividir-se e sofrer rearranjos genéticos dos genes conhecidos como *immunoglobulin class switch*. No caso das células B alérgeno-específicas, o resultado deste processo é a produção de anticorpos IgE ou IgG de subclasses particulares, no caso do cão os anticorpos mais alérgicos específicos são IgG1 ou IgG4, e transforma-se para tornar-se numa célula plasmática secretora de anticorpos. Nas fases finais da sensibilização imunológica, as IgEs alérgeno-específicas (e em menor proporção as subclasses de IgGs) circulam no sangue e ligam-se aos recetores para a fração Fc das IgE (Fcε) na superfície dos basófilos, e mais importante, na superfície dos mastócitos tissulares. As IgEs que revestem os mastócitos são muitas vezes residentes da superfície epitelial da pele, trato respiratório como intestinal. Estes mastócitos encontram-se normalmente localizados na proximidade de pequenos capilares na matrix subepitelial. Quando tal acontece, o indivíduo classifica-se como sensibilizado ao alérgeno. Apesar disto, as concentrações de IgE ou IgG alérgeno-específica no soro não estão necessariamente correlacionadas com a alergia clínica. A manifestação clínica da alergia torna-se evidente quando o indivíduo sensibilizado é novamente exposto ao mesmo alérgeno.

Quando o alérgeno penetra a barreira epitelial encontra os mastócitos revestidos de IgEs. Quando as moléculas de IgE adjacentes se ligam aos epitopos na mesma partícula alérgica, estas moléculas de IgE dizem-se estar *cross-linked*. O processo de ligação

cruzada conduz ao movimento físico dos recetores Fcε e iniciação das vias de transdução do sinal para o complexo intracelular. O resultado final é a desgranulação rápida típica dos mastócitos (em minutos) com a libertação de mediadores bioativos, resultando na combinação de vasodilatação, edema local tissular, diapedese leucocitária, interações com recetores neuronais, e a indução de pruritus cutâneo, e no caso de doença do trato respiratório, broncoconstrição seguida de contração do músculo liso (Day, 2014).



(1) A continuação da exposição ao alérgeno pode levar a infecções secundárias por (2) bactérias e (3) leveduras. (4) A exposição alérgica leva as células Th2 a produzir IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13 aumentar a actividade das células B e células plasmáticas. Na alergia crónica pode existir ainda uma diferenciação de uma população de células Th9 que preferencialmente produzem IL-9. (5) A exposição adicional aos micróbios patogénicos agora induz uma resposta Th1 e Th17 com recrutamento de macrófagos e neutrófilos. As células Th1 podem proporcionar ajuda aos anticorpos de uma sub-classe diferente de IgG das envolvidas na fase imediata. (6) Também a IL-10 produzida por Tregs é reconhecida nas localizações de hipersensibilidade crónica.

Figura 1: Hipersensibilidade crónica (Day, 2014).

Antigamente esta patologia inicial era considerada como um fenómeno imediato (15-20min) porém, na atualidade considera-se que é seguida de uma "fase de resposta tardia" (entre 4 e 24 horas) durante a qual existe infiltração de eosinófilos, macrófagos, e linfócitos Th2 CD4+ dentro do mesmo microambiente tissular.

As células plasmáticas (presuntivamente alérgeno-específicos) podem também estar presentes no tecido lesional e foi demonstrada a expressão de genes relacionados com Th2 (ex: IL-4, IL-13) nos estados iniciais de DAC (Day, 2014; Hill *et al.*, 2001)

Conforme representado na figura 1, também é notório que em muitos pacientes, a doença alérgica pode ser de natureza crónica e agravada por outros eventos imunológicos. É o caso particular da DAC que muitas vezes se complica pelos efeitos secundários de staphylococcus ou infecções de leveduras (Day, 2014)

5.1. Teoria do Limiar do Prurido

O conceito de limiar do prurido e de desenvolvimento da dermatite atópica canina são conceitos teóricos que atualmente não têm validade ou não foram testados, mas normalmente são utilizados para explicar o desenvolvimento dos sinais clínicos. É importante compreender que o conceito de limiar do prurido é diferente de limiar de

desencadeamento da doença atópica. O prurido é uma sensação independente relacionada com diferentes doenças que podem ocorrer conjuntamente com DA (Marsella & Sousa, 2001).

O conceito de limiar do prurido relaciona-se com uma multitude de estímulos (colonização por bactérias e leveduras, ectoparasitas, etc) que podem contribuir para aumentar o nível de comichão do paciente. Esta teoria levanta a hipótese de qualquer indivíduo ser capaz de tolerar algum estímulo prurítico sem desenvolver coceira. No entanto, quando estão presentes estímulos múltiplos concomitantemente e excedem o limite do prurido, o resultado será coceira. Isto deve-se à soma de efeitos de diferentes agentes (Marsella & Sousa, 2001).

Nos humanos, o limiar do prurido é muito variável entre indivíduos e pode baixar devido ao *stress* e/ou a fatores ambientais (Gupta *et al.*, 1994).

5.2- Limiar do desenvolvimento de DAc

Este conceito relaciona-se diretamente com a carga de alérgenos por exemplo, em cães com DA não complicada, quando a carga de alérgenos é baixa não se observam sinais, pelo contrário, quando existe uma carga alta surge a doença clínica (Marsella & Sousa, 2001)

Alternativamente, podem existir momentos do ano em que o nível de anticorpos IgE alérgeno-específico pode ser baixo, e a sintomatologia menos evidente. Um cão com hipersensibilidade a ácaros domésticos e alergia ao pólen pode ser, no entanto, assintomático durante os meses mais frios apesar da constante exposição aos alérgenos dos ácaros, revelando-se a doença clínica quando a carga de alérgenos do pólen aumentar. Uma consequência positiva deste conceito hipotético é que animais que demonstram sensibilidade a múltiplos alérgenos podem ser tratados com hipossensibilização que não inclui todos os alérgenos desde que um número significativo dos alérgenos relevantes clinicamente seja inserido na suspensão para imunoterapia. Cães com DA apresentam também alto risco de desenvolver outras hipersensibilidades incluindo alergia à picada da pulga e alergia alimentar quando comparados com indivíduos sem a DA. Além disso, cães com DA têm risco aumentado de desenvolver infeções cutâneas. A presença de múltiplas alergias e infeções secundárias podem contribuir significativamente para o aumento da inflamação e libertação de mediadores do prurido. Em suma, é muito importante controlar as

hipersensibilidades adicionais e abordar as infecções secundárias para remover qualquer estímulo adicional e manter o paciente longe do seu limiar de doença clínica (Marsella & Sousa, 2001).

O papel das bactérias cutâneas e da *Malassezia* na colonização da pele atópica evidencia duas fases. Primeiro contribuem para a inflamação e libertação de mediadores pruríticos (a *Malassezia* contém uma variedade de substâncias que podem iniciar a cascata do complemento) e em segundo lugar atuam como alergénios contra as IgEs produzidas (Marsella & Sousa, 2001).

Cães com DA podem exibir reações positivas à injeção intradérmica de extratos de levedura e têm IgEs circulantes contra antigénios de levedura. Também a penetração de antigénios bacterianos está aumentada na pele atópica canina e foi demonstrada a existência de IgE contra antigénios estafilocócicos. Estes anticorpos podem ligar-se aos recetores para a fração Fc presentes nos mastócitos e basófilos induzindo a sua desgranulação. Os estafilococos possuem também um grande número de moléculas ativas imunologicamente (proteína A, superantigénios bacterianos) que em humanos fazem perpetuar o estado atópico pela modulação da proliferação das células T, apresentação de antigénios, síntese de IgE e produção de citocinas (DeBoer, 2004; Marsella & Sousa, 2001; Miller *et al.*, 2013).

O papel dos superantigénios estafilocócicos na fisiopatologia da DA tem sido objeto de uma extensa investigação em medicina humana. A colonização da pele em humanos atópicos com *Staphylococcus aureus*, conhecido por produzir toxinas com atividade superantigénica, tem sido bem explorada e fundamentada. Os mecanismos imunológicos pelos quais as referidas toxinas impelem DA incluem a forma dos superantigénios na apresentação dos alergénios às células Th2, a promoção da inflamação da pele, produção de IgE, subversão de células T reguladoras, migração e subversão das células T da pele, modulação de citocinas, e produção de IgE antisuperantigénio. Uma associação direta entre estas toxinas e a severidade da DA tem sido comprovada (Miller, *et al.*, 2013).

6. SÍNAIS CLÍNICOS DE DA_c

A DA_c não apresenta sinais clínicos patognomónicos que permitam um diagnóstico definitivo, tornando-se imprescindível uma entrevista com o tutor e um exame físico do paciente, porque a diversidade da apresentação dos sinais clínicos depende dos fatores genéticos (fenótipos associados a raça), da extensão das lesões (localizadas versus

generalizadas), do estado da doença (aguda versus crónica) e da apresentação das infeções microbianas secundárias. Além disso, alguns aspetos da doença podem assemelhar-se a outras condições cutâneas que não estão relacionadas com DAc (Hensel *et al.*, 2015).

O prurido, sem nenhuma alteração cutânea, é o primeiro sintoma normalmente observado em 61% dos casos de DAc (Favrot *et al.*, 2010). Isto acontece na fase inicial da DAc (Griffin & DeBoer, 2001). O prurido num cão com DA, conforme representado na figura 2, localiza-se tipicamente no focinho, no pescoço, no peito, em áreas perioculares, no pavilhão auricular, nas extremidades distais dos membros, nas áreas axilares e inguinais. Estas zonas têm a permeabilidade aumentada em comparação com outras zonas do corpo, e pode ser essa a razão de serem preferivelmente afetadas (uma zona em exclusivo ou várias destas em simultâneo), o que não invalida que outras zonas do corpo não sejam também atingidas (Marsellha & Benedetto, 2017; Zanon *et al.*, 2008). O prurido generalizado é referido em mais de 40% dos cães. O envolvimento dorso-lombar é mais caraterístico de alergia à picada da pulga, pelo que deve ser descartada. O envolvimento ventral é mais comum com a alergia aos ácaros domésticos (Griffin & DeBoer, 2001). Dependendo dos alergénios envolvidos, o prurido pode ser sazonal (ex: pólen) ou não sazonal (ex: ácaros domésticos, alimento) (Hense *et al.*, 2015). A primeira lesão a aparecer, mesmo em cães sem lesões cutâneas nas áreas pruríticas, consistirá sempre em eritema (e ocasionalmente pápulas), sendo que está por explicar como é que um cão com DA não complicada, esta pode resultar na erupção primária (Griffin & DeBoer, 2001; Hensel *et al.*, 2015; Marsella & Benedetto, 2017).

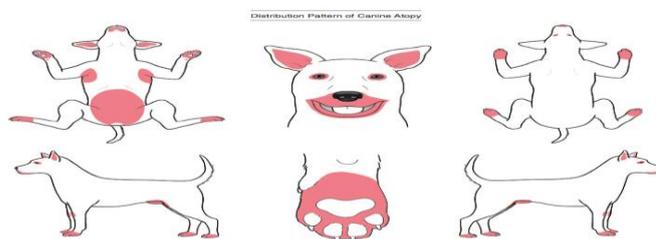


Figura 2: Distribuição padrão das lesões na DAc (Hnilica & Patterson, 2017).

As lesões secundárias são comuns, e normalmente refletem prurido crónico e trauma, inflamação crónica, e infeções secundárias concomitantes. Estas lesões incluem a coloração do pelo vermelho-acastanhada pela saliva, escoriações, alopecia autoinduzida, pelo seco e sem brilho, hiperpigmentação, descamação e liquenefação. Estas lesões são

normalmente observadas nas localizações antes referidas típicas do prurido (Griffin & DeBoer, 2001). Os cães alérgicos são ainda afetados por infecções secundárias de bacterianas (*Staphylococcus*) ou por leveduras (*Malassezia*) (66% e 33% respetivamente) e por otites externas (50%) (Favrot *et al*, 2010), o que pode contribuir significativamente para aumentar a intensidade do prurido e, conseqüentemente o autotraumatismo e a perpetuação da doença (Marsella & Girolomoni, 2009). A piodermatite estafilocócica geralmente é superficial. A otite externa e o prurido auricular acontecem em aproximadamente 86% dos pacientes (Griffin & DeBoer, 2001). Em 43% dos casos de cães atópicos, a otite crónica é notada pelos tutores antes de qualquer outro sinal de alergia (Favrot *et al*, 2010). A dermatite húmida aguda e nódulos pruríticos acral, e pododermatite bacteriana são outras potenciais manifestações secundárias reportadas de DAc. A seborreia marcada verifica-se em 12 a 23% dos cães com atopia (Griffin & DeBoer, 2001). Sinais como urticária ou fístula interdigital são pouco observadas em associação com DA (Favrot *et al*, 2010). A rinite alérgica e a conjuntivite, são manifestações não cutâneas, que em alguns indivíduos se revelam em momentos de reaparecimento da doença, ainda que não sejam manifestações comuns de DAc (Marsella & Girolomoni, 2009).

No entanto, Scott *et al*, (1996) referem que 50% dos pacientes caninos atópicos apresentam conjuntivite (Griffin & DeBoer, 2001). As lesões perioculares e perinasais refletem a coexistência de conjuntivite atópica prurítica e rinite, respetivamente. (Olivry, *et al*, 2010). Os cães com DA induzida por alérgenos alimentares apresentam mais distúrbios gastrointestinais em comparação com cães com DA não induzida pelos mesmos alérgenos (Favrot *et al*, 2010). Foram identificados também cães atópicos com sinais clínicos como asma, cataratas, queratoconjuntivite seca, distúrbios urinários e hipersensibilidade hormonal, assim como cadelas atópicas com ciclos éstricos irregulares, taxa de conceção diminuída e incidência elevada de pseudociese (Zanon, *et al*, 2008). Em 1997 foi criada a primeira versão do *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* (CADESI), esta escala avaliava o eritema, escoriações e liquenificação em 23 áreas corporais diferentes numa escala de nenhuma lesão (grau zero), lesões ligeiras (grau 1), lesões moderadas (grau 2), e severas (grau 3).

Em 2002, uma segunda versão de CADESI aumentou o número de áreas do corpo examinadas para 40 mas manteve as mesmas lesões e graus de severidade. O International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA) (antes International Task Force on

Canine Atopic Dermatitis) propôs uma terceira versão de CADESI em 2007. Esta revisão aumentou o número de regiões corporais para 62, adicionou alopecia autoinduzida como quarta lesão para garantir uma reflexão maior sobre o prurido e ampliou a escala de severidade de quatro para seis graus: nenhuma lesão (grau 0), ligeira (1), moderada (graus 2-3) e severa (grau 4-5). Depois de 5 anos de uso, concluiu-se que o número de áreas corporais e lesões avaliadas na CADESI-03 tornavam este processo incómodo e moroso para o avaliador (Olivry, *et al.*, 2014). Nasceu então a escala *Canine Atopic Dermatitis Lesion Index* (CADLI), tendo como grande vantagem o tempo requerido para o avaliador ser muito menor que na CADESI-03, o que se revela benéfico na prática clínica (Plant *et al.*, 2012). Uma nova versão CADESI-04 foi proposta e validada pela ICADA.

A maioria dos respondentes do ICADA votou um conjunto de 3 lesões incluídas na escala CADESI-03. Foram selecionados o eritema (como marcador de inflamação aguda), liquenificação (como marcador de doença crônica) e a combinação de escoriação e alopecia como marcadores de prurido. O termo "autoinduzido" qualificador da alopecia na CADESI-03 foi abolido pela dificuldade ocasional em determinar se a perda de pelo é necessariamente secundária a um comportamento prurítico (Olivry, *et al.*, 2014). Mais de 75% dos respondentes do ICADA votaram nas localizações ilustradas na Figura 3 e concluíram que a CADESI-04 compreenderia 20 localizações corporais a serem avaliadas, menos de um terço do número de sítios avaliados na CADESI-03.

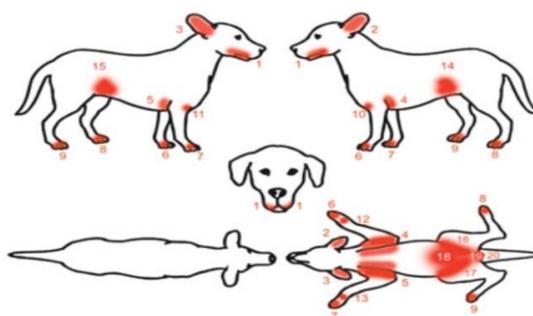


Figura 3: Localizações avaliadas no CADESI-04 (Olivry, *et al.*, 2014).

Relativamente à escala, mais de 67% dos membros da ICADA votaram na seleção de uma escala de quatro pontos de severidade consistindo, em nenhuma alteração (grau 0), ligeira (grau 1) moderada (grau 2), e severa (grau 3). Tal procedimento na CADESI-04 levou a uma diminuição de tempo na pontuação, em termos médios de (4 min), que se reflete em menos um terço do tempo gasto com CADESI-03 (6 min). Atualmente, o ICADA

recomenda o uso da CADESI-04 ou CADLI como as únicas escalas de severidade válidas, com forma inalterada, para graduar lesões cutâneas de cães com DA.

Cabe ao investigador decidir qual das duas escalas prefere, ou seja, se pretender incluir um grande número de localizações corporais e uma escala categórica de quatro pontos, deve utilizar a CADESI-04, se pretender apenas fazer uma pequena e rápida avaliação mas com uma escala de seis pontos, então é preferível a utilização da CADLI. (Olivry, *et al.*, 2014).

6.1. Fenótipo associado à raça

Vários fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão associados com o desenvolvimento da doença e a sua reincidência. Alguns componentes alimentares podem também funcionar como *triggers* e conseqüentemente alguns casos de reações adversas aos alimentos podem manifestar-se clinicamente como DA (Picco, *et al.*, 2008).

Raças como o pastor alemão, dálmata ou shar-pei, usualmente apresentam baixa frequência de prurido sem lesões, o que pode ser explicado por diferenças genéticas, sugerindo alterações imunomediadas primárias. No labrador a alta frequência de pele seca está associada a um defeito primário da barreira epidérmica (Wilhem, *et al.*, 2010). Outras raças desenvolvem lesões secundárias, como por exemplo, boxers (otite), WHWT (dermatite por *Malassezia*), ou alterações seboreicas (WHWT, pastor alemão). O pastor alemão e o WHWT são muitas vezes afetados por lesões generalizadas, comparando com outras raças que apresentam um fenótipo bastante localizado. Algumas raças apresentam normalmente sinais em áreas menos frequentes ou raramente afetadas, por exemplo as lesões do WHWT e do shar-pei podem ocorrer no plano dorsal do corpo enquanto no pastor alemão nos cotovelos e membros posteriores (Favrot, 2014; Wilhem, *et al.*, 2010).

O Bulldog Inglês atópico quase sempre apresenta eritema, edema e lesões cutâneas secundárias, mas pouco ou nenhum prurido (Zanon *et al.*, 2008; Wilhem *et al.*, 2010). Identificaram-se localizações adicionais envolvidas na DAC em algumas raças, nomeadamente: Dálmata: Lábios; Bulldog Francês: Pálpebras, superfícies flexurais, axilas; Shar-pei: Tórax, superfícies flexurais, área dorso-lombar; WHWT: Área dorso-lombar, lábios, superfícies flexurais, patas, face e genitais; Boxer: Orelhas e Pastor Alemão: Cotovelos, membros posteriores e tórax. Cães de certas raças, como WHWT (extremidades podais), bulldog francês ou dálmata (axilas) passam a maioria do seu tempo *indoor*, por isso

a presença de ácaros do pó doméstico pode explicar o porquê do plano ventral destes cães ser mais afetado que noutras raças. Também por passarem menos tempo *outdoor* os WHWT exibem uma baixa frequência de conjuntivites.

Como já referido anteriormente, os shar-peis e os bulldogs francêss desenvolvem sinais clínicos mais precocemente que outras raças, o que pode sugerir uma exposição maior e mais cedo aos alérgenos ou uma maior predisposição genética para o desenvolvimento de DAc. Também se demonstrou que cães com DAc induzida por alimentos são mais propensos a desenvolver infecções fúngicas, o que pode explicar a predisposição do pastor alemão para este tipo de infecções (Wilhem *et al.*, 2010). As áreas mais afetadas em algumas raças estão representadas na figura 4.

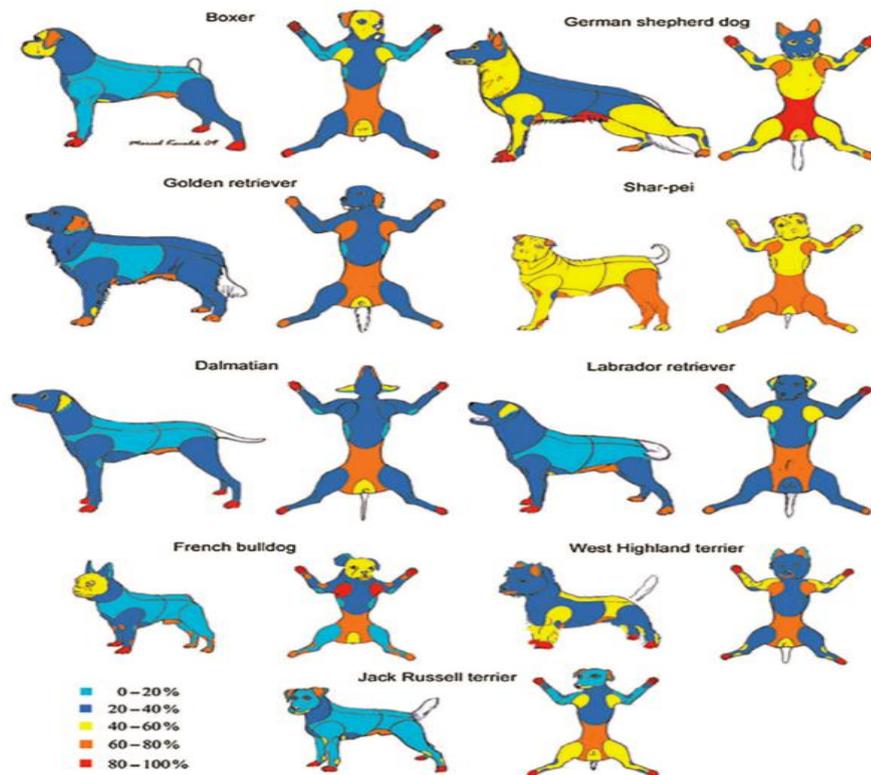


Figura 4: Silhuetas de boxers, pastores alemães, golden retriever, shar-peis, dálmatas, retrievers do labrador, bulldogs francêss, West- Highland white terriers e Jack Russel terriers. Cada cor corresponde à percentagem de animais afetados (Wilhem *et al.*, 2010).

É de realçar que existe uma marcada variação na predisposição racial e diferenças na localização das lesões dependendo da localização geográfica o que pode representar uma variabilidade regional, deve, portanto, interpretar-se cuidadosamente a informação relativa a predileções raciais e sempre no contexto local ou regional. (Jaeger, *et al.*, 2010).

7. DIAGNÓSTICO

Apesar dos muitos esforços para identificar um teste de diagnóstico para DAC, o diagnóstico de eleição continua a ser o diagnóstico clínico (Marsellha & Benedetto, 2017). Nenhuma característica clínica ou histórica em particular, nenhum resultado de teste isolado, e nenhuma resposta particular à intervenção terapêutica irá confiavelmente confirmar o diagnóstico clínico de DA. A única forma para conseguir um diagnóstico confiável seria fazer um teste provocativo da doença em que os sinais clínicos seriam provocados intencionalmente mediante a uma exposição controlada ao alérgeno. Isto resulta difícil ou impraticável e perigoso para o paciente (DeBoer & Hillier, 2001)

Uma variedade de critérios clínicos tem sido considerada ao longo dos anos com sensibilidade e especificidade variável. Independentemente destes critérios o diagnóstico é baseado na história, nos sinais clínicos e na exclusão de outras doenças pruríticas. A detecção de IgEs tem sido considerada um critério menor.

Desta forma, os testes de alergias para detetar IgE alérgeno-específica, serologia e testes intradérmicos não podem ser utilizados com propósitos de diagnóstico, uma vez que não têm grande capacidade de discriminar entre um paciente normal e um paciente atópico. Os testes de alergia são melhores em identificar os alérgenos para incluir na imunoterapia alérgeno-específica uma vez que o diagnóstico clínico de DAC tenha sido feito (Marsellha & Benedetto, 2017).

Uma metodologia de diagnóstico básica deve incluir análises citológicas, observação de raspagens cutâneas superficiais e profundas, e cultura fúngica. O estudo citológico serve para chegar ao diagnóstico de infeções secundárias e deve ser feito por rotina porque o diagnóstico correto de infeções secundárias pode diminuir em grande parte a severidade dos sinais clínicos de DA. Além disso, a análise citológica ajuda a identificar aqueles cães em que o prurido apenas é devido à infeção secundária e nos quais a doença primária é uma condição não prurítica (Miller *et al.*, 2013). Devido à variabilidade dos sinais clínicos e incoerências nos testes de diagnóstico, o diagnóstico de DA é feito combinando critérios de diagnóstico com evidências balanceadas que suportam DAC e refutam outras possíveis causas de doença cutânea. (DeBoer & Hillier, 2001)

7.1. História Clínica

A causa da doença de um animal de estimação é como um mistério por resolver em que o tutor é a testemunha e o veterinário o detetive que tem de conseguir o relatório da testemunha e compará-lo com as evidências obtidas através do exame físico e qualquer exame complementar efetuado. Simultaneamente, o veterinário tem de avaliar a credibilidade do relato do tutor.

Obter uma história detalhada e precisa é o primeiro passo na investigação, mas para tal é muito importante estabelecer uma relação de empatia com o tutor, pois esta mostra-se um pilar relevante na construção da confiança necessária para todo o desenvolvimento de todo o processo.

Muitas doenças dermatológicas não são curáveis e requerem tratamentos e medidas de controlo para toda a vida. Estas enfermidades requerem tutores que não tenham falta de confiança no veterinário do seu animal de estimação, caso contrário podem não seguir completamente os testes de diagnóstico recomendados e tratamentos indicados.

Estabelecer uma boa relação envolve simpatia, compaixão, preocupação, profissionalismo e conhecimento. Despender tempo para obter uma boa história clínica ajuda a estabelecer uma boa relação de empatia com o tutor e proporciona pistas do que se pode estar a passar com o animal e de como a condição pode ser gerida (Miller *et al.*, 2013).

De acordo com o definido por Mueller (2000), as questões cruciais que se devem fazer ao cliente de modo a obter uma boa história clínica são as seguintes:

- Qual a raça do animal? Que idade tinha o paciente quando os sinais clínicos foram reconhecidos pela primeira vez? Há quanto tempo está a doença presente e como foi a sua evolução? Qual a localização anatómica onde começou o problema? O animal tem comichão/prurido? Começou com ou sem lesões? A doença é sazonal? Apresenta outros sinais clínicos como tosse, espirros ou diarreia? Como e com que alimenta o seu animal? Utilizou alguma dieta especial no passado? Durante quanto tempo o animal se alimentou exclusivamente dessa dieta? O paciente vive com outros animais na mesma residência? Se sim, algum apresenta sinais semelhantes? Alguma pessoa que viva com o cão tem doenças cutâneas? Foi feito algum tratamento? Se sim, que drogas foram usadas e qual foi o sucesso do tratamento? O que costuma utilizar para controlar as pulgas? Qual foi a última medicação

administrada? O animal melhora com a mudança de ambiente? (um fim de semana fora ou um dia de passeio ou passado numa casa de amigos ou familiares) (Mueller, 2000)

7.2. Critérios propostos para o diagnóstico de DAc

Um estudo de Favrot *et al.* (2010) analisou mais de 1000 cães com prurido crônico, contando com a ajuda de 34 veterinários oriundos de 15 países diferentes. A DAc foi diagnosticada em 843 cães, sendo que 253 tinham pulgas, ácaros ou outro parasita causador de prurido. Este estudo avaliou aproximadamente 50 sinais clínicos e identificou oito observações chave que podem ser utilizados num dos dois conjuntos de critérios de diagnóstico, que têm diferentes sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAc. Para o diagnóstico de DAc, a maior sensibilidade de 85,4% é alcançada se se atingir quaisquer cinco dos oito critérios do conjunto de critérios de diagnóstico I representado na tabela 28. A desvantagem reside em que aproximadamente 20% dos casos podem não ter DAc.

Tabela 28: Conjunto de critérios de diagnóstico 1 e 2 segundo Favrot *et al.* (2010) (Griffin., 2014).

Conjunto de Critérios de Diagnóstico I	Conjunto de Critérios de Diagnóstico II
1. Idade a que começa menor a 3 anos	1. Idade a que começa menor a 3 anos
2. Vive maioritariamente no ambiente “indoor”	2. Vive maioritariamente no ambiente “indoor”
3. Prurido responsivo a corticoesteroides	3. Prurido sem lesões visíveis no início
4. Infecções por leveduras recorrentes ou crónicas	4. Extremidades dos membros anteriores afetadas
5. Extremidades dos membros anteriores afetadas	5. Pavilhão auricular afetado
6. Pavilhão auricular afetado	6. Margens das orelhas não afetadas
7. Margens das orelhas não afetadas	7. Área dorsolombar não-afetada
8. área dorsolombar não afetada	

Se o objetivo é um diagnóstico preciso de DAc, para um suporte da decisão para o tratamento de um cão, possivelmente para o resto da sua vida, então é melhor que a preferência recaia nos critérios exibidos no conjunto 2. Aqui existem sete critérios, se porventura estiverem presentes seis, nesse caso o cão que os apresenta tem 93,7% de possibilidade de ter DAc. Porém, requerer seis dos sete critérios faz com que não se identifiquem 58% dos casos (alta especificidade, baixa sensibilidade) (Griffin *et al.*, 2014).

Existem alguns problemas encontrados quando se tenta usar os oito critérios usados nos conjuntos de diagnóstico, conforme espelhados na tabela. No conjunto 1, dois dos critérios requeridos podem estar presentes em múltiplas ocasiões, como ter infecções

recorrentes ou crónicos de *Malassezia* ou responder a corticosteroides. A resposta a glucocorticoides só é fidedigna quando se utiliza prednisolona na dose anti-inflamatória 0,5 a 1 mg/kg (possivelmente todos os cães com prurido respondem a doses mais altas) e esta observação só faz sentido se não existir pioderma ou infeções de leveduras no momento da terapia com corticosteroides.

É comum os tutores referirem que a resposta aos corticoesteroides é pobre quando existem infeções cutâneas concomitantes. Nestes casos, normalmente a resposta da DAC ao tratamento é extremamente boa, depois de resolvidas as piodermatites, ou dermatites por *Malassezia* ou ambas. Além disso, dois estudos avaliaram 754 casos de DAC não induzida pelo alimento e 237 de casos de DAC induzida pelo alimento, e demonstraram que 84,9% e 66,7%, respetivamente, eram responsivos aos corticosteroides (Favrot *et al.*, 2010). Num estudo mais abrangente demonstrou-se que a diferença era maior, mostrando que DAC induzido pelo alimento não responde tão bem aos córticos como nos casos de DAC não induzida pelo alimento (Chesney, 2002).

Outra questão importante reside na memória do tutor quando refere que o cão se apresentava livre de lesões quando apareceu o prurido. Em casos crónicos a recolha desta informação pode ser problemática. Mesmo em casos agudos as lesões nas patas passam despercebidas a muitos tutores.

Apesar destas desvantagens, os critérios criados por Favrot *et al.* (2010), são hoje usados rotineiramente na maioria dos estudos de avaliação de casos de DAC (Griffin, 2014; Olivry, 2010), para os casos que não cumprem seis dos critérios de diagnóstico II, uma ajuda para fazer o diagnóstico é nos dada por três observações chave.

O padrão do prurido, quando não existe nenhuma doença microbiana presente, inclui pelo menos uma zona do corpo que é tipicamente afetada na DAC. As lesões (aparência normal da pele prurítica, eritema, pequenas pápulas) são características de DAC e não de outras causas de prurido. Uma ajuda importante é a atenção dos tutor em observar os locais que o cão lambe e/ou coça. O facto de o cão ter prurido nas patas, virilha, ou ouvidos sem lesões evidentes é bastante indicativo de DAC.

O prurido está relacionado com exposição a um alérgico. Esta correlação pode ser baseada numa exacerbação sazonal dos sinais clínicos ou recidiva dos sinais clínicos após exposição a ambientes específicos. A exacerbação sazonal é típica de alergia à picada da pulga ou DAC. Quando a sazonalidade é associada a otite e prurido em áreas diferentes da

região dorso lombar, a DAc está provavelmente presente. Os sinais clínicos iniciais podem ser sazonais em 42-75% dos cães em algumas áreas do mundo. Outras características históricas ajudam a suportar o diagnóstico de DAc, como espirros, espirros invertidos e conjuntivite. A falta de sinais de distúrbios gastro intestinais num cão com prurido compatível com DA também ajuda, diminuindo, mas não eliminando, a comida como causa dos sinais (Griffin, 2014).

7.3. Diagnósticos diferenciais

A avaliação de um cão prurítico requer um processo ponderado e metódico que deve encaminhar o clínico a um diagnóstico definitivo. Os diagnósticos diferenciais (tabela 29) e o papel dos fatores de complicação têm que ser restringidos através da informação obtida na história pregressa, os achados no exame físico, testes de diagnóstico, quando necessário, e resposta ao tratamento. Métodos de amostragem básicos e testes de diagnóstico, podem ser pedidos de modo a descartar os diagnósticos diferenciais mais comuns como análise de raspagem cutânea, recolha de pelos, análise citológica de amostras de pele e dos ouvidos (Hensel *et al.*, 2015).

Tabela 29: Diagnósticos diferenciais importantes para pele prurítica em cães (Hensel, *et al.*, 2015).

Ectoparasitas : Pulgas, ácaros (<i>Sarcoptes scabiei</i>), demodicose, cheyletielose, pediculose, otoácaros (<i>Otodectes cynotis</i>), trombiculose, ácaros nasais (<i>Pneumonyssus aninum</i>)
Infeções microbiológicas cutâneas: Piodermatite <i>staphylocócica</i> , dermatite por <i>malassezia</i>
Doenças alérgicas cutâneas: Alergia à picada da pulga, dermatite atópica, intolerância/alergia alimentar, hipersensibilidade à picada de inseto, dermatite de contacto
Doença neoplásica: linfoma cutâneo.

Passo 1 - "Considerar a hipótese de pulgas"

Enquanto os sinais clínicos de um cão com uma infestação de pulgas se revelam variáveis, a localização das lesões e do prurido associadas à dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP) são normalmente encontrados na zona lombosacral, base da cauda e região caudo medial das coxas. Uma infestação de pulgas está associada a um aumento da contagem de pulgas, enquanto num cão com DAPP pode não ser o caso. Além disso, muitos cães podem sofrer de DAPP concomitantemente, o que complica o diagnóstico. Em cães em que o prurido e/ou lesões se localizem em zonas do corpo que não são inicialmente afetadas por pulgas, como as patas, ou canal auditivo, a DAPP pode não ser a única causa de prurido. Todos os cães pruríticos devem ser testados para pulgas ou fezes num exame direto ou penteando o animal (*flea combing*). Para excluir DAPP, quando não são encontradas pulgas

nem fezes destas, deve-se iniciar um programa de controlo de pulgas efetivo, sabendo que nenhum preventivo para pulgas apresenta um efeito repelente completo, pois as pulgas em estado de pupa podem sobreviver até 174 dias. Os aduicidas sistémicos de rápida ação tendem a ser mais efetivos que os preventivos tópicos.

Passo 2 – “Considerar a possibilidade de outros ectoparasitas”

Outros ectoparasitas podem estar associados a prurido como sarna sarcóptica, cheyletiellose, pediculose, trombiculose, otoacariase ou podem ser encontradas como doença concomitante (demodecose). Ainda que estes parasitas tenham preferências por distintas áreas do corpo, estes podem ser difíceis de distinguir clinicamente.

Antes de uma investigação de alergia, todos os esforços devem ser feitos para descartar potenciais doenças ectoparasitárias da pele. Vários métodos de colheita de amostras podem ser utilizados, como raspagem, colheita de pelo (arrancado ou com pente), esfregaço de colheita do ouvido e impressão em fita de acetato. Para a identificação destes parasitas deve ser utilizado um microscópio ótico em objetivas baixas e com pouca intensidade de luz. O *Sarcoptes scabiei* var. *canis* e a *Cheyletiella* spp. podem ser difíceis de encontrar. Por esta razão a resposta a um tratamento antiparasitário (selamectina, moxidectina, ivermectina, amitraz) pode ser necessário para excluir estes parasitas. Um *pinnal pedal reflex* positivo tem sido associado a *Sarcoptes* e justifica a terapia de triagem (Hensel *et al.*, 2015; Mueller & Shipstone, 2001). É fortemente recomendado um tratamento de triagem em todos os pacientes muito pruríticos, uma vez que os ácaros *Sarcoptes* são capazes de reagir cruzadamente com ácaros domésticos nos testes alérgicos (Hensel *et al.*, 2015).

Passo 3- “Considerar a possibilidade de infeção estafilocócica e obrecrecimento de Malassezia”

As infeções cutâneas causadas por *Staphylococcus pseudintermedius* (SP) são comuns em cães com DA. As lesões típicas de pioderma superficial, como erupções papulopustulares e colaretes epidérmicos, são muitas vezes suficientemente distinguíveis para fazer um diagnóstico clínico apenas pela aparência. No entanto, o diagnóstico inicial deve ser confirmado por exame de amostras citológicas, coradas com Diff-Quik®, colhidas por esfregaço ou por impressão em fita de acetato. Deve ser pedida uma cultura bacteriana e antibiograma, principalmente em situações de história prévia de tratamentos com

antimicrobianos, tratamento antimicrobiano inicial ineficaz ou por grande prevalência de resistências na área (Hensel et al., 2015).

A pioderma por *staphylococcus* é, em muitos casos, um problema secundário associado com doenças pruríticas ou não pruríticas, como DAC, mas também alergias, assim como endocrinopatias. A piodermatite causa uma alteração no nível global ou padrão de distribuição do prurido. Nestes casos, eliminando a pioderma determina-se se a doença primária é em si mesmo prurítica, e qual pode ser a severidade e o seu padrão de distribuição. O teste de diagnóstico mais efetivo para a identificação da *Malassezia* na pele é a análise citológica cutânea das áreas afetadas como pregas cutâneas, áreas de liquenefação e seborreia oleosa. A *Malassezia pachydermatis* (3–5 µm de diâmetro) é uma levedura com forma oval, de amendoim ou boneca russa o que facilita a sua identificação. Geralmente os sinais clínicos associados a presença citológica de leveduras refletem o seu sobrecrecimento ou infecção. No entanto, em cães com hipersensibilidade à *Malassezia* poucos organismos podem provocar prurido e lesões cutâneas associadas. Por esta razão, o diagnóstico de dermatite por *Malassezia* deve assentar nos achados clínicos, citológicos e ser confirmados pela resposta a uma terapia antifúngica.

Passo 4 – “Considerar o papel da reação cutânea adversa ao alimento (RCAA)”

O prurido relacionado com o alimento pode ser causado por dois mecanismos distintos, um não imunomediado (intolerância ao alimento), outro imunomediado que inclui a hipersensibilidade mediada por IgE (alergia ao alimento). Como as reações a componentes do alimento podem estar presentes clinicamente na DAC, ou servem de fator desencadeante na DAC, cães com RCAA podem ser clinicamente indistinguíveis de DAC.

A presença de sinais gastrointestinais, como diarreia, vômitos, tenesmo, fezes moles e aumento do número de movimentos peristálticos/intestinais, mostra-se mais comum em DAC induzida pelo alimento. Em qualquer caso de DAC, com duração dos sinais clínicos ao longo de todo o ano, a RCAA só pode ser descartada depois de uma estreita dieta de eliminação (Hensel et al., 2015). Isto é especialmente importante no momento em que se faz a triagem de avaliação das drogas para o tratamento de DAC, uma vez que DAC induzida pelo alimento pode não responder bem a algumas drogas como demonstrado, como por exemplo pela falta de efetividade dos corticosteroides no tratamento de DAC induzida pelo alimento (Favrot et al., 2010).

Na maioria dos casos de RCAA nenhuma dieta se demonstrou benéfica, existem, no entanto, alguns casos, principalmente quando estão presentes sinais gastro intestinais, em que podem ser necessárias triagens de múltiplas dietas diferentes até que se consiga um controlo dos sinais clínicos. Idealmente uma triagem de dietas de exclusão deve ser elaborada tendo por base ingredientes aos quais o cão nunca tenha sido exposto, no entanto a seleção de uma dieta apropriada pode ser difícil de alcançar pois a maioria de produtos comercialmente disponíveis contém um grande número de ingredientes e produtos derivados que podem até estar contaminadas com restos de outros componentes alimentares. Mesmo com dietas de proteínas hidrolisadas, se os animais forem alérgicos a algum dos seus componentes, não mostram melhorias, se o alergénio (muitas vezes soja ou frango como fonte proteica) estiver presente na dieta. Até uma dieta elaborada através da instituição rigorosa de ingredientes novos caseiros ou comerciais (coelho, canguru, veado, cavalo) ou ingredientes de proteína hidrolisada pode tornar-se problemática devido ao seu crescente uso a nível comercial, sendo que em humanos demonstrou-se que a carne de veado in-vitro faz reação cruzada com a IgG antibovina. No entanto, qualquer triagem de dieta de exclusão para mostrar resultados deve ser feita alimentando exclusivamente o animal durante um período mínimo de 8 semanas. Se a condição melhorar, a dieta deve ser continuada para determinar se existe um controlo completo ou parcial dos sinais clínicos, porém se o cão não responder a uma dieta de exclusão comercial então há que introduzir uma dieta caseira, porque se bem elaborada será a que contem menos ingredientes. O envolvimento dietético da doença é confirmado quando a dieta anterior é reintroduzida e reaparecem os sinais clínicos. O não cumprimento das recomendações dadas pelo veterinário ao tutor é um problema comum, pois este muitas vezes não as cumpre por não compreender que até pequenas quantidades de comida, ainda que intermitentemente, podem fazer com que o animal não desenvolva uma resposta favorável. Por vezes, até migalhas no chão ou o lambem a taça vazia de outro animal podem levar a um resultado fraco. Assim, o que é pedido ao tutor é que proporcione ao seu animal apenas o consumo da dieta recomendada pelo seu veterinário e água. Concluídos os passos 1-4 do trabalho de diagnóstico, deve ser considerado um diagnóstico clínico de DAC se o prurido continuar presente (Hensel *et al.*, 2015).

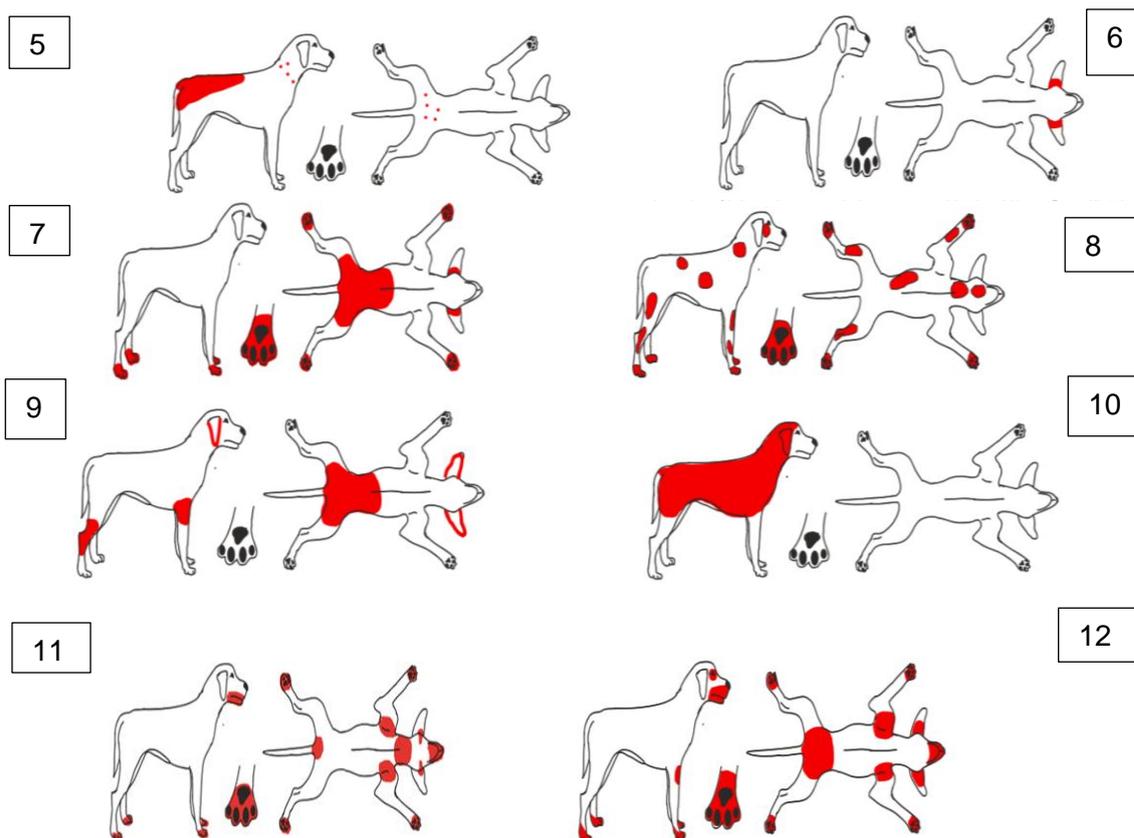


Figura 5: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a dermatite alérgica à picada da pulga. Lesões agudas: máculas eritematosas, pápulas, hot spots. Lesões crônicas: alopecia autoinduzida, liquenificação e hiperpigmentação. Figura 6: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a trombiculose. As lesões manifestam-se como erupções. Figura 7: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a demodicose. As lesões manifestam-se como alopecia focal, multifocal, ou generalizada, lesões escamosas, eritema, comedões e furunculose. Figura 8: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a otocaríase. As lesões manifestam-se como eritema, descargas castanho escuras, parecidas a borras de café. Figura 9: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a sarna sarcóptica. As lesões incluem: erupção papular, eritema, escoriações e descamação. Figura 10: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a Cheyletiella/Lice. Lice: Lesões não visíveis, ou pode-se notar alguma descamação. Cheyletiella: Seborreia dorsal acentuada. Figura 11: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a dermatite por malassezia. As lesões apresentam-se como eritema, descamação gordurosa castanha ou amarelada e hiperpigmentação. Figura 12: Distribuição das lesões cutâneas e prurido associado a DAC e alergia alimentar (Hensel et al., 2015).

Nas figuras, 5 a 12, estão representadas as distribuições das lesões cutâneas e prurido associadas às patologias acima citadas.

7.4. Meios complementares de diagnóstico

7.4.1. Testes cutâneos

Os testes alergológicos não têm sido ponderados como uma ferramenta principal no diagnóstico de DAC, pois nenhum teste alergológico é considerado completamente sensível e específico. Veterinários especialistas referem que já se depararam com animais ditos clinicamente normais com reações positivas a estes testes e esporadicamente constataram

casos de animais com sinais clínicos consistentes com alergia, mas com resultados negativos em testes alergológicos.

Ora, os testes alergológicos não devem por isso, ser considerados *screening tests* para alergia num animal prurítico, apenas devem ser considerados se existirem fortes evidências clínicas para alergia, e após todos os outros possíveis diagnósticos terem sido descartados. A verdadeira utilidade destas provas reside em fundamentar um cuidadoso diagnóstico clínico, mas principalmente identificar os alergénios e proceder a uma seleção de candidatos para a imunoterapia e reconhecer a base para a instituição de medidas de prevenção alérgica. (DeBoer & Hillier, 2001)

Relativamente ao teste intradérmico, em determinados casos, pode revelar-se muito preciso na confirmação de DAc (Bauer *et al.*, 2010). A maioria de extratos de pólenes não apresenta resultados positivos em cães normais, o que significa que um cão que apresenta reação positiva no teste intradérmico a múltiplos pólenes, pode de facto ter DAc induzida por alergénios ambientais (Griffin, 2014). Por outro lado, um teste negativo não descarta DAc e os falsos negativos podem chegar a 40%. (Fujimura, 2011). Os testes alergológicos podem ser realizados para identificar alergénios em ambos casos de alergia alimentar e DAc. Os testes *in-vitro* (serologia) estão disponíveis para alergia alimentar, e ambos, *in vitro* (serologia) e *in-vivo* (teste cutâneo intradérmico) estão disponíveis para DAc (Paterson, 2008).

Deve ser cumprido um período de suspensão dos medicamentos anti-inflamatórios antes dos testes. Ainda que este tempo possa variar em função da duração do tratamento, dose e tipo de droga, são, para teste intradérmico deverá ser: anti-histamínicos (7 dias), glucocorticoides de orais de ação rápida (14 dias), glucocorticoides injetáveis de longa ação (pelo menos 28 dias), glucocorticoides tópicos (14 dias), ciclosporina e pentoxifilina (não necessitam suspensão); para testes serológicos está indicado: anti-histamínicos (não necessitam suspensão), glucocorticoides de orais de ação rápida (14 dias), glucocorticoides injetáveis de longa ação (<28 dias), glucocorticoides tópicos (não necessitam suspensão), ciclosporina e pentoxifilina (não necessitam suspensão). Em casos em que as drogas não possam ser descontinuadas porque a qualidade de vida do paciente não permite, os testes devem ser feitos depois de uma suspensão mínima de tempo ou com uma droga que altere minimamente os resultados (ciclosporina) (Olivry & Bizikova, 2013).

7.4.2. Testes serológicos

O uso dos testes serológicos para alérgenos ambientais tem revelado bons resultados com vantagens significantes em relação aos testes intradérmicos conforme se pode analisar na tabela 30. (Paterson, 2008). Estes testes baseiam-se na identificação dos níveis de anticorpo específico para o antigénio e estão disponíveis para alérgenos ambientais e alimentares. Porém, o uso de testes serológicos na identificação de indivíduos alérgicos a produtos alimentares, é uma metodologia que se mantém problemática por questões de sensibilidade e especificidade inerentes a estes testes, sendo a triagem de uma dieta de exclusão a melhor opção.

Tabela 30: Vantagens e desvantagens dos testes serológicos versus intradérmicos (Paterson, 2008).

Testes serológicos	Testes intradérmicos
Pode ser executado por veterinário em prática.	Necessita ser executado por veterinário experiente.
Sem gastos em <i>kits</i> diagnóstico, por isso podem ser testados animais individuais, mas o teste é relativamente caro.	Os alérgenos intradérmicos são caros e os <i>kits</i> costumam ter pelo menos 40 alérgenos. Permite vários testes durante o prazo de validade dos alérgenos.
Os alérgenos testados são os oferecidos pelo laboratório.	Podem ser individualizados alérgenos para uma área específica.
Não requer sedação ou imobilização. Indicada a remoção de glucocorticoides antes do teste.	Requer sedação e imobilização. Indicada a retirada de glucocorticoides e anti-histamínicos antes do teste.
Não se faz confirmação para saber se se fez uma retirada adequada dos medicamentos.	O uso de histamina (controlo positivo) e diluente estéril (controlo negativo) permite diminuir o risco de resultados falsos positivos e falsos negativos.
Falsos negativos confirmados por teste intradérmico e quando respondem corretamente às vacinas.	Uma grande percentagem de cães responde positivo aos testes intradérmicos e aos serológicos não.
<i>Stress</i> durante o procedimento não altera os resultados.	<i>Stress</i> durante o procedimento pode levar a falsos negativos.
São notórios bons resultados com a imunoterapia alérgeno-específica baseada nos testes serológicos.	A resposta à imunoterapia alérgeno-específica é superior quando baseada nos testes intradérmicos em comparação com os serológicos.

7.4.2.1. Quantificação IgE sérica total

Se compararmos cães com DA, e cães ditos clinicamente normais (saudáveis) verifica-se que os níveis totais de IgE sérica não se revelam significativamente diferentes. Esta situação também acontece nos humanos. Existem, sim, diferenças entre níveis totais de IgE sérica entre grupos de cães procedentes de diferentes colónias de criação, e destas em comparação com cães provenientes de outras fontes, sugerindo que existe um background genético que exerce funções na produção de IgE. Os procedimentos de vacinação de rotina, assim como parasitismo podem influenciar as concentrações totais de IgE no soro. Então, considerações sobre a raça, família, *background* familiar, e consanguinidade podem confundir a interpretação do nível de IgE sérica total. Atualmente considera-se que a quantificação de IgE total não é uma ferramenta útil para o diagnóstico de DAc em cães adultos. Portanto, existem fortes convicções de que influências genéticas têm um papel

importante na produção de IgE, além de uma predisposição racial que leva ao desenvolvimento de DAC. Também o procedimento comum de praticar consanguinidade entre linhas de cães, abre a interessante possibilidade de utilizar a quantificação de IgE sérica total em cães muito jovens de certas raças como fator preditor de aparecimento de atopia mais tarde. Partindo do princípio que a situação canina é análoga à situação humana, os níveis de IgE sérica total entre indivíduos atópicos e indivíduos saudáveis é mais pronunciada em cachorros. Então no caso de uma raça predisposta, pelo menos em teoria, a medição dos níveis séricos de IgE seria uma ferramenta útil na identificação dos cães *allergy-prone* e até em programas de criação seletiva para reduzir a prevalência de DAC (DeBoer & Hillier, 2001)

7.4.2.2. Quantificação de IgE antigénio-específicas

Os exames serológicos de quantificação da imunoglobulina IgE são dirigidos especificamente a um determinado painel de alergénios considerados clinicamente relevantes na identificação da doença do paciente. Por norma estes painéis alergénicos abrangem alergénios do pólen, do bolor, do pó e alergénios epidérmicos em várias combinações (DeBoer & Hillier, 2001).

O teste serológico usado mais frequentemente é o ELISA (*Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*) e o teste imunoenzimático de fase líquida (Miller *et al.*, 2013).

O procedimento fundamental de todos os testes de quantificação de IgE-específica para um alergénio é idêntico: começa por fazer-se o soro do paciente reagir contra um extrato de antigénio, o qual, a maior parte das vezes, está ligado a algum tipo de suporte sólido embora possa estar numa fase líquida (DeBoer & Hillier, 2001). O ELISA fixa o alergénio a ser testado a um substrato sólido, normalmente um disco de papel ou esferovite. O teste imunoenzimático de fase líquida não usa uma fase sólida inicialmente, mas sim misturas de alergénios conhecidos com o soro do paciente (Miller *et al.*, 2013).

Os anticorpos que não reagiram são lavados e arrastados para fora. Então a IgE ligada ao alergénio é detetada usando-se um reagente específico para a IgE. Este reagente é ligado a uma enzima (ELISA). A quantidade de reagente específico para IgE ligado é quantificada por métodos colorimétricos, fluorométricos ou radiométricos. A quantidade de sinal gerado é proporcional à quantidade de reagente específico para IgE, o qual por sua vez

é proporcional à quantidade de IgE alérgénio-específica. São múltiplas as variações técnicas deste princípio básico que são comercializadas atualmente (DeBoer & Hillier, 2001).

É importante referir que os testes serológicos IgE alérgénio-específica nunca são completamente sensíveis, nem completamente específicos. A standartização interlaboratório e os controlos de qualidade são inadequados. A partir do momento que as fontes de extratos de alérgénios variam de teste para teste, não é possível comparar os resultados entre dois testes serológicos diferentes, e a variação pode ser tanta que são obtidos resultados positivos utilizando um teste e são obtidos resultados negativos quando se submete a mesma amostra a um outro laboratório (Miller *et al.*, 2014).

Além disso, cães clinicamente saudáveis podem ter testes serológicos positivos para a deteção de IgE, enquanto outros cães clinicamente atópicos podem ter resultados negativos (ALD) (Deboer & Hiller, 2001), motivo pelo qual os resultados devem ser interpretados conjuntamente com a situação clínica (Miller *et al.*, 2014). Em medicina humana, são usados extratos standartizados ou determinantes alérgénicos principais, porém, em termos de medicina veterinária na maioria dos alérgénios ainda são desconhecidos os determinantes alérgénicos principais a que cada cão reage.

A natureza do reagente de deteção IgE-específico e a sua especificidade é também muito importante para prevenir ligações não desejadas a IgG. A IgE e IgG contêm regiões muito similares, não só na cadeia leve como na cadeia pesada, o que pode levar a problemas de reações cruzadas entre elas. Por este motivo os testes serológicos utilizam reagentes anticorpos anti-IgE canina monoclonais, policlonais ou misturas de anticorpos monoclonais anti-IgE ou o recetor FcEpsilon (recetor específico para a cadeia pesada de IgE) (Miller *et al.*, 2014).

A discrepância entre os resultados do teste intradérmico e teste serológico pode ser causado por vários fatores, incluindo a variabilidade de extratos alérgénicos e o facto de um teste medir a IgE circulante e o outro medir a IgE cutânea. Também o fator investigador é importante, devido à sua função na interpretação de reações moderadas. Este último fator deve ser tido em conta quando se considerar existir pouca relação entre os resultados do teste serológico e do teste cutâneo (Miller, *et al.*, 2013).

Atualmente o consenso clínico universal sobre a utilização da serologia de IgE alérgénio-específica na DAC reconhece que estes testes serológicos são testes de IgE e não testes alérgológicos, e assim sendo são meras ferramentas de diagnóstico e terapêutica e não

testes de diagnóstico definitivo. A utilização destas ferramentas pode ser melhorada com a utilização correta, principalmente se antes do seu uso, outros possíveis diagnósticos tenham sido eliminados da consideração e tenha sido feito um diagnóstico clínico firme de DAC (DeBoer & Hiller, 2001).

7.4.2.3. Resultados falsos negativos e falsos positivos em provas serológicas

Os resultados dos testes serológicos alérgico-específicos podem ser influenciados por fatores intrínsecos ao paciente ou por fatores extrínsecos ao mesmo nomeadamente ambientais. A importância da idade, teoricamente animais jovens terão maior quantidade de IgE em circulação em comparação com os adultos, fatores sazonais, que são relevantes na identificação da altura do ano em que se deve realizar o teste, e imunoterapia que visa reduzir a sensibilização do indivíduo a determinados alérgenos, são fatores que nos testes serológicos alérgico-específicos não têm sido objeto de estudo intenso o que acarreta um caráter anormal à situação dada a extrema frequência com que se utilizam estes testes. A variação sazonal da doença, como em qualquer teste alérgico, uma administração de corticosteroides ou anti-histamínico anterior ou durante o teste, podem afetar os seus resultados.

7.4.3. Provas in-vivo

As provas in-vivo incluem a aplicação epicutânea dos alérgenos através de um emplastro (*atopy patch test* ou APT), e o teste intradérmico. Ao usar o teste do emplastro, significa que os alérgenos se aplicam na pele normalmente por oclusão e aí são deixados a reagir por 24-48h, pois o maior *score* lesional é alcançado às 48h após a aplicação do emplastro, o que representa uma desvantagem em relação ao teste intradérmico, no qual o *score* máximo se atinge entre as 6 e 12h após a injeção. Apesar disso, as injeções intradérmicas de alérgenos relevantes ou anticorpos policlonais anti-IgE num cão com pele atópica ou pele normal reproduzirão reações imediatas e tardias que mimetizam as lesões microscópicas dérmicas mas não epidérmicas de DAC. Em humanos com DA, a aplicação epicutânea de alérgenos para os quais o paciente é hipersensível (APT) reproduz a maioria, se não todas, as alterações imunológicas vistas em lesões naturais, sendo útil para avaliar a eficácia de drogas antialérgicas para a prevenção ou tratamento das lesões induzidas. Devido

à falta de estudos, o teste do emplastro tem sido mais utilizado em contexto de investigação e não na prática clínica (Olivry *et al.*, 2006).

7.4.3.1. Teste intradérmico

O teste intradérmico é considerado o teste *gold standart* para a identificação de alergénios ambientais na DAc. Este teste envolve a medição da resposta alérgica na pele, que é o alvo da reação alérgica, mas também apresentam vantagens e desvantagens (Paterson, 2008). O teste intradérmico define-se como uma medição indireta da reatividade dos mastócitos na presença de IgE. Para que um teste intradérmico seja fiável é elementar que seja efetuada uma seleção de alergénios ajustada aos sinais clínicos apresentados. Se tivermos em consideração que os alergénios, principalmente os pólenes, que variam de acordo com a situação geográfica, é muito importante que o veterinário conheça a zona geográfica onde o paciente reside de modo a identificar os pólenes caraterísticos dessa região (Hensel *et al.*, 2015).

As concentrações dos alergénios utilizados nos testes intradérmicos têm sido ajustadas ao longo dos anos. A concentração ótima de um alergénio é a concentração mais alta que não produz reações irritantes em pelo menos 90% de indivíduos normais (Hensel *et al.*, 2004). A maioria dos alergénios, como histamina, pólenes, bolores e insetos, têm sido testada a 1000 unidades de azoto proteico (PNU)/ml embora alguns sejam testados a concentrações inferiores, os casos mais notáveis são os ácaros do pó doméstico que são testados a 250 PNU/ml e a pulga que é testada a 500 PNU/ml (Griffin, 2014; Hensel *et al.*, 2015). Os alergénios após serem diluídos são relativamente estáveis e podem ser guardados em frascos de vidro até 8 semanas e em seringas de plástico até 2 semanas a 4°C. As soluções a utilizar no teste devem ser retiradas do refrigerador pouco antes de aplicar o teste intradérmico, mas com o tempo suficiente que permita alcançar a temperatura ambiente. Ainda que a seleção de alergénios seja feita com base na prevalência dos mesmos numa zona geográfica específica, esta seleção é ainda influenciada pela preferência e experiência do dermatologista, mesmo dentro da mesma região geográfica (Hensel *et al.*, 2015). Neste procedimento, todos os cães necessitam sedação, com medetomidina 20-40mg/kg EV por exemplo (Domitor®). Para inoculação na pele do tórax ventro-dorsal, faz-se tricotomia. Os sítios do teste na pele são marcados com um marcador à prova de água e aplicam-se injeções intradérmicas de 0,05ml de cada solução de histamina (H1 e H2) na concentração 1:10,000

w/v (0.1 mg/mL) como controlo positivo, de cada solução de alérgénios e de um controlo negativo (0,9% de solução tampão salina com fenol, a mesma substância utilizada para diluir os alérgénios (Hensel 2015), usando seringas de 0,5ml com agulhas de 27-G (Bauer *et al.*, 2010; Hensel *et al.*, 2004). Os mastócitos a que se liga o alérgénio irão desgranular, libertando mediadores como histamina, a qual irá resultar na formação de uma pápula, geralmente, dentro dos 30 minutos após a injeção (Griffin, 2014). Cada sítio marcado no teste é avaliado pelo mesmo avaliador aos 15 e aos 30 minutos após a injeção, subjetivamente avaliando o eritema e endurecimento, e objetivamente pela medição do diâmetro (média entre o diâmetro vertical e horizontal) de qualquer formação papular (Hensel *et al.*, 2015). O controlo negativo e positivo são avaliados aos 15min para determinar o diâmetro com o qual cada alérgénio será comparado (Bauer *et al.*, 2010). Adicionalmente podem ocorrer reações imediatas de fase tardia (6 horas) e reações retardadas nos locais do teste (24-48horas depois das injeções), não se sabendo a sua importância clínica (Miller, *et al.*, 2013). As reações ao teste intradérmico podem ser avaliadas subjetivamente, objetivamente ou por uma combinação de ambos os métodos. A avaliação subjetiva é baseada no diâmetro percebido, eritema e turgência da pápula, e é uma análise visual e táctil de cada reação, comparando com o controlo positivo e negativo. Por convenção as pontuações subjetivas variam numa escala de 0 a 4+. Este método parece ser mais utilizado na prática clínica como representado na tabela 31. Uma pontuação de 2+ é considerada clinicamente significativa (Hubbard & White, 2011).

Tabela 31: Parâmetros de pontuação subjetiva (Hubbard & White, 2011).

Parâmetros de pontuação subjetiva	
Pontuação subjetiva	Descrição
1+	Pápula 25% maior que o controlo negativo
2+	Pápula 50% maior que o controlo negativo
3+	Pápula 75% maior que o controlo negativo
4+	Pápula do mesmo tamanho ou maior que o controlo positivo
superior a 2+	Reações significativamente positivas de interesse clínico

Em contraste, a avaliação objetiva é baseada somente no diâmetro da pápula medido em milímetros (Hubbard & White, 2011). Uma reação à concentração de alérgénio injetada é considerada positiva se for eritematosa e/ou túrgida, e se o diâmetro da pápula for igual ou superior ao diâmetro médio entre o controlo negativo e o controlo positivo de fosfato de histamina (H1 ou H2) (Hensel *et al.*, 2004). Até à data, não existe um método de avaliação do teste intradérmico standartizado, utilizando-se em cães tanto o método

subjetivo como objetivo. Apenas as reações positivas clinicamente significantes são consideradas para inclusão nos protocolos de imunoterapia. (Hubbard & White, 2011)

7.4.3.2. Resultados falsos positivos e falsos negativos em testes intradérmicos

Os falsos positivos podem ser definidos em teoria como reações observadas no local do teste intradérmico que simulam a pápula típica de uma reação mediada por IgE a um alérgeno, mas que na verdade não é mediada por IgE. Podendo surgir como resultado de extratos de alérgenos irritantes, (contaminação dos extratos, concentração muito alta), má técnica, ou pele irritável (qualquer reação positiva no controlo negativo impossibilita a interpretação do teste. Altamente improvável em cães, assume-se, no entanto, que reações de falsos positivos podem acontecer. Quando executado de acordo com as *guidelines* recomendadas (ACDV *task force on canine atopic dermatitis*), as reações positivas que no teste intradérmico não são consistentes com a história conhecida do paciente podem ser reações irritantes, mas são mais representativas de hipersensibilidade subclínica (Hiiler & DeBoer, 2011). Estima-se que entre 10 e 30% dos cães com DA possam exibir testes intradérmicos negativos. Quando isto acontece o teste é denominado falso negativo.

No teste intradérmico, as razões mais comuns de ocorrência de falsos negativos são o uso de técnica imprópria, a baixa concentração de um alérgeno principal, a interferência de drogas, fatores inerentes ao paciente, a seleção incorreta de alérgenos, ou quando o teste é realizado muito tempo depois do pico da estação. Em teoria, a época do ano recomendada e considerada preferível para fazer o teste intradérmico a cães com doença sazonal, situa-se no fim do pico sazonal ou nos dois meses seguintes. Se esta recomendação for seguida, evita-se uma possível alergia sazonal e baixos níveis de IgEs fora da estação. Em cães com doença não sazonal o teste pode ser feito e testado durante todo o ano. Cães muito jovens podem exibir reações apenas a alguns alérgenos uma vez que o cão ainda está a criar a sua gama de hipersensibilidades a alérgenos. Se a resposta à terapêutica for pobre, o teste deve repetir-se mais tarde. Se não se observa pápula e irritação no controlo positivo, deve-se suspeitar de interferência de drogas ou fatores ligados ao paciente (Hillier & DeBoer, 2001).

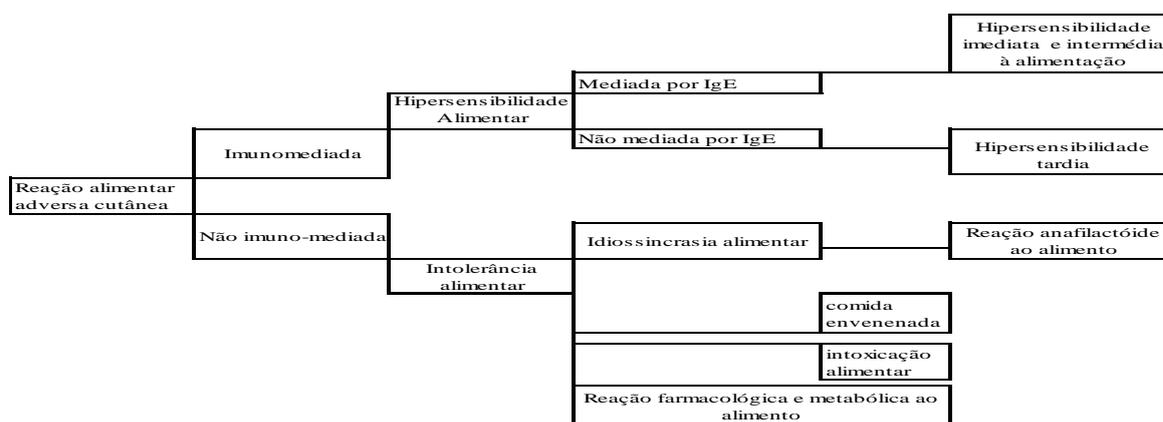
7.4.3.3. Reações adversas

Em cães, as reações adversas aos testes intradérmicos são raras, no entanto, podem ser fatais e devem ser tratadas como uma emergência. Se aparecer prurido e inflamação na zona do teste esta tem de ser tratada com compressas frias e glucocorticoides tópicos ou

orais de curta ação. Se surgir urticária local e generalizada o tratamento tem de admitir anti-histamínicos e glucocorticoides sistémicos. Existe também a possibilidade de ocorrências de choque anafilático e colapso como consequências raras de um teste intradérmico, e que requerem tratamento imediato e intensivo (Hillier & DeBoer, 2013). As reações adversas severas muito raramente acontecem, mas as registadas apareceram mais em boxers e pit bulls (Miller *et al.*, 2013). De referir ainda, a utilidade de utilização da adrenalina IM como a única medicação verdadeiramente de emergência.

7.4.4. Reações adversas ao alimento e a DAC

Parte das reações cutâneas adversas ao alimento, em cães, são provocadas por alergia alimentar mediada por IgE. No entanto, a maioria dos cães que apresentam sinais clínicos de alergia alimentar, não ostentam nem hipersensibilidade mediada por IgE nem nenhum tipo de mecanismo imunológico associado. Muitas histórias e sinais clínicos são semelhantes entre DAC e reações adversas ao alimento em cães. Em particular, encontram-se nos dois o aparecimento em idade jovem, prurido nas orelhas, axilas, zona inguinal e distal dos membros, otite frequente e infeções secundárias recorrentes por *Malassezia*. Em cães com apresentação dos sinais clínicos não sazonal é extremamente difícil, se não impossível, distinguir as doenças apenas com uma base clínica (Hillier & Griffin, 2001). O quadro 1 ilustra os vários tipos de RCAA.



Quadro 1: Classificação das RCAA: (Hensel, 2010)

7.4.4.1. Testes intradérmicos e serológicos em reações cutâneas adversas ao alimento

Muitos laboratórios oferecem painéis de alérgenos para IgE alimentar-específicos, apesar do facto de vários estudos terem sugerido que nem a serologia nem os testes intradérmicos são confiáveis para diagnosticar DAC (Hensel *et al.*, 2015).

O teste intradérmico tem uma sensibilidade baixa (10-33%) e uma especificidade muito variável (50-95%) (Hillier & DeBoer, 2001). Os testes alérgenos para IgE alérgeno alimentar-específico são considerados insensíveis, não específicos e não confiáveis para o diagnóstico de reações alimentares adversas. Além disso, se nem todas as reações alimentares adversas são mediadas por IgE, então até o teste perfeito IgE específica do alérgeno alimentar não se mostra viável neste caso (DeBoer & Hillier, 2001). Por estas razões, o método de escolha para o diagnóstico de sensibilidade alimentar continua a ser a triagem de dietas de exclusão (DeBoer & Hillier, 2001). Alguns resultados promissores foram obtidos por teste patch para componentes alimentares (Johajnsen *et al*, 2013), mas por enquanto este método prossegue num período experimental e requer posterior avaliação (Hensel *et al.*, 2015).

7.4.5. Biópsia Cutânea e Histopatologia

A biópsia está recomendada quando se suspeita de lesões neoplásicas, lesões ulcerativas ou vesiculares, pele não responsiva ao tratamento convencional, doenças da pele raras ou graves (especialmente quando o cão está sistemicamente debilitado) e para fazer um diagnóstico quando os fármacos a utilizar são caros ou potencialmente perigosos para o animal. Ainda assim a biópsia não dará um diagnóstico definitivo mas permitirá ao clínico enquadrar a doença dentro dum grupo geral, como neoplasia, infeção e parasitas profundos (foliculite, celulite, furunculose, demodecose), doença imunomediada (doença autoimune, vasculite), doença endócrina (hiperadrenocorticism, displasia folicular), desordens da queratinização (adenite sebácea, seborreia primária), alergia e parasitas superficiais (pulgas, sarcóptes). A biópsia pode fornecer grandes quantidades de informação quando são colhidas as amostras apropriadas. Idealmente deve obter-se biópsias das lesões iniciais e das possíveis localizações das lesões primárias. (Paterson, 2008)

A dermatite espongíotica com exocitose eosinófila é reportada na fase aguda de DAc. Também a dermatite perivascular superficial com exocitose linfocítica é descrita na pele atópica. (FIG.B E C) (Miller *et al*, 2013). O aumento do número de células T CD4+ e CD8+ encontra-se na pele atópica lesional, com uma predominância de células T CD4+ na epiderme. Na pele atópica não lesional existe também uma infiltração de células T CD4+ e CD8+, mas sem predominância de células T CD4+. A contagem de células de Langerhans epidérmicas é significativamente maior em exemplares atópicos não lesionais. Também

eosinófilos intactos e desgranulados podem ser vistos abaixo do estrato córneo da pele canina atópica lesional. Células dendríticas ligadas a IgE são vistas na epiderme e derme atópicas e na derme atópica não lesional, mas não em espécimes de pele normal. Células apresentadoras de antígeno CD1c+ são encontradas acumuladas na pele atópica após a exposição ao alérgeno, revelando a importante função da captura epicutânea do alérgeno.

As reações de fase tardia mediadas por IgE foram caracterizadas, e concluiu-se que a migração das células dermais é composta principalmente por neutrófilos e granulócitos eosinófilos ativados, e observa-se um influxo de linfócitos T $\alpha\beta$ e células dendríticas dérmicas nos últimos estágios da reação de fase tardia. Os neutrófilos e eosinófilos estão presentes na derme após 1 hora, atingem o seu máximo às 6h, e descem 24h após a exposição. As células mononucleares aumentam significativamente às 6 horas e são as predominantes 24h após a exposição ao antígeno. Os mastócitos na pele de cães atópicos são heterogêneos em relação às propriedades de fixação e coloração do tecido. Depois da exposição ao antígeno, o número de mastócitos "típicos" detetáveis nas secções de tecido descem progressivamente durante um período de 24h, enquanto que o número de mastócitos "atípicos" é baixo após 1 hora da exposição e aumenta após 24 horas. Os mastócitos "atípicos" participam na resposta aguda inicial ao antígeno, e os mastócitos "típicos" podem estar associados com o desenvolvimento de reação de fase tardia (Miller *et al*, 2013).

8. TRATAMENTO

A DAC é uma doença cutânea prurítica recorrente para a qual o tratamento tem variado ao longo do tempo e localização geográfica. The International Task Force for canine Atopic Dermatitis recomenda uma abordagem multifacetada para tratar os cães com esta doença. É importante perceber que a DAC é uma doença incurável e os clientes devem ser informados desde o início, para que não criem expectativas irreais. O tratamento é, portanto, para toda a vida e baseia-se mais no controlo que na cura. Por isso, torna-se especialmente importante, que outros potenciais problemas cutâneos tenham sido excluídos ou controlados antes de começar o tratamento. O tratamento da DAC pode envolver as seguintes modalidades: Evicção do contacto com as fontes alérgicas, imunoterapia alérgico-específica, glucocorticoides, ciclosporina, anti-histamínicos, ácidos gordos essenciais, ervas chinesas, tratamento tópico, e controlo das infeções secundárias da pele e ouvidos. Num caso típico, mais de três dos tratamentos acima citados podem ser necessários ao mesmo

tempo, especialmente se se quer evitar o uso de glucocorticoides ou minimizar o seu uso. Casos muito severos podem necessitar quatro ou cinco tipos de tratamentos concomitantes. O trabalho do clínico é encontrar a combinação correta destes tratamentos que controlam os sinais clínicos sem induzir reações adversas graves, e tudo com um custo apropriado para o tutor (Hill, 2009).

As melhorias do cão só serão percebidas pelo tutor se um tratamento de manutenção a longo prazo for prescrito, o que proporciona controlo contínuo, mais do que uma terapia *stop-start* prescrita em múltiplas visitas. No entanto, as opções de tratamento para DAC não são universalmente efetivas e se um caso não está a responder a um tratamento é necessário tentar outras opções até ser conseguido um controlo adequado. As causas mais comuns de resultados não satisfatórios são diagnósticos incorretos, falha no controlo de infeções secundárias antes de avaliar a eficácia dos fármacos antiprurido, e instituir imunoterapia com base num teste serológico sem realizar um diagnóstico completo e avaliação terapêutica do caso. Casos bem controlados que recidivam devem ser cuidadosamente reavaliados porque podem indicar outra doença cutânea mais que um agravamento da DAC (Hill, 2009).

O tratamento é fundamentalmente centrado em quatro fatores: tempo (lesões crónicas ou lesões agudas), presença de prurido, inflamação e infeções. A cronicidade das lesões e a sua gravidade irão determinar a escolha de medicação a curto prazo *versus* medicação a longo prazo, tendo em consideração efeitos adversos, eficácia e custos. As infeções cutâneas, bacterianas e/ou fúngicas, são exacerbadores importantes, e como tal devem ser apropriadamente tratados (Santoro, 2018).

8.1. Tratamento de crises agudas

Identificar e evitar a exposição a alergénios

No caso de aparecerem sinais de exacerbação num cão que previamente tinha a doença em completa ou quase completa remissão, deve-se encontrar, e se possível, eliminar as causas de tal exacerbação. As causas mais comuns de reaparecimento de sinais são os alergénios das pulgas, dos alimentos e do ambiente (ácaros do pó doméstico, pólenes). No caso de exacerbação aguda de DAC, especialmente em áreas onde a infestação de pulgas é endémica, deve primeiro averiguar-se se as pulgas podem ter contribuído para o agravamento dos sinais. Simultaneamente, os tutores devem ser questionados se têm

conhecimento do cão ter ingerido algum dos alimentos ao qual seja hipersensível. Finalmente e não menos importante revela-se a consulta de meios que permitam conhecer as concentrações de pólen *online*, de modo a entender quais os pólenes ofensivos que estão em suspensão aérea na zona geográfica do paciente (Olivry, *et al.*, 2010).

Avaliar o uso de terapia antimicrobiana

As infeções da pele e dos ouvidos são motivos comuns que justificam a razão do prurido e das lesões piorarem agudamente. Se se identificarem infeções bacterianas ou por *Malassezia*, a terapia antimicrobiana é a indicada, normalmente utilizando a combinação de medicamentos tópicos com ou sem medicamentos orais. Para as infeções cutâneas, estão recomendados champôs ou soluções contendo fármacos antibacterianos (ex: chlorhexidina, triclosan) e/ou antifúngicos (ex: miconazol, cetoconazol). As fórmulas que contêm peróxido de benzoílo, devido aos seus efeitos desidratantes e irritantes não estão recomendadas em cães com DA sem a utilização subsequente de um hidratante tópico. No caso das lesões bacterianas ou fúngicas serem localizadas é aconselhado o uso de antibióticos (ex: clindamicina, mucopirocina, ácido fusídico), antisépticos (ex: clorhexidina), ou antifúngicos (ex: cetoconazol, terbenafina, miconazol, clotrimazol) na forma de cremes, pomadas ou toalhetes/discos impregnados.

Os tutores devem ser aconselhados a monitorizar os sinais de agravamento do prurido e das lesões cutâneas depois da aplicação tópica de antissépticos, se isto acontecer deve fazer-se uma cultura bacteriana e teste de sensibilidade a antibióticos (TSA) e/ou considerar a utilização de outro produto. Se as lesões são generalizadas ou graves, então tem de se ponderar a utilização de antibióticos ou antifúngicos orais (Olivry *et al.*, 2010; Castro, 2016).

Melhoria da higiene e dos cuidados com o pelo

As formulações contendo lípidos, açúcares complexos e antissépticos (Allermyl, Virbac) ou fitoesfingosina, óleo de framboesa e lípidos (Douxo Calm, Ceva) demonstraram um efeito modesto nas lesões cutâneas e prurido em cães alérgicos. Este benefício é provavelmente maior em cães com DA ligeira. A intensidade e frequência dos banhos revelam-se um dos fatores mais importantes no alívio do prurido (Olivry *et al.*, 2015).

Para conseguir o efeito ótimo das substâncias antipruríticas dos champôs, é frequentemente recomendado um tempo de contacto prolongado pelo menos de 10min. Demonstrou-se que a utilização do champô (Allermyl®, Virbac) numa banheira de

hidromassagem especialmente concebida para cães (Sanwhirl®) tornava o efeito antiprurítico mais pronunciado do que numa banheira convencional e utilizando apenas água. Curiosamente a utilização da mesma banheira de hidromassagem sem champô proporcionou o mesmo efeito antiprurítico em 1 dos 5 cães do estudo (Löflath, et al., 2007). A utilização de champôs ou condicionadores com outros ingredientes constituintes como oatmeal, pramoxine, anti-histamínicos, lípidos ou glucocorticoides não demonstraram nenhum efeito benéfico, o que sugere que o benefício do banho pode residir no facto de se limpar o animal (Olivry *et al.*, 2010).

8.1.1. Redução do prurido e lesões cutâneas

8.1.1.1. Tratamento a curto prazo com glucocorticoides tópicos

Os *sprays* com glucocorticoides tópicos são efetivos para o tratamento de exacerbações agudas da doença, especialmente para lesões localizadas e de curta duração. A duração do tratamento e frequência deve ser adaptada aos sinais clínicos do paciente. As aplicações devem continuar até à remissão completa e estável dos sinais clínicos (Olivry, 2015). Os glucocorticoides tópicos apresentam menos efeitos adversos sistémicos (ex: poliúria, polidipsia, polifagia, infeções de trato urinário, atrofia muscular) comparando com os glucocorticoides orais. No entanto, a atrofia cutânea, comedões e calcinose cutis são potenciais efeitos secundários adversos da sua utilização tópica. Quimicamente os glucocorticoides tópicos, podem ser divididos em "velha geração" e "nova geração". Dos primeiros fazem parte a hidrocortisona, prednisolona, acetono de triamcinolona, betametasona. A "nova geração" incluem glucocorticoides tópicos diester, como mometasona furoato, aceponato de hidrocortisona, e prednicarbato, estes são metabolizados "in situ" em moléculas inativas, reduzindo drasticamente a presença de efeitos secundários adversos sistémicos (Santoro, 2018). Demonstrou-se que a aplicação diária durante uma a duas semanas de um spray com aceponato de hidrocortisona (Cortavance, Virbac) melhora significativamente o prurido e as lesões em cães atópicos (Olivry et al., 2015).

8.1.1.2. Glucocorticoides orais de curta ação ou Oclacitinib

A administração oral de prednisolona, prednisona ou metilprednisolona na dose de 0,5 a 1mg/kg por dia, em uma ou dividida em duas doses, demonstrou melhorar os sinais clínicos em cães com DA grave ou extensa. Os efeitos adversos dos glucocorticoides orais

são normalmente proporcionais à potência do fármaco, dose e duração da administração. O tratamento de crises agudas de DAC com glucocorticoides de longa ação injetáveis está contraindicada (Olivry *et al.*, 2015).

Se os sinais clínicos são muito graves ou não melhoram rapidamente, pode ser necessário manter alguns fármacos durante mais tempo, isto consegue-se com doses e frequências de administração mais baixas para controlar os sinais clínicos. O uso de glucocorticoides é geralmente contraindicado no caso de infeções bacterianas cutâneas superficiais ou profundas concomitantes (Olivry *et al.*, 2010).

O Oclacitinib (Apoquel, Zoetis) pode ser prescrito a 0,4-0,6mg/kg oralmente duas vezes por dia até 14 dias para rapidamente reduzir as lesões da pele e prurido. O tratamento curto com Oclacitinib é considerado seguro. A maioria dos cães têm sinais de DA que respondem aos glucocorticoides orais ou Oclacitinib, a falha no benefício clínico rápido com estas categorias de fármacos, deve levar o clínico a considerar diagnósticos alternativos ou a presença de complicações secundárias como infeções cutâneas, ectoparasitismo, ou reações alimentares não atópicas. Como teoricamente estas drogas induzem potencialmente imunossupressão, o uso concomitante de glucocorticoides orais e Oclacitinib está contraindicado, especialmente em casos de infeções. O seu uso combinado não foi avaliado (Olivry *et al.*, 2015).

8.1.2. Intervenções que parecem ser pouco ou nada benéficas no tratamento de crises agudas de DAC

8.1.2.1. Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos devido o seu modo de ação, antagonistas/agonista inverso do recetor de histamina tipo-1 (ex: histaminas antialérgicas comuns como hidroxizina, difenidramina e clorfeniramina) não são benéficos no tratamento de crises agudas de DAC pois não têm tempo de bloquear o recetor de histamina antes da sua ocupação pela histamina libertada nas reações alérgicas precoces (Olivry *et al.*, 2010). No entanto, eles podem ser benéficos em alguns cães com a doença, quando administrados antes da crise acontecer, de modo a bloquear os efeitos da histamina.

O benefício clínico deve-se em parte ao seu efeito sedativo. Devido à sua eficácia limitada, estes fármacos devem utilizar se em cães com DA ligeira (Olivry *et al.*, 2015). Aproximadamente 25% dos clientes que administraram anti-histamínicas orais aos seus cães

reportam que este tratamento é muito efetivo (Dell *et al.*, 2012, *cit in* Olivry, 2015; Castro, 2016).

Um estudo controlado aleatório reportou que duas anti-histaminas orais, uma combinação de hidroxizina e clorfeniramina (Histacalmine, Virbac) e dimetindene (Fenistil, Novartis), melhora ligeiramente o prurido e as lesões em cães com DA (Eichenseer, Johansen & Muller, 2013 *cit in* Olivry *et al.*, 2015). Contrariamente, a administração oral de um anti-histamínico tipo 1 (hidroxizina) não previne o desenvolvimento de lesões num modelo experimental de DAc aguda, em cães sensibilizados com alergénios dos ácaros do pó doméstico (Baeumer *et al.*, 2011, *cit in* Olivry, 2015).

8.1.2.2. Ácidos gordos essenciais

Os suplementos de ácidos gordos essenciais (AGE) necessitam da sua incorporação nas membranas celulares, o que acarreta a necessidade de várias semanas de tratamento, tal carência leva a que os AGE não se mostrem benéficos no tratamento de crises agudas de DAc (Olivry *et al.*, 2010).

8.1.2.3. Inibidores do calcineurin

A pomada de tacrolimus 0,1% demonstrou ser benéfica na redução de lesões e prurido localizado quando aplicada até duas vezes por dia, ainda assim devido ao início demorado do efeito do tratamento e da irritação ligeira observada na pele, faz desta intervenção inadequada para o tratamento de crises agudas de DA. Também a ciclosporina oral não está recomendada para o tratamento de crises aguda de DAc, pelo mesmo motivo, ou seja, o demorado início do seu efeito (Olivry *et al.*, 2015)

8.2. Opções de tratamento para DAc crónica

8.2.1. Dietas restritivas em cães com DA não sazonal

Os alergénios alimentares podem causar exuberâncias de sinais clínicos de DA em cães hipersensíveis a tais alergénios. Estes pacientes costumam exibir sinais recorrentes durante todo o ano, como resultado devem fazer-se triagens dietéticas restritivas-provocativas (ex: dietas de eliminação) em todos os cães com DA não sazonal para determinar quanto estão a contribuir os alergénios alimentares para os sinais clínicos desses pacientes. Há que ter em conta que até quando as dietas de controlo são feitas no início da

doença, este aspeto deve voltar a ser tido em consideração no caso de recidivas dos sinais clínicos, especialmente quando os anti-inflamatórios não são ou deixaram de ser efetivos, dado que os cães podem adquirir novas hipersensibilidades, e o desenvolvimento de uma nova alergia alimentar pode ser a causa da exacerbação de DA (Olivry *et al.*, 2010; Olivry *et al.*, 2015).

8.2.2. Implementação de um regime de controlo de pulgas efetivo

Existem evidências que o *status* atópico predispõe os cães a desenvolver hipersensibilidade aos antígenos salivares da pulga se repetidamente expostos às picadas das mesmas. Como resultado, onde a infestação de pulgas é endémica, todos os cães com DA devem ser tratados ao longo do ano com adulticidas de pulgas combinadamente com medidas ambientais relevantes. Deve ter-se em conta que a efetividade dos produtos é limitada pelo uso frequente de champôs, e por consequência exige-se cuidado na seleção do produto, e se necessário, aplicações mais frequentes de adulticidas são recomendadas no caso de banhos frequentes. O uso de adulticidas orais é especialmente benéfico nesta situação (Olivry *et al.*, 2010).

Um estudo estabeleceu a superioridade de spinosad (confortis, Elanco) em relação ao fipronilo combinado com metoprene (frontline Plus, Merck) no controlo de prurido associado à picada da pulga nas condições de campo. A maior eficácia de spinosad poder dever-se à sua atividade prolongada e/ou velocidade rápida de matar (Drydet, *et al.*, 2013 *cit in* Olivry *et al.*, 2015).

8.2.3. Implementação de medidas de controlo dos ácaros do pó

As glicoproteínas do dermatophagoides são os alérgenos mais comuns em cães com DA em todo o mundo, por isso a redução dos ácaros e dos seus alérgenos na casa do paciente torna-se muito importante, apesar de muito difícil de executar (Olivry *et al.*, 2015).

Existe um estudo que refere o benefício do uso de benzoato de benzilo em *spray* como acaricida efetivo na redução dos sinais clínicos em cães com DA (Swinner & Vrrrom, 2004 *cit in* Olivry *et al.*, 2015).

Outro estudo realizado, teve por base o isolamento de cães em jaulas em que os ácaros do pó doméstico foram controlados, o que demonstrou uma rápida melhoria na maioria dos cães com hipersensibilidade a alérgenos ambientais mediada por IgE (Fujimura, 2011 *cit in* Olivry, *et al.*, 2015).

Produtos, como sprays para carpets, pulverizadores, ou produtos spot-on, contendo ingredientes diferentes de benzoato de benzilo, vendidos em alguns países que visam reduzir os níveis de alérgenos na casa e até no cão, não está provado cientificamente algum benefício clínico. As medidas de controlo dos ácaros do pó doméstico, teoricamente, deveriam ser efetivas em pacientes alérgicos aos ácaros, no entanto, mesmo com o produto específico que demonstrou ser efetivo em reduzir os alérgenos dos ácaros do pó no ambiente o melhoramento dos sinais clínicos em indivíduos hipersensíveis pode não ser evidente. Estas medidas devem ser tomadas apenas para cães comprovadamente hipersensíveis somente a ácaros do pó doméstico, e deve ser utilizada uma combinação de medidas, como utilização de acaricidas, colchões impermeáveis, limpeza intensa e regular da cama e do ambiente e aspiração. Se existir algum benefício na implementação destas medidas levará alguns meses a expressar-se devido à longa persistência no ambiente desses alérgenos (Olivry *et al.*, 2010).

8.2.4. Avaliação do uso de terapia antimicrobiana

Como já referido, a pele e os ouvidos dos cães com DA são normalmente infetados ou colonizados com *Staphylococcus* e *Malassezia*. Suspeita-se que estes microrganismos possam contribuir para os sinais clínicos da doença (DeBoer & Marsellha, 2001).

A citologia da superfície da pele e dos ouvidos é útil na medida que determina a presença ou não de *Malassezia* ou *Staphylococcus* nas zonas lesionais. As decisões de tratamento antimicrobiano baseadas apenas nos números microbianos são incorretas e inapropriadas sem ter em conta outros fatores, como a virulência microbiana e a resposta do hospedeiro, que provavelmente desempenham um papel importante na génese dos sinais clínicos.

Como exemplo, um pequeno número de microrganismos podem desenvolver a formação de lesões de DA quando estes são patogénicos, produzindo superantígenos ou toxinas, e/ou se o cão é hipersensível a alérgenos microbianos. Em contraste, um grande número de organismos pode não causar nenhum dano se estes são espécies ou estirpes não-virulentas não patogénicas, e/ou o cão tem montada uma resposta imune protetora contra estes microrganismos. Consequentemente, o resultado da citologia deve ser limitado a "presença" ou "ausência" de bactérias ou leveduras detetáveis. Existem evidências que uma parte dos cães com DA desenvolve hipersensibilidade mediada por IgE à *Malassezia* (Olivry *et al.*, 2010).

Os *staphylococcus* e as malassezias contribuem para a severidade dos sinais clínicos das infecções superficiais clássicas, deste modo, deve-se utilizar uma estratégia de cinco passos para determinar a importância e relevância destes organismos na doença do paciente:

- 1) Identificar as lesões cutâneas que sugerem a existência de colonização microbiana (eritema, edema, descamação, seborreia) em localizações específicas, incluindo os ouvidos.
- 2) Documentar a presença de bactérias e/ou leveduras nestas zonas lesionais.
- 3) Implementar intervenções antifúngicas ou antibacterianas específicas.
- 4) Depois das intervenções antimicrobianas, utilizar a citologia para monitorizar o desaparecimento dos organismos previamente identificados.
- 5) Documentar a redução/desaparecimento das lesões cutâneas nas localizações prévias, depois da implementação das terapias antimicrobianas.

A prescrição sistemática de antibióticos e antifúngicos a todos os cães com DA não é recomendada, devido ao risco de aumento da prevalência de microrganismos resistentes a fármacos. A recomendação de terapia antimicrobiana intermitente tópica ou sistémica deve ser uma exceção e considerada apenas em casos de infecções recorrentes que não podem ser tratadas de outros modos (Olivry *et al.*, 2010).

Tanto os veterinários como os proprietários devem controlar o aparecimento de efeitos irritativos ou de secagem dos agentes antimicrobianos, especialmente champôs, que podem induzir um reaparecimento da doença nestes pacientes. O tratamento de cães com otite ou dermatite por *Malassezia* pode ser feito com itraconazol na dose de 5mg/kg administrado uma vez diariamente ou dois dias consecutivos cada semana, durante três semanas, provocando os mesmos resultados clínicos e citológicos (Pinchbeck *et al.*, 2002).

A terbinafina pode ser administrada a cães com dermatite por *Malassezia* na dose de 30 mg/kg uma vez ao dia, por três semanas, provocando o mesmo efeito de melhoria das lesões e da citologia, que quando administrada na mesma dose duas vezes por semana durante três semanas seguidas. A melhoria no prurido é maior quando o tratamento é diário (Berger *et al.*, 2012).

8.2.5. Investigação de outros fatores relevantes para o reaparecimento da doença

Em humanos com DA, fatores ambientais (como baixa humidade, roupa ou detergentes) e fisiológicos (stress) são conhecidos por contribuírem para a severidade dos sinais clínicos de DA. Ainda assim, nos cães, não existem evidências que comprovem o papel destes fatores como causas de exuberância de DAc. No entanto, os tutores observadores

devem ser encorajados e educados a identificar qualquer fator despoletante da doença nos seus próprios animais (Olivry *et al.*, 2010) e consequentemente retirar ou alterar as situações em que consideram acham que a condição do seu cão piora (Olivry *et al.*, 2015).

8.2.6. Melhoria dos cuidados e higiene da pele e da pelagem

8.2.6.1. Banho com champô não irritante vs produtos de aplicação sem remoção

Um banho semanal com água tépida e um champô não irritante é benéfico pelo efeito direto e tranquilizante, pela remoção física dos alérgenos e microrganismos da superfície da pele e finalmente pelo aumento da hidratação da pele. Se a pele está gordurosa e escamosa, está indicada a utilização de champôs antiseborreicos, no entanto se se considerar que as infeções contribuem para os sinais clínicos, é preferível um champô antisséptico. Como o uso frequente de champôs pode originar pele seca e irritada, especialmente se estes forem antiseborreicos e antimicrobianos, então se surgir qualquer exacerbação de sinais depois de um banho, os tutores devem reportar esse facto de modo a prescrever-se um champô diferente. Em alguns casos, os hidratantes podem aliviar a secagem cutânea decorrente do banho (Olivry *et al.*, 2015).

8.2.6.2. Suplementação dietética com ácidos gordos essenciais (AGE)

Em cães saudáveis, a suplementação dietética com AGE, ou alimentação com dietas ricas em omega-6 e ácido linoleico normalmente resulta numa melhoria da qualidade e brilho do pelo associada a uma diminuição da perda transepidermica de água (Marsh, *et al.*, 2000).

Em geral, as dietas enriquecidas fornecem maiores quantidades de AGE que a sua administração oral como suplemento (Roudebush, 2001). Ainda assim, um estudo em que se suplementou a dieta de cães com DA com um suplemento líquido de AGE (Megaderm/EFA-Z, Virbac) durante dois meses resultou em alterações marcadas na bioquímica e ultraestrutura dos lípidos intercelulares do estrato córneo, com ambos os parâmetros a aproximarem-se das características normais da pele quando comparados com o antes da suplementação (Popa *et al.*, 2011). O benefício dos AGE, se algum, pode não ser notado antes dos dois meses de suplementação (Olivry *et al.*, 2001).

Deste modo, não se recomenda a suplementação oral de AGE ou o uso de dietas enriquecidas com AGE como monoterapia para DAc (Olivry *et al.*, 2010; Olivry *et al.*, 2015).

8.2.6.3. Formulações lipídicas tópicas

As formulações lipídicas tópicas podem ajudar a normalizar os defeitos existentes na barreira lipídica do estrato córneo em cães com DA (Olivry *et al.*, 2010)

Um estudo demonstrou que uma preparação tópica baseada no complexo lipídico da pele, contendo ceramidas 1, 3 e 6 II, colesterol, lauril lactato de sódio, laurato depoliglicerilo-4, produzido como uma emulsão com goma xantana e água (Allerderm / Derm-1 Spot-on; Virbac Laboratory, Carros, France), aplicada seis vezes, com intervalos de três dias, ajuda a normalizar as anomalias de perfil lipídico do estrato córneo, promovendo a biossíntese de lípidos pelos queratinócitos, e assim origina uma barreira epidérmica mais eficiente (Popa, *et al.*, 2012). Devido à inconsistência dos ensaios clínicos, existem poucas evidências científicas do benefício da utilização de formulações tópicas contendo lípidos para recomendar a sua utilização como monoterapia em DAc. O benefício, o custo e a facilidade de uso devem ser comparados com a administração oral de suplementos de AGE ou dietas enriquecidas, uma vez que o benefício da aplicação tópica de formulações de AGE é mínima em cães que já beneficiam do seu aporte oral (Olivry *et al.*, 2015).

8.2.7. Redução do prurido e lesões cutâneas com agentes farmacológicos

8.2.7.1. Tratamento com glucocorticoides tópicos ou tacrolimus

Os glucocorticóides tópicos, como triamcinolona a 0,015% em *spray* (Genesis, Virbac, Ft Worth, TX, USA) e aceponato de hidrocortisona a 0.0584% também em *spray* (Cortavance, Virbac, Carros, France) demonstraram ser altamente eficazes para o tratamento de DAc quando aplicados inicialmente uma vez (Cortavance) ou duas ao dia (Genesis). A frequência e a duração de aplicação de glucocorticóides tópicos deve ser adequada à severidade dos sinais clínicos de cada animal (Olivry *et al.*, 2010). A sua aplicação deve normalmente ser continuada até à completa e estável remissão dos sinais (Olivry *et al.*, 2015). Este tipo de formulações é mais adequado para lesões focais ou multifocais e para utilizações curtas (inferiores a dois meses). Os efeitos adversos mais comuns e importantes da aplicação prolongada de um glucocorticóide potente na mesma área são a diminuição da espessura cutânea (atrofia cutânea), comedões e cistite folicular superficial. Devido a este efeito atrófico sobre a pele, os glucocorticóides tópicos podem ser temporariamente indicados para induzir a diminuição da espessura da pele em lesões cutâneas crónicas liquenificadas (Olivry *et al.*, 2010).

Num estudo que durou 12 semanas, o spray de aceponato de hidrocortisona (Cortavance, Virbac) demonstrou uma eficácia e tolerância semelhante à ciclosporina oral (Atopica, Elanco Animal Health) (Nuttall *et al.*, 2011).

Alternativamente aos glucocorticóides tópicos, a pomada de tacrolimus a 0,1% demonstrou ser altamente eficaz, especialmente em cães com DA localizada e quando aplicada duas vezes ao dia durante uma semana, reduzindo-se posteriormente a frequência de aplicação, e adequando-se esta à necessidade de controlo dos sinais clínicos. A aplicação de tacrolimus pode resultar em sinais que sugerem de irritação cutânea moderada (Olivry *et al.*, 2010). Devido ao seu custo, tacrolimus parece não oferecer mais benefícios quando comparado com os glucocorticóides tópicos, exceto em cães atópicos em que a atrofia cutânea é visível. (Olivry *et al.*, 2015). Como referido anteriormente, tacrolimus não é adequado a crises agudas de DAc, devido ao início lento do benefício da sua aplicação (Olivry *et al.*, 2010).

8.2.7.2. Tratamento com glucocorticoides orais, ciclosporina, oclacitinib ou lokivetmab.

Este tipo de medicamentos está especialmente indicado para cães com DA não localizada, e quando os fatores desencadeantes estejam identificados e eliminados. O início do benefício clínico aparece primeiro com a administração de glucocorticoides orais ou oclacitinib do que com ciclosporina. No entanto, a ciclosporina pode combinar-se com prednisolona oral nas primeiras três semanas de tratamento de modo a acelerar o início da remissão dos sinais (Olivry *et al.*, 2015).

A dose de glucocorticoides orais, tais como prednisona, prednisolona e metilprednisolona deve iniciar-se com 0,5mg/kg, uma a duas vezes ao dia, sendo posteriormente diminuída, à medida que diminuem os sinais clínicos, para a dose e frequência mais baixa necessária para manter uma boa qualidade de vida, controlo dos sinais, e efeitos adversos mínimos. Os efeitos adversos (poliúria, polidipsia, polifagia, predisposição para infeções do trato urinário) dos glucocorticoides orais são comuns e normalmente proporcionais à dosagem e duração da administração. O uso a longo prazo de glucocorticoides pode resultar em calcinose cutânea, e por vezes predispor o desenvolvimento de demodecose. Os glucocorticoides injetáveis de longa ação, devido ao risco de efeitos adversos, não são recomendados a não ser na impossibilidade de tratar o paciente oralmente (Olivry *et al.*, 2010).

Deve-se investigar a administração de medicamentos adicionais que tenham um efeito poupador de esteroides, de modo a reduzir a dose necessária de glucocorticoides orais para controlar os sinais clínicos de DA. Por exemplo, um estudo provou que a combinação de trimeprazina e prednisolona tem um efeito antiprurítico maior que trimeprazina ou prednisolona administrados isoladamente (Paradis *et al.*, 1991). Também se demonstrou que a administração diária de um suplemento líquido de AGE (Viacutan Plus, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) permite a redução da dose de prednisolona (após dois meses de administração do suplemento) necessária para controlar o prurido na DAc (Saevik *et al.*, 2004) e que a utilização de um suplemento de ervas chinesas (Phytopica, Intervet-Schering Plough Animal Health, Milton Keynes, UK) permitiu a redução da dose de metilprednisolona necessária para o tratamento de cães com DA moderada a severa (Schmidt *et al.*, 2009).

A administração de ciclosporina modificada (Atopica, Novartis Animal Health, Basel, Switzerland) deve ser iniciada na dose de 5mg/kg uma vez por dia e continuada nesta dose até que os sinais decresçam para metade ou satisfatoriamente em severidade. Depois de conseguida a melhoria, a dose deve ser reduzida aumentando os intervalos de dosagem (dia sim-dia não) ou diminuindo a dose diária para metade. Depois de uma redução dos sinais clínicos de 75%, a administração deve ser reduzida para duas vezes por semana, ou reduzir 75% da dose original diária (Steffan *et al.*, 2006). O início do benefício clínico da administração de ciclosporina não é esperado até quatro a seis semanas depois do início do tratamento. Consequentemente a resposta ao fármaco não deve ser avaliada, nem deve haver ajustes na dose até um mês após o início do tratamento (Olivry *et al.*, 2010). De modo a aumentar a rapidez do tratamento a ciclosporina administrada a 5mg/kg diariamente pode ser combinada com prednisolona a 1mg/kg uma vez ao dia durante 7 dias, sendo posteriormente administrada na mesma dose em dias alternados durante 14 dias (Dip *et al.*, 2013). A administração concomitante de ciclosporina e glucocorticoides orais a longo prazo resulta, especialmente em doses altas de um ou ambos, num alto risco de desenvolvimento de imunossupressão e consequente aparecimento de infeções oportunistas na pele ou outros órgãos (Olivry *et al.*, 2010; Olivry *et al.*, 2015).

Efeitos adversos como vômitos e diarreias são comuns após o início do tratamento com ciclosporina (Olivry *et al.*, 2010; Steffan *et al.*, 2006). As formulações genéricas de ciclosporina demonstraram ser bioequivalentes à primeira microemulsão de ciclosporina

modificada aprovada (Atopica, Elanco Animal Health), e por isso são substitutas aceitáveis (Olivry *et al.*, 2015). Um estudo reportou que a formulação oral líquida de ciclosporina (Cyclavance, Virbac) é melhor assimilada que a formulação de ciclosporina em cápsulas (Atopica, Elanco Animal Health) (Navarro *et al.*, 2015).

O oclacitinib (Apoquel, Zoetis) deve ser administrado duas vezes ao dia na dose de 0.4 a 0.6 mg/kg durante 14 dias e uma vez ao dia depois disso. No caso de obtenção de remissão completa dos sinais, deve ajustar-se a dose à necessária para manter a remissão dos mesmos. Este fármaco não está aprovado para cães com menos de 1 ano de idade.

A administração a longo prazo de oclacitinib uma vez ao dia parece ser bastante segura, no entanto não está comprovada a sua segurança noutros regimes de dosagem. Num ensaio, o oclacitinib demonstrou melhorar o prurido e os sinais clínicos significativamente melhor que a prednisolona, quando feita a comparação ao 14º dia de tratamento (Gadeyne *et al.*, 2014). A administração a longo prazo de oclacitinib está associada a infeções do trato urinário de novo, vômitos, otites, piodermatites e diarreias em 5 a 10% dos cães. Após a administração prolongada de oclacitinib a cães com DA os parâmetros laboratoriais (hematologia, painéis bioquímicos e urianálise) parecem ser minimamente afetados (Cosgrove *et al.*, 2015).

O uso concomitante de imunoterapia alérgico-específica, champôs, suplementos de AGE ou dietas enriquecidas podem permitir a redução da dose e/ou frequência dos glucocorticoides orais e ciclosporina (e talvez oclacitinib) necessários para manter a remissão dos sinais clínicos de DA. A administração prolongada concomitante de glucocorticoides, ciclosporina ou oclacitinib em qualquer combinação não está recomendada devido ao risco elevado de imunossupressão e predisposição para infeções oportunistas severas da pele e outros órgãos. Não existe consenso quanto à necessidade de monitorização laboratorial durante a administração prolongada de ciclosporina ou oclacitinib. Devido ao risco acrescido de desenvolvimento de infeções do trato urinário, os cães tratados com glucocorticoides orais a longo prazo devem ser monitorizados periodicamente com urianálises e culturas de urina (Olivry *et al.*, 2015).

A IL-31 canina promove o comportamento pruridico em cães e desempenha um papel importante na patogénese da DAC. O aumento da expressão de IL-31 leva ao desenvolvimento de várias características típicas de DAC, como aumento da infiltração de células inflamatórias na pele, prurido severo, alopecia, e lesões cutâneas (Gonzales *et al.*,

2013; Souza *et al.*, 2018). Devido a esta função da IL-31 na doença prurítica, os tratamentos de DAC desenvolvidos incluem o oclacitinib que inibe seletivamente as citocinas dependentes de JAK1(incluindo IL-31) envolvidas na inflamação e prurido, e lokivetmab (Cytospoint™, Zoetis Inc.; Kalamazoo, MI, USA) (Souza *et al.*, 2018).

A IL-31 é produzida por linfócitos Thelper 2 e por linfócitos cutâneos positivos para o antigénio (CLA+) em pacientes humanos, sugerindo que estas células representam a fonte principal desta citocina. A IL-31 liga-se a um recetor heterodinâmico, que consiste no recetor A de IL-31 e recetor B de oncastatina M. Depois de se ligar a este recetor complexo, o sinal de transdução de cascatas como o sinal tradutor de Janus-kinase e ativador de transcrição (JAK-STAT), as vias MAPK (proteína kinase ativada por mitógeno) e P13K (phosphati-dylinositol-3-kinase) são ativadas. Os recetores para IL-31 encontram-se em várias células, como queratinócitos, macrófagos e eosinófilos, e participam na regulação das respostas imunes destas células (Gonzales, *et al.*, 2013).

Lokivetmab é um anticorpo monoclonal caninizado que seletivamente se liga e neutraliza IL-31. Apresenta várias vantagens comparado com outros tratamentos mais comuns, sendo mais rápido o início da atividade, não apresenta restrições de idade, e é seguro e compatível com outros medicamentos. A dose de 2,0mg/kg injetada subcutaneamente tem uma eficácia continuada de pelo menos 1 mês (Michels *et al.*, 2016; Souza *et al.*, 2018).

Um estudo revelou melhoramento do prurido em 116 cães de 132 (87,8%) depois de administrada uma dose inicial de lokivetmab entre 1,8 e 3,7mg/kg. Uma redução de 50% na escala análoga visual foi conseguida em 104 cães (77%). Concluiu-se ainda que cães com prurido severo antes do tratamento e cães de raças grandes/gigantes, têm 2,7 e 2,8 vezes maior probabilidade de tratamento de sucesso, respetivamente. Não existe correlação de sucesso do tratamento e idade de aparecimento dos sinais, cronicidade da doença, dose de lokivetmab e idade de começo de administração de lokivetmab. Cães que previamente não tenham respondido ao oclacitinib são menos prováveis de responder a lokivetmab. Os efeitos adversos de lokivetmab incluem letargia, vômitos, hiperexcitabilidade, dor no local da injeção, e incontinência urinária, e foram reportados em 11 dos 132 cães do estudo (Souza, *et al.*, 2018).

Um outro estudo revelou que lokivetmab não é inferior à ciclosporina na redução do prurido no dia 28 de tratamento (51,90% versus 43,72%) (Moyaert, *et al.*, 2017).

8.2.8. Tratamento com imunomoduladores bioterapêuticos

Em dois ensaios realizados no Japão foi administrado subcutaneamente interferão-gama recombinante canino (Interdog, Toray Industries) numa dose de 5000-10000 unidades/kg, três vezes por semana durante quatro semanas, e posteriormente uma vez por semana, demonstrando-se a sua efetividade para o tratamento da DAC, com efeitos secundários mínimos (Iwasaki & Hasegawa, 2006; Yasukawaa *et al.*, 2010).

O interferão-ómega recombinante felino (Virbagen Omega, Virbac) administrado da mesma forma e dosagem que o interferão-gama recombinante canino demonstrou alguma redução inconsistente e leve das lesões cutâneas e prurido em cães com DA (Carlotti, *et al.*, 2009).

8.2.9. Intervenções que podem ser ligeiramente ou nada benéficas no tratamento de DAC crónica

Não existem evidências para a utilização de anti-histamínicos tipo 1 como monoterapia para o controlo da DAC crónica. Os anti-histamínicos tipo 1 apresentam uma eficácia modesta contra o prurido, ainda que o seu efeito pareça variável entre indivíduos. Para que tenham uma eficácia ótima, esta classe de fármacos deve ser utilizada como preventivos antes de um brote da doença, e não durante ou depois, e devem ser administrados preferivelmente todos os dias de modo contínuo (Olivry *et al.*, 2015).

A hidroxizina e o seu metabólito apresentam ação anti-histamínica no cão e devem ser as preferencialmente utilizadas nesta espécie (Olivry *et al.*, 2010).

Um estudo abrangente revelou que o mastinib (Masivet/Kinavet, AB Science) administrado na dose de 12,5mg/kg uma vez ao dia é moderadamente efetivo na redução dos sinais clínicos em cães com DA. A sua utilização pode desenvolver uma nefropatia com perda de proteínas em alguns cães, que se não for detetada pode ser potencialmente fatal, tornando-se uma limitação para o tratamento com o fármaco. Por este motivo, aquando da sua utilização recomenda-se a execução de urianálises periódicas de modo a detetar o desenvolvimento de proteinúria. O mastinib pode ser útil quando utilizado alternativamente em cães que não respondem a outros fármacos (Cador *et al.*, 2011).

Outro estudo avaliou a administração de pentoxifilina na dose de 20mg/kg, três vezes ao dia, isoladamente ou combinada com suplementação de AGE orais, e reportou

melhorias bastante significativas nas lesões cutâneas e prurido desses animais, verificando-se uma melhoria maior nos cães que foram suplementados com AGE (Sing *et al.*, 2010).

8.2.10. Estratégia para prevenir a recorrência dos sinais

A identificação e evicção dos fatores predisponentes conhecidos (alergénios ambientais e/ou alergénios alimentares, picadas de pulga, infeções) é a melhor estratégia para prevenir a recorrência dos sinais em pacientes com DAc (Olivry *et al.*, 2015).

Um pequeno ensaio testou a eficácia de aceponato de hidrocortisona em *spray* (Cortavance, Virbac) aplicado às áreas previamente afetadas e já tratadas. Quando aplicado dois dias consecutivos por semana o tempo de recorrência de lesões nestes locais demora cerca de quatro vezes mais tempo (média:115 dias) (Lourenço *et al.*, 2016). Quando utilizados glucocortoides tópicos potentes, ainda que intermitentemente, deve-se ter cuidado de modo a evitar atrofia cutânea induzida pelos mesmos (Olivry *et al.*, 2015).

8.2.10.1. Implementação de imunoterapia alergénio-específica

Apesar das importantes limitações, nomeadamente, e como já referido, ligadas à falta de standartização na execução dos testes de hipersensibilidade alergénica, que servem para selecionar os alergénios a incluir na imunoterapia, um inquérito *online* demonstrou que um terço dos tutores de cães atópicos que utilizou este tipo de intervenção durante cinco a dez anos classificou-o com muito ou extremamente efetivo. Além disso, 5% dos cães que receberam imunoterapia alergénio-específica como parte do seu tratamento apresentaram aparente resolução completa dos sinais sem necessitar de tratamento antialergénico adicional (Dell *et al.*, 2012; Olivry *et al.*, 2015; Hensel, 2012).

Outro inquérito a grande escala feito a tutores de cães atópicos que se submeteram a imunoterapia alergénio-específica durante 1 ou mais anos estabeleceu que aproximadamente dois terços foram classificados como tendo uma satisfatória a excelente resposta a esta intervenção (Carlotti *et al.*, 2013).

Não existe superioridade de um protocolo particular de imunoterapia alergénio-específica sobre outras alternativas (tradicional, rápido ou dose-baixa). A frequência de injeções e as quantidades injetadas devem ser adaptadas a cada individuo dependendo das melhoras observadas e a presença de eventos adversos (Olivry *et al.*, 2015).

Existem evidência que administração via sub-lingual (imunoterapia sub-lingual), ou em protocolo rápido (rush), são seguros e efetivos para o tratamento de cães atópicos (Olivry *et al.*, 2015).

Devido à demora do início dos efeitos benéficos, devem ser utilizados temporariamente fármacos anti-inflamatórios para manter uma boa qualidade de vida, até ao efeito da imunoterapia começar a aparecer. A imunoterapia deve ser continuada pelo menos por um ano de maneira a avaliar a sua eficácia (Olivry *et al.*, 2015).

Enquanto a maioria dos pacientes parece necessitar alguns anos de imunoterapia alergénio-específica, deve-se tentar baixar a frequência de administração ou até parar a intervenção, em cães que exibam remissão completa dos sinais prolongada (Olivry *et al.*, 2015).

8.2.10.2. Implementação de imunoterapia não-específica

Existem evidências insuficientes que suportam o uso de probióticos orais como imunoterapia não específica para a prevenção de recorrência dos sinais clínicos ou tratamento de DAc. Apesar disso, um estudo demonstrou que a exposição pré e post-natal ao probiótico *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (Culturelle HS, Culturelle) apresenta algum efeito duradouro na redução dos sinais clínicos em cães previamente e experimentalmente sensibilizados aos ácaros do pó doméstico (Marsellha *et al.*, 2013).

3ª PARTE – CASO CLÍNICO DE DERMATITE ATÓPICA

1. IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

Nome: Ella

Raça: Retriever do Labrador

Sexo: Fêmea esterilizada

Idade: 3 anos

Peso: 30kg

Aptidão: Companhia

Habitat: Indoor (apartamento sem nenhum outro animal de companhia)

2. MOTIVO DA CONSULTA

Prurido facial e podal com 1 ano de evolução, com pústulas a nível abdominal

3. HISTÓRIA CLÍNICA

- Prurido não sazonal de um ano de evolução. O animal lambe as patas e coça a cara de maneira constante.
- Lesões a nível abdominal com um mês de duração, mas já tinha apresentado um episódio semelhante que se tratou com amóxicilina+ácido clavulânico durante duas semanas. Em ocasiões anteriores foi tratada com prednisolona com muito boa resposta.
- Alimentação com ração hipoalergénica de marca desconhecida, mas os tutores referem que come de tudo.
- Aplicam antiparasitários externo (isoxazolina) e internos cada 3 meses.
- Vive num apartamento, com nenhum animal.
- Toma banho em cabeleireira canina cada 3 meses.

4. EXPLORAÇÃO FÍSICA GERAL

- Nada a destacar

5. EXPLORAÇÃO DERMATOLÓGICA

- Eritema facial, principalmente periocular, perilabial e pavilhões auriculares. (Fig.13)
- Pododermatite eritematosa. (Fig.14)
- Pápulo-pústulas principalmente na zona ventral. (Fig.15)



Figura 13: Eritema facial, principalmente periocular. Figura 14: Pododermatite eritematosa. Figura 15: Pápulo-pústulas principalmente na zona ventral da Ella. Fotografia original cedida pela Dra. Annabel Dalmau.

6. PADRÃO DERMATOLÓGICO

- Eritematoso-pruriginoso e pápulo-pustular.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Hipersensibilidade: Dermatite atópica, hipersensibilidade alimentar, dermatite alérgica à picada da pulga.
- Piodermatite bacteriana superficial associada aos processos anteriormente citados.
- Dermatite por *Malassezia* associada aos processos anteriores.
- Parasitose externa (pulgas, demodecose, SS).
- Dermatofitose.

8. PROVAS DE DIAGNÓSTICO

- Observação de raspagens cutâneas: negativas.
- Exame tricográfico do pelo: normal, com as pontas partidas.
- Observação com lâmpada de Wood: negativa.
- Análise citológica pustular e teste de Scotch: Neutrófilos polimorfonucleares com presença de cocos intracelulares, abundantes estruturas leveduriformes, compatíveis com *Malassezia pachidermatis*.

9. DECISÕES DIAGNÓSTICO-TERAPÊUTICAS (abordagem a um animal prurítico)

- Controlo de parasitas: continuar com Isozalina.
- Controlo de infeções secundárias: Shampoo antiséptico com clorhexidina duas vezes por semana.
- Avaliar segundo a resposta se se requer cultura bacteriana e antibiograma e administrar antibiótico PO.

- Critérios de favrot: Compatível, suspeita de DA, mas para diferenciar de uma hipersensibilidade alimentar (clínicamente indiferenciáveis), indica-se dieta de eliminação durante 10 semanas, à qual não houve resposta.
- O diagnóstico definitivo é o de dermatite atópica, associado no início a uma piodermatite bacteriana secundária.
- Decide-se realizar teste de deteção de IgE para alérgenos ambientais ou provas intradérmicas e controla-se o prurido com oclacitinib a dose de 0,4mg/kg/12h nos primeiros 14 dias e posteriormente cada 24h.



Figura 16: Teste intradérmico realizado e fotografado pela Dra. Annabel Dalmau.

 Test Intradérmico Paciente: Ella Propietario: Valenti Muñoz.	
Alérgenos analizados:	
<i>Phleum pratense</i>	Reacción leve (1+)
<i>Olea europea</i>	Reacción leve (1+)
<i>Platanus acerifolia</i>	Reacción leve (1+)
<i>Lolium perenne</i>	Reacción moderada (2+)
<i>Chenopodium album</i>	Reacción intensa (3+)
<i>Cupressus arizonica</i>	No reacción
<i>Rumex acetosella</i>	No reacción
<i>Cynodon dactylon</i>	Reacción intensa (3+)
<i>Parietaria judaica</i>	Reacción leve (1+)
<i>Alternaria alternata</i>	Reacción leve (1+)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	No reacción
<i>Malassezia pachidermatis</i>	Reacción intensa (+3)
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	Reacción intensa (+3)
<i>Acarus Siro</i>	No reacción
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Reacción leve (+1)
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Reacción intensa (+3)
<i>Blomia tropicalis</i>	Reacción intensa (+3)
<i>Dermatophagoides pteronyssimus</i>	No reacción
Intenso eritema en todos los positivos.	
Control Positivo: eritema intenso y +3	
Control Negativo: No reacción eritematosa.	
Veterinari:	
Annabel Dalmau Acreditada en dermatología per AVEPA	

Figura 17: Resultados do teste intradérmico da Ella. Relatório cedido pela Dra. Annabell Dalmau.

10. RESULTADOS E DISCUSSÃO

- Imunoterapia específica mensal.
- Banhos periódicos.
- Bom controlo antiparasitário
- Lokivetmab em caso de brotes.
- Evolução muito boa até à data.



Figura 18: Ella.

A Ella (Fig.18) é uma cadela esterilizada da raça retriever do labrador de 3 anos de idade. A idade mais comum para o início dos sinais clínicos de DAC situa-se entre os 6 meses e os 3 anos (Hillier & Griffin, 2001), sendo que a maioria dos cães desenvolve sinais de DA antes dos 3 anos, com idades médias que variam entre 1.7, 2.2, e 2.7 anos, dependendo dos autores (Bruet *et al.*, 2012; Favrot *et al.*, 2010; Jaeger *et al.*, 2010; Picco *et al.*, 2008; Wilhem, *et al.*, 2010).

A raça retriever do labrador encontra-se entre as raças predispostas para o desenvolvimento da doença (Griffin & DeBoer, 2001; Jafer, 2010). Nesta raça a alta frequência de pele seca está associada a um defeito primário da barreira epidérmica. A Ella, apresentava as localizações típicas de DAC na sua raça, nomeadamente eritema facial, principalmente periocular, perilabial e pavilhões auriculares, pododermatite eritematosa e pápulo-pústulas principalmente na zona ventral (Wilhem, *et al.*, 2010).

A paciente apresentava também prurido não sazonal com duração de um ano. Os sinais clínicos iniciais de DAC podem ser sazonais ou não sazonais, dependendo dos alérgenos envolvidos. A sazonalidade dos sinais clínicos está presente em 42,75% dos casos de DAC (Griffin & Deboer, 2001). As lesões que fizeram com que a Ella visitasse o veterinário foram as pápulo-pustulas a nível ventral que tinham aparecido um mês antes. Os tutores referiram que já tinha tido um episódio anterior na zona ventral e que se tratou com amoxicilina-ácido clavulânico, durante duas semanas, receitado pelo seu veterinário habitual. Aqueles referiram, também, que já tinham utilizado várias vezes prednisolona PO, receitada também pelo seu veterinário, com muito bons resultados a nível de prurido e lesões. Como sabiam que os efeitos adversos dos glucocorticoides (poliúria, polidipsia,

polifagia, predisposição para infecções do trato urinário) são comuns e normalmente proporcionais à potência do fármaco utilizado, dosagem e duração da administração (Olivry, *et al.*, 2010), os tutores pediam uma alternativa ao seu uso.

Sabe-se que DAc induzida pelo alimento não responde tão bem aos córticos como nos casos de DAc não induzida pelo alimento (Chesney, 2002; Favrot, *et al.*, 2010). Os tutores informaram que a alimentação da Ella se baseava numa ração hipoalergénica de marca desconhecida, mas também se averiguou que comia um pouco de tudo o que os próprios tutores comiam. Aplicavam desparasitante externo (Isozalina) e internos a cada três meses que afirmavam cumprir sempre sem atrasos. Tomava banho também cada 3 meses numa cabeleireira canina.

A cadela vivia num apartamento, sem a companhia doutros animais, e tinha acesso a todos os espaços da casa, deitando-se em cima de vários tapetes espalhados pelas divisões e dormia no sofá da sala e na sua cama. Cães que passam a maioria do seu tempo *indoor* estão predispostos a desenvolver DAc (Meury, *et al.*, 2011) e, se apresentam o plano ventral afetado, pode ser indicativo de presença de ácaros do pó doméstico (Wilhem, *et al.*, 2010). Pela relação com a temperatura e humidade o desenvolvimento de ácaros é mais rápido em sofás e colchões em comparação com tapetes frios ou pavimentos frios (Arlian & Morgan, 2003).

Após exploração física e dermatológica os diagnósticos diferenciais mais prováveis foram hipersensibilidades: dermatite atópica, hipersensibilidade alimentar, DAPP, piodermatite bacteriana associada aos processos anteriores, assim como dermatite por *Malassezia* associada aos mesmos processos; parasitoses externas como pulgas, demodex, sarna sarcóptica; dermatofitose e outras causas de dermatoses pustulentas estéreis.

Como tal, e para exclusão, realizaram-se raspagens cutâneas que não revelaram presença de ácaros; tricograma que revelou pelo normal apesar das pontas partidas e sem presença de *Demodex canis* e o animal foi inspecionado com a lâmpada de Wood com resultados também negativos *Microsporum canis*. A análise citológica pustular e o teste de Scotch revelaram neutrófilos polimorfonucleares com presença de cocos intracelulares e abundantes estruturas levediformes compatíveis com *Malassezia pachidermatis*.

As infeções por *Staphylococcus pseudintermedius* e *Malassezia* são comuns em cães com DA e, em muitos casos, são problemas secundários à doença. Nestes casos, tratando-se a piodermatite, determina-se se a doença primária é, em si mesmo, prurítica ou

não. As lesões típicas de pioderma superficial, como erupções pápulo-pustulares e colaretos epidérmicos são, pela sua aparência, bastante indicativas do diagnóstico clínico de DAc, no entanto deve ser confirmado por exame de amostras citológicas. No HMV, a cultura bacteriana e o antibiograma apenas eram pedidos em situações de história prévia de tratamentos com antimicrobianos, tratamento antibacteriano inicial ineficaz ou por grande prevalência de resistências na área, devido à demora destes testes, aos custos e porque muitas vezes era imperativo iniciar um tratamento (Hensel *et al.*, 2015). No entanto, é importante pedir sempre estes testes de modo a avaliar as terapêuticas antimicrobianas ponderadas inicialmente, e, se necessário, ajustar para outras mais eficazes, evitando assim a criação de resistências. Recomendou-se banhos com champoo antiséptico com clorhexidina duas vezes por semana, para controlo de infeções cutâneas secundárias, para posterior avaliação, segundo a resposta, da necessidade de cultura e antibiograma para administração PO de antibiótico. A prescrição de antimicrobianos e antifúngicos a todos os cães com DA não está recomendada devido à pressão de seleção sobre estirpes resistentes a estes fármacos. A recomendação de terapia antimicrobiana tópica ou sistémica deve ser uma exceção e considerada apenas em casos de infeções graves ou recorrentes que não podem ser tratadas doutros modos (Olivry *et al.*, 2010). As decisões diagnóstico-terapêuticas passaram também por continuar o controlo de parasitas com Nexgard (Afoxolaner - família da Isoxazolina), descartando assim pulgas, sarna demodécica e sarcóptica. O uso de adulticidas orais é especialmente benéfico neste caso, em que o animal tem que tomar banhos frequentemente (Olivry *et al.*, 2010).

Apesar deste caso ser compatível com todos os critérios de Favrot *et al.* (2010) (Critérios conjunto I de Favrot: 1.Idade a que inicia menor a 3 anos, 2.Vive maioritariamente no ambiente *indoor*, 3.Prurido responsivo a corticoesteroides, 4.Infeções por leveduras recorrentes ou crónicas, 5.Extremidades dos membros anteriores afetadas, 6.Pavilhão auricular afetado, 7.Margens das orelhas não afetadas, 8.Área dorsolombar não afetada. Apenas um critério do conjunto II de Favrot *et al.* (2010) não pode ser averiguado devido às incertezas dos tutores: 3. Prurido sem lesões visíveis no início, e, conseqüentemente, indicativo de DAc.

No entanto, o diagnóstico não pode ser afirmado uma vez que é clinicamente indistinguível de RCAA. Como a Ella apresentava sinais clínicos não sazonais, a RCAA só podia ser descartada após uma restrita dieta de eliminação durante um mínimo de 8 semanas

(Hensel et al., 2015). Deste modo indicou-se uma dieta de eliminação consistindo unicamente na administração de Royal canin hypoallergenic e água durante 10 semanas. Porém, passadas as 10 semanas não houve grande resposta ao tratamento, as lesões melhoraram ligeiramente possivelmente graças ao controlo das infeções secundárias pelos banhos com antisséptico, mas o prurido continuava, com o animal a continuar a lamber as patas e coçar a cara constantemente.

Face ao exposto, o diagnóstico definitivo foi de dermatite atópica, associada no início a uma piodermatite bacteriana secundária.

Planeou-se a realização do teste intradérmico, mas até lá recomendou-se Apoquel (Oclacitinb) PO na dose 0,4mg/kg/12h nos primeiros 14 dias e posteriormente cada 24h até remissão do prurido e sinais clínicos. Nesta dosagem, a administração a longo prazo uma vez ao dia parece ser bastante segura. Num ensaio, Oclacitinib demonstrou melhorar o prurido e sinais clínicos significativamente melhor que a prednisolona, quando comparados ao 14º dia de tratamento, revelando-se uma alternativa segura e eficaz ao uso de glucocorticoides orais (Gadaeyne *et al.*, 2014; Cosgrove *et al.*, 2015). Não existe consenso quanto à monitorização laboratorial necessária durante a administração prolongada de Oclacitinib (Olivry *et al.*, 2015). No entanto, segundo Jeromin (2015), o American College of Veterinary Dermatology recomenda a realização de hemograma, análises bioquímicas séricas e de urianálise antes de se iniciar o tratamento, e posteriormente aos 30 dias e 60 dias do início do tratamento e, depois, de 6 em 6 meses.

O oclacitinib inibe seletivamente as citoquinas dependentes da Janus Kinase 1 (incluindo IL-31) envolvidas na inflamação e prurido (Souza *et al.*, 2018). A IL-31 está associada ao aumento da infiltração de células inflamatórias na pele, prurido severo, alopecia e lesões cutâneas (Gonzales *et al.*, 2013; Souza *et al.*, 2018). Segundo um estudo realizado por Clear *et al.*, (2015), o teste intradérmico (e serológico) não se altera após um 1 mês de administração de oclacitinib, pelo que não há necessidade de se interromper a medicação durante este período de tempo, o que iria ocasionar exacerbação de sinais.

O teste intradérmico é considerado o teste gold standart para a identificação de alergénios ambientais na DAc (Paterson, 2008). Define-se como uma medição indireta da reatividade dos mastócitos na presença de IgE (Hensel *et al.*, 2015). Foi este o teste escolhido uma vez que a resposta à imunoterapia alergénio-específica é superior quando baseada nos testes intadérmicos. Apesar disso, e se não houvesse possibilidade de

realização, os resultados com imunoterapia alergénio-específica baseada nos testes serológicos também são bastante bons (Paterson, 2008). No caso da Ella, este teste foi realizado após um mês de utilização do Oclacitinib, e banhos duas vezes por semana com champoo antiséptico com clorhexidina. Tanto as lesões como o prurido tinham melhorado bastante. Os resultados foram positivos, ou seja, superiores a 2+ com eritema intenso para os pólenes de *Chenopodium album* e *Cynodom dactylon*, e para os ácaros de armazenamento *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae* e *Blomia tropicalis*.

O *Chenopodium album* é uma planta anual comum na zona de Réus, onde a Ella reside, e em geral em toda a Catalunha que aparece, normalmente, em campos cultivados e não cultivados, assim como nas bermas das estradas, desde o nível do mar até aos 1700 metros de altitude. A polinização ocorre em dois periodos: primavera (maio) e final do verão/início do outono. (agosto, setembro, outubro), de acordo com a Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica (2019).

O *Cynodom dactylon* (grama-comum; grama das bermudas) é uma gramínea perene original dos trópicos e apresenta uma polinização mais marcada desde maio ao final do verão, podendo permanecer em flor durante todo o ano. Esta aparece em campos cultivados e não cultivados, areais, encostas e relvados desde o nível do mar até aos 1000 metros de altura, segundo a Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica (2019).

Os pólenes alergénicos, para serem capazes de afetar humanos e animais, têm que ser aerotransportáveis e produzidos em grandes quantidades. Porque os cães pelas suas características físicas caminham mais próximo do solo, a sua sensibilização em relação aos pólenes é diferente da dos humanos (1,5 m mais altos). Os pólenes da relva que estão presentes em grandes quantidades no solo, podem sensibilizar cães atópicos durante todo o ano. Ou seja, a época da polinização é influenciada pelo clima que varia dependendo do ano e localização geográfica, mas geralmente a polinização ocorre desde o final da primavera até ao meio do verão, produzindo grandes quantidades de pólen que ficam no solo durante todo o ano, contaminando o próprio ambiente indoor, tornando-se, os pólenes da relva, um dos principais responsáveis pela alergia aos pólenes em animais de muitos países, sendo considerados não sazonais para alguns cães atópicos. (Prélaud, 2014).

Os ácaros do pó doméstico da família *Pyroglyphidae* (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) e os ácaros de armazenamento das famílias *Acaridae* e *Glycyphagidae* parecem ser as fontes mais importantes de alergénios ambientais

responsáveis pela sensibilização em cães atópicos (Farmaki *et al.*, 2010; Hossny, *et al.*, 2014; Farmaki, *et al.*, 2012). Os principais ácaros de armazenamento envolvidos em alergias humanas e animais são normalmente encontrados em feno armazenado, palha, cereais ou ração seca e normalmente utilizam os bolores, restos de plantas e produtos da degradação orgânica como fontes nutricionais.

Ainda assim, podem ser os constituintes principais do pó da casa em ambientes muito húmidos (>80%) (Canfield & Wrenn, 2010; Hossny, *et al.*, 2014). O *Tyrophagus putrescentiae* infesta normalmente ração seca e serve de potencial fonte de exposição a ácaros em cães alérgicos. Os fatores microclimáticos e a quantidade de gordura e proteína das rações estão relacionados o crescimento daqueles ácaros (Rybanska *et al.*, 2016). Ainda que as bolsas de ração possam já conter ácaros antes da sua abertura (Rybanska *et al.*, 2016), quando estão abertas em ambientes húmidos (80%) e temperaturas amenas (25-30°C), quase toda a ração é contaminada após as 5 semanas. Estas condições favorecem o crescimento de bolores que são uma importante fonte alimentar para estes ácaros. (Brazis, *et al.*, 2008).

Posto este resultado, elaborou-se uma suspensão para se proceder à imunoterapia alérgico-específica para administração mensal baseada nos testes intradérmicos.

Recomendou-se à tutora, a utilização de camas impermeáveis, a limpeza frequente e regular das mantas, da cama da Ella, das capas dos sofás, e do ambiente e aspiração, assim como a retirada dos tapetes, de modo a tentar diminuir a população de ácaros. Também se recomendou a utilização de benzoato de benzilo como acaricida da casa e do cão (Swinner & Vrrrom, 2004 *cit in* Olivry *et al.*, 2015; Olivry *et al.*, 2010)

Dado que a tutora referia que a sua casa apresentava alguma humidade e isto somado às temperaturas amenas sentidas na Catalunha todo o ano, e sabendo-se a relação de humidade e temperatura com crescimento de ácaros sugeriu-se ainda a aquisição de um desumificador, além da procura de um local seco e fresco para guardar a ração num recipiente hermético próprio e não a saca aberta.

A implementação destas medidas pode levar meses a mostrar benefícios devido à longa persistência destes alérgenos no ambiente (Olivry *et al.*, 2010).

Aconselhou-se ainda a continuação dos banhos periódicos semanais, com um champô não irritante (Douxo calm), que se sabe fazer algum efeito nas lesões cutâneas e prurido, sendo a intensidade dos banhos e a sua frequência os fatores mais importantes no alívio do prurido. O benefício do banho reside assim primariamente no efeito tranquilizante

obtido pela remoção física dos alérgenos e micro-organismos da superfície da pele e pelo, aumento da sua hidratação, ou seja, o benefício reside no facto de se limpar o animal (Olivry *et al.*, 2010; Olivry *et al.*, 2015).

Manteve-se o controlo antiparasitário externo com o mesmo princípio ativo utilizado antes (Isoxazolina) e interno cada 3 meses. Em caso de exacerbação de sintomas receitou-se Lokivetmab, um anticorpo monoclonal caninizado que seletivamente se liga e neutraliza a IL-31. A dose de 2,0mg/kg, injetada subcutaneamente, tem uma eficácia continuada de pelo menos 1 mês. Este fármaco, apresenta várias vantagens comparado com outros tratamentos mais comuns, sendo mais rápido o início da atividade, não apresenta restrições de idade e é seguro e compatível com outros medicamentos (Michels *et al.*, 2016; Souza *et al.*, 2018). Um estudo revelou que lokivetmab não é inferior ao obtido com ciclosporina na redução do prurido no dia 28 de tratamento (51,90% versus 43,72%) (Moyaert, *et al.*, 2017).

Quanto à alimentação, posteriormente à dieta de exclusão e teste intradérmico, recomendou-se a administração de uma dieta enriquecida em ácidos gordos essenciais, uma vez que em cães com DAC a diminuição de extrusão de lípidos para o meio extracelular, bem como a diminuição das ceramidas no estrato córneo, são fatores que podem levar ao aumento da PAT e perda da função de barreira protetora (Marsella *et al.*, 2011; Olivry *et al.*, 2010a, referido por Solomon *et al.*, 2012). Geralmente, as dietas enriquecidas fornecem maiores quantidades de AGE que a sua administração oral como suplemento (Roudebush, 2001). No entanto, um estudo revelou alterações marcadas na ultraestrutura e bioquímica dos lípidos intracelulares do estrato córneo após a suplementação durante dois meses com Megaderm/EFA-Z, Virbac (Popa *et al.*, 2011). Por este motivo deixou-se ao critério do tutor a opção que escolher. O benefício da utilização da suplementação em AGE pode não ser notado antes dos dois meses de utilização devido à necessidade da sua incorporação nas membranas celulares. (Olivry *et al.*, 2010). Também se podem utilizar formulações lipídicas tópicas, no entanto, o benefício, o custo e a facilidade de uso devem ser comparados com a administração oral de dietas enriquecidas em AGE ou suplementos, uma vez que o benefício da aplicação tópica de formulações de AGE é mínimo em cães que já beneficiam do seu aporte oral (Olivry *et al.*, 2015).

Os pacientes que são alérgicos aos antígenos *indoor* como ácaros do pó doméstico normalmente exibem sinais clínicos todo o ano. A sua condição piora durante longos

períodos de confinamento e melhora quando fazem longas viagens pelo campo ou vão para o hospital. Pacientes alérgicos aos alérgenos do pólen, por outro lado, apresentam história de deterioração durante ou depois de passeios ou em certos momentos do ano. Nestes casos deve lavar-se os cães após os passeios. Em pacientes com prurido sazonal que piora no exterior, o confinamento indoor com pequenos passeios durante essa estação pode diminuir os sinais clínicos (Jackson & Mueller, 2015).

Dado que a Ella é alérgica tanto a ácaros como pólenes, aconselhou-se a tutora a passear o cão e a fazer férias no campo de modo a evitar os ácaros do pó doméstico, mas por outro lado a fazê-lo nas estações mais frias de modo a evitar os pólenes. Nas estações mais quentes que coincidem com as épocas de polinização recomendou-se mais tempo indoor com pequenos passeios, evitando o campo e parques e lavar o animal após os passeios. Em caso de dúvidas, aconselhou-se a consulta de páginas de internet que fornecem as concentrações de pólenes e esporos de alérgenos no ar, como o *Point of Information on Aerobiology* da Universitat Autònoma de Barcelona: www.lap.uab.cat/aerobiologia.

Segundo a teoria do limiar de desenvolvimento de DA um cão com hipersensibilidade a ácaros domésticos e ao pólen pode ser assintomático durante os meses mais frios apesar da constante exposição aos alérgenos dos ácaros, revelando-se a doença clínica quando a carga de alérgenos do pólen aumentar. Em suma é importante manter o animal longe do seu limiar de doença clínica (Marsella & Sousa, 2001).

CONCLUSÃO

Durante o estágio, assisti a nove casos de dermatite atópica canina, e mais alguns que a Dr^a Annabel seguia regularmente já estando a doença controlada com imunoterapia específica. Pude constatar, e também segundo a dermatologista, que é uma doença cada vez mais comum nos nossos dias com uma importante componente genética que não é tida em conta por criadores no momento da reprodução. Ainda assim, a DAC reúne cada vez mais indústrias e esforços na produção de vários materiais para a combater. Ao ser uma doença multifactorial e sem cura, atualmente, a imunoterapia-específica é a melhor forma de tratamento com fim ao controlo dos sinais clínicos, pois o que se consegue é a sua remissão por intervalos de tempo cada vez maiores, aliando a imunoterapia a um conjunto de estratégias como evitar a exposição a alergénios, melhoria das condições de higiene da pele e da pelagem, e recorrência a suplementos nutricionais e fármacos, o que permite ir ajustando as doses das suspensões de alergénios, de modo a evitar o reaparecimento de sinais clínicos anteriormente controlados. No entanto cura completa não existe, sendo o caso clínico que apresento um exemplo disso mesmo, pois existe remissão completa dos sinais, mas se o tratamento não se mantiver para o resto da vida estes recidivarão. Na verdade, trata-se mais de um tratamento de prevenção de reaparição de sinais clínicos que de uma cura. Não menos importante é o teste intradérmico para identificar os alergénios a incluir na suspensão para imunoterapia e que depende da experiência do médico veterinário que o executa.

Conseguir explicar ao tutor a doença de modo a que este confie e siga as indicações do seu médico veterinário adquire extrema importância na DAC, tanto no diagnóstico como na manutenção dos sinais clínicos controlados.

Relativamente ao estágio curricular no HMV, foi uma experiência enriquecedora uma vez que me permitiu lidar com uma nova cultura e realidade da medicina veterinária.

Poder acompanhar a rotina de vários médicos veterinários em diferentes especialidades, assim como a rotina diária de um hospital veterinário, permitiu consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos durante a formação universitária assim como adquirir novos conhecimentos e competências. Deste modo, destaco o importante papel do hospital no meu desenvolvimento humano e como futuro médico veterinário.

BIBLIOGRAFIA

- Abercromby, R. (2016) Preoperative assessment of the fracture patient. In T. J. Gemmill, & D. N. Clements, *BSAVA Manual of Canine and Feline Fracture Repair and Management* (2^a ed., pp. 49-54). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Arlan, LG & Morgan M S (2003) Biology, ecology, and prevalence of dust mites. *Immunology Allergy Clinics of North America*, 23, 443–468.
- Bach, J., Rozanski, E., & MacGregor, J. (2006). Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2, 1132-1135.
- Baumer, W., Stahl, J., K., S., Petersen, L., Paps, J., Stark, H., . . . Olivry, T. (2011). Lack of preventing effect of systemically and topically administered histamine H(1) or H(4) receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. . *Experimental Dermatology*, 20, 577–581.
- Baneth, G., & Solano-Gallego, L. (2012). Leishmaniasis. In C. E. Greene, *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (4^a ed., pp. 734-746). Missouri: Elsevier.
- Bauer, C. L., Hensel, P., Austel, M., & Keys, D. (2010). Determination of irritant threshold concentrations to weeds, trees and grasses through serial dilutions in intradermal testing on healthy clinically nonallergic dogs. *Veterinary Dermatology*, 21, 192–197., 21, 192-197.
- Baumer, W., Roßbach, K., Mischke, R., Reines, I., Langbein-Detsch, I., Luth, A., & Kleuser, B. (2011). Decreased Concentration and Enhanced Metabolism of Sphingosine-1-Phosphate in Lesional Skin of Dogs with Atopic Dermatitis: Disturbed Sphingosine-1-Phosphate Homeostasis in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 131, 266-268.
- Bensignor, E., & Forsythe, P. J. (2015). An approach to otitis externa. In H. A. Jackson, & R. Marsella, *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology* (3^a ed., pp. 110-120). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Berger, D., Lewis, T., Schick, A., & Stone, R. (2012). Comparison of once-daily versus twice-weekly terbinafine administration for the treatment of canine Malassezia dermatitis—a pilot study. . *Veterinary Dermatology*, 418-e479.
- Bizikova, P., Santoro, D., Marsella, R., Nuttall, T., Eisenschenk, M. N., & Pucheu-Haston, C. M. (2015). Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 1-6.
- Bjelland, A. A., Dolva, F. L., Nødtvedt, A., & Sævik, B. K. (2014). Prevalence of and risk factors for increased serum levels of allergen-specific IgE in a population of Norwegian dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56-81.
- Brazis, P., Serra, M., Sellés, A., Dethioux, F., Biourge, V., & Puigdemont, A. (2008). Evaluation of storage mite contamination of commercial dry dog food. *Veterinary Dermatology*, 19, 209-214.
- Bruet, V., P.J., B., Roussel, A., Imparato, L., & Desfontis, J.-C. (2012). Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. *Verterinary Dermatology*, 487-e93.
- Buffington, C., & Chew, D. J. (2007). Management of non-obstructive idiopathic/interstitial cystitis in cats. In J. Elliott, & G. F. Grauer, *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2^a ed., pp. 264-280). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Cadot, P., Hensel, P., Bensignor, E., Hadjaje, C., Maignac, G., Beco, L., . . . Hermine, O. (2011). Masitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Veterinary Dermatology*, 22, 554-564.
- Callahan, G. N., & Yates, R. M. (2014). Overview of Mechanisms of Defense. In G. N. Callahan, & R. M. Yates, *Basic Veterinary Immunology* (pp. 5-15). Colorado: University Press of Colorado.

- Canfield, M. S., & Wrenn, W. J. (2010). Tyrophagus putrescentiae mites grown in dog food cultures and the effect mould growth has on mite survival and reproduction. *Veterinary Dermatology*, 21, 58–63.
- Carlotti, D. N., Boulet, M., Ducret, J., Machicote, G., Jasmin, P., Rème, C. A., & Albouy, M. (2009). The use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis: a double-blind controlled study. *Veterinary Dermatology*, 20, 405-411.
- Carlotti, D., Gribeauval, C., Costargent, F., Ganiayre, J., & Viaud, S. (2013). A retrospective survey of the results of allergen-specific immunotherapy in 205 atopic dogs in Aquitaine, France (1989–2001). *Prat Méd Chir Anim Comp.*, 48, 41-47.
- Castro, A. C. (2016). *Dermatite Atópica Canina - Abordagem clínica multimodal - Estudo de 32 casos*. Vila-Real: UTAD.
- Chesney, C. (2002). Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *Journal of Small Animal Practice*, 43, 203–207.
- Clear, V., Petersen, A., Rosser Jr, E., & Ruggiero, V. (2015). Investigation of the effects of 30 day administration of oclacitinib on intradermal and allergen-specific IgE serology testing in atopic dogs. *Veterinary Dermatology*, 133–159.
- Clínica, S. C. (2019). *Consells per a pacients al·lèrgics*. Retrieved from www.scaic.cat: <http://www.scaic.cat/index.php?p=page/id/9/1>
- Clínica, S. C. (2019). *Societat Catalana d'Allèrgia i Immunologia Clínica*. Retrieved from www.scaic.cat: <http://www.scaic.cat/?p=page/id/35/1>
- 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*, 171-e35.
- Davidson, A. P. (2014). Female and Male Infertility and Subfertility. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *SMALL ANIMAL INTERNAL MEDICINE* (5^a ed., pp. 952-955). Missouri: Elsevier.
- Day, M. J. (2014). Introduction: the immunological basis of allergic diseases. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz, *Veterinary Allergy* (pp. XV-XXI). West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Day, M. J., & Schultz, R. D. (2014). *Veterinary Immunology – Principles and Practice* (2^a ed.). Florida: CRC Press.
- Day, M. J., Horzinek, M. C., Schultz, R. D., & Squires, R. A. (2016). Guidelines for vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 57, pp. 1-45.
- Daza, M. A., & Ayuso, E. (2004). Intoxicaciones más frecuentes en pequeños animales. *Clínica veterinária de pequeños animales*, 24, 231-239.
- DeBoer, D. J. (2004). Canine Atopic Dermatitis: New Targets, New Therapies. *WALTHAM International Science Symposium: Nature, Nurture, and the Case for Nutrition*, 2056S-2061S.
- DeBoer, D., & Hillier, A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV-XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based "allergy" tests. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 271-287.
- DeBoer, D., & Marsella, R. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 239-249.
- Dell, D., Griffin, C., Thompson, L., & Griffies, J. (2012). Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: a long-term retrospective analysis. *Veterinary Dermatology*, 23, 228-e47.
- Dip, R., Carmichael, J., Letellier, I., Strehlau, G., Roberts, E., Bensignor, E., & Rosenkrantz, W. (2013). Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. *BMC veterinary Research*, 1-10.
- Dryden, M., Ryan, W., Bell, M., Rumschlag, A., Young, L., & Snyder, D. (2013). Assessment of owner-administered monthly treatments with oral spinosad or topical spot-on fipronil/(S)-

- methoprene in controlling fleas and associated pruritus in dogs. *Veterinary Parasitology*, 191, 340-346.
- Dutton, E., & López-Alvarez, J. (2018). An update on canine cardiomyopathies- is it all in the genes? *Journal of Small Animal Practice*, 1-10.
- Eichenseer, M., Johansen, C., & Mueller, R. (2013). Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. *Veterinary Records*, 423–426.
- Farmaki, R., Saridomichelakis, M. N., Leontides, L., Papazahariadou, M. G., Gioulekas, D., & Koutinas, A. F. (2010). Presence and density of domestic in the microenvironment of mite-sensitive dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21, 469-476.
- Farmaki, R., Saridomichelakis, M. N., Leontides, L., Papazahariadou, M. G., Gioulekas, D., & Koutinas, A. F. (2012). Dust mite species in the households of mite-sensitive dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 222-e45.
- Favrot, C. (2014). Clinical signs of canine atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz, *Veterinary Allergy* (1st ed., pp. 65-69). West Sussex: Wiley-Blackwell.
- 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, 23-31.
- Fossum, T. W. (2013). *Small Animal Surgery* (4th ed.). Missouri: Elsevier.
- Friberg, C. (2012). Subcutaneous and deep infections. In H. Jackson, & R. Marsella, *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology* (3rd ed., pp. 223-224). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Fujimura, M. (2011). The study of canine atopic dermatitis involving the isolation of dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 273-277.
- 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, 512-e86.
- Gonzales, A. J., Humphrey, W. R., Messamore, J. E., Fleck, T. J., Fici, G. J., Shelly, J. A., . . . McCall, R. B. (2013). Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2013; 24: 48–e12, 24, 48-e12.
- Greco, D. S. (2006). Diabetes Mellitus. In *Saunders Manual of Small Animal Practice* (3rd ed., pp. 376-389). Missouri: Elsevier.
- Griffin, C. E. (2014). Diagnosis of canine atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz, *Veterinary Allergy* (1st ed., pp. 70-77). West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Griffin, C., & DeBoer, D. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 255-269.
- Gupta, M., Gupta, A., Schork, N., & Ellis, C. (1994). Depression modulates pruritus perception a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med*, 56, 36-40.
- Halliwell, R. (1971). Atopic disease in the dog. *Veterinary Record*, 89, 209-214.
- Halliwell, R. E. (2014). Foreword. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz, *Veterinary Allergy* (1st ed., p. xiii). West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Hanifin, J., & Rajka, G. (1980). Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 92(Suppl.): 44–7.
- Hartmann, K., & Sykes, J. (2018). *Canine Infectious Diseases: Self Assessment Color Review*. Florida: CRC.
- Hensel, P. (2010). Nutrition and skin diseases in veterinary medicine. *Clinics in Dermatology*, 28, 686-693.
- Hensel, P. (2012). Differences in allergy skin testing among dermatologists within the same

- geographical region in the USA. *Veterinary Dermatology*, 23, Suppl 1:60 (abstract).
- Hensel, P., Austel, M., Medleau, L., Zhao, Y., & Vidyashankar, A. (2004). Determination of threshold concentrations of allergens and evaluation of two different histamine concentrations in canine intradermal testing. *Veterinary Dermatology* 2004, 15, 304-308.
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., & Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, pp. 1-13.
- Hightower, K., Marsella, R., & Flynn-Lurie, A. (2010). Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21, 89–96., 21, 89-96.
- Hill, P. B. (2009). MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS. *European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*, (pp. 95-96).
- Hill, P. B., Hillier, A., & Olivry, T. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VI): IgE-induced immediate and late-phase reactions, two inflammatory sequences at sites of intradermal allergen injections. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 199-204.
- Hillier, A., & DeBoer, D. J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 289-304.
- Hillier, A., & Griffin, C. E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis I): incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 147-151.
- Hillier, A., & Griffin, C. E. (2001). 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, 227-231.
- Hnilica, K. A., & Patterson, A. P. (2017). Diseases of eyes, Claws, Anal Sacs and Ear Canals. In *Small Animal Dermatology: a Color Atlas and Therapeutic Guide* (4th ed., pp. 416-431). Missouri: Elsevier.
- Hossny, E., El-Sayed, S., & Abdul-Rahman, N. (2014). Sensitivity to Five Types of House Dust Mite in a Group of Allergic Egyptian Children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, 133–137.
- Hovda, L. R., Brutlag, A. G., Poppenga, R. H., & Peterson, K. L. (2016). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion Small Animal Toxicology* (2nd ed.). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Hubbard, T. L., & White, P. D. (2011). Comparison of Subjective and Objective Intradermal Allergy Test Scoring Methods in Dogs with Atopic Dermatitis. *American Animal Hospital Association*, 47, 399–405.
- Inman, 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 Online*, 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. *European Society of Veterinary Dermatology*, 17, 195-200.
- J.M., H., & Rajka, G. (1980). Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 92(Suppl.): 44–7.
- Jackson, H. A., & Mueller, R. S. (2015). Atopic dermatitis and adverse food reactions. In H. A. Jackson, & R. Marsella, *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology* (3rd ed., pp. 130-140). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Jaeger, K., Linek, M., Power, H., Bettenay, S., Zabel, S., Rosychuk, R., & Mueller, R. S. (2010). Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Veterinary Dermatology*, 21, 119-123.
- Jeromin, A. M. (2015, Julho 16). *Apoquel Q&A: Will oclacitinib revolutionize the treatment of allergic dermatitis?* Retrieved from veterinarynews.dvm360.com:

- <http://veterinarynews.dvm360.com/apoquel-qa-will-ocloclatinib-revolutionize-treatment-allergic-dermatitis?pageID=3>
- Johansen, C., Mariani, C., & Mueller, R. S. (2017). Evaluation of canine adverse food reactions by patch testing with single proteins, single carbohydrates and commercial foods. *Veterinary Dermatology*, 1-8.
- Johnson, L. R. (2010). *Clinical Canine and Feline Respiratory Medicine* (1st ed.). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Johnson, L. R. (2010). Pulmonary hypertension. In V. L. Fuentes, L. R. Johnson, & S. Dennis, *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine* (2nd ed., pp. 264-267). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Johnson, S. E., Sherding, R. G., & Bright, R. M. (2006). Diseases of the Stomach. In *Saunders Manual Of Small Animal Practice* (3rd ed., pp. 664-688). Missouri: Elsevier.
- Kellihan, H. B. (2010). Pulmonary Hypertension and Pulmonary Thromboembolism. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook Of Veterinary Internal Medicine Diseases Of The Dog And The Cat* (Vol. 1, pp. 1138-1141). Missouri: Elsevier.
- Kellum, H., & Stepien, R. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1258-1264.
- Kustritz, M. V. (2010). *Clinical Canine and Feline Reproduction: Evidence-based answers*. Iowa: Blackwell.
- Löflath, A., von Voigts-Rhetz, A., Jaeger, K., Schmid, M., Kuechenhoff, H., & Mueller, R. S. (2007). The efficacy of a commercial champô and whirlpooling in the treatment of canine pruritus – a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology*, 18, 427-431.
- Lappin, M. R. (2010). Protozoal Infections. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *TextBook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat* (7th ed., pp. 915-916). Missouri: Elsevier.
- Lappin, M. R. (2014). Polysystemic Protozoal Infections. In R. W. Nelson, & G. C. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (5th ed., pp. 1370-1371). Elsevier.
- Lourenço, A. M., Schmidt, V., São Braz, B., Nobrega, 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, 88-e25.
- Marques, S. I. (2015). *Avaliação da relação entre estilo de vida e a presença de IgE em cinquenta e sete cães com dermatite atópica em Portugal*. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.
- Marsella, R. (2014). The aberrant immune system in atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz, *Veterinary Allergy* (pp. 16-23). West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Marsella, R., & Benedetto, A. D. (2017). Atopic Dermatitis in Animals and People: An Update and Comparative Review. *Veterinary Sciences*, 1-19.
- Marsella, R., & Girolomoni, G. (2009). Canine Models of Atopic Dermatitis: A Useful Tool with Untapped Potential. *Journal of Investigative Dermatology*, 2351–2357.
- Marsella, R., & Sousa, C. A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 251-253.
- Marsella, R., Olivry, T., & Carlotti, D.-N. (2011). Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22, 239-248.
- 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, 24-35.
- Marsella, R., Papastavros, V., Ahrens, K., & Santoro, D. (2016). Decreased expression of caspase-14 in an experimental model of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal* 209 (2016)

201–203, 209, 201-203.

- Marsella, R., Samuelson, D., & Doerr, K. (2010). Transmission electron microscopy studies in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, *21*, 81–88, 21, 81-88.
- Marsella, R., Santoro, D., Ahrens, k., & Thomas, A. L. (2013). Investigation of the effect of probiotic exposure on filaggrin expression in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 260-e57.
- Marsh, K., Ruedisueli, F., S.L., C., & Watson, T. (2000). Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Veterinary Dermatology*, *11*, 277-284.
- Mateus, L., & Eilts, B. E. (2010). Cystic Endometrial Hyperplasia and Pyometra. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Expert Consult* (7^a ed., pp. 1913-1921). Missouri: Elsevier.
- Mazier, H., Vogelnest, L. J., Thomson, P. C., Taylor, R. M., & Williamson, P. (2016). Canine atopic dermatitis: breed risk in Australia and evidence for a susceptible clade. *Veterinary Dermatology*, *27*, 167–e42. 167, 27, 167-e42.
- Mensching, D. (2012). Nervous system toxicity . In R. C. Gupta, *VETERINARY TOXICOLOGY Basic and Clinical Principles* (2^a ed., p. 217). San Diego: Academic Press-Elsevier.
- Merchant, S. R. (2005). Microbiology of the Ear of the Dog and Cat. In *Small Animal Ear Diseases* (2^a ed., pp. 188-200). Missouri: Elsevier.
- Meury, S., Molitor, V., M. G. 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*, 327-334.
- Michels, G. M., Ramsey, D. S., Walsh, K. F., Martinon, O. M., Mahabir, S. P., HoEVER, 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*, 1-12.
- Miller, W. H., Griffin, C. E., & Campbell, K. L. (2013). *Muller & Kirk's Small Animal DERMATOLOGY* (7^a ed.). Missouri: Elsevier.
- Moyaert, H., Brussel, L. V., 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*, 1-13.
- Mueller, R. S. (2000). *Dermatology for the Small Animal Practitioner*. Wyoming: Teton NewMedia .
- Mueller, R. S., V., B. S., & Shipstone, M. (2001). Value of the pinnal-pedal reflex in the diagnosis of canine scabies. *The Veterinary Record*, 621-623.
- Muñana, K. R. (2015). Head tilt and nystagmus. In S. Platt, & N. Olby, *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* (4a ed., pp. 195-212). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Nødtvedt, A., Bergvall, K., Sallander, M., Egenvall, A., Emanuelson, U., & Hedhammar, A. (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*, 309-315.
- Navarro, C., Crastes, N., Benizeau, E., & McGahie, D. (2015). Voluntary acceptance and consumption of two oral ciclosporin formulations in dogs: two randomised, controlled studies. *Irish Veterinary Journal* (2015) 68:3, 1-8.
- Nelson, R. W. (2010). Canine Diabetes Mellitus. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *TextBook of Veterinary Internal Medicine* (pp. 1782-1816). Missouri: Elsevier.
- Nelson, R. W. (2014). Disorders of the Endocrine Pancreas. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (5^a ed., pp. 780-815). Missouri: Elsevier.
- Nelson, R. W. (2015). Canine Diabetes Mellitus. In R. W. Nelson, E. C. Feldman, C. Reusch, J. C.

- Scott-Moncrieff, & E. Behrend, *Canine and Feline Endocrinology* (4^a ed., pp. 214-253). Missouri: Elsevier.
- Neuber, A., & Nuttall, T. (2017). Infectious Diseases. In *Diagnostic Techniques in Veterinary Dermatology* (pp. 205-209). West Sussex: Wiley Blackwell.
- Nishifuji, K. (2014). Skin barrier and its role in the pathophysiology of atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz, *Veterinary Allergy* (1^a ed., pp. 42-50). West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Nuttall, T. (2014). The genetics of canine atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz, *Veterinary Allergy* (1^a ed., pp. 32-41). Wiley-Blackwell.
- Nuttall, T. J., Hill, P. B., Bensignor, E., & Willemse, T. (2006). House dust and forage mite allergens and their role in human and canine atopic dermatitis. *European Society of Veterinary Dermatology*, 17, 223–235.
- Nuttall, T. J., McEwan, N. A., Cornegliani, L., Lowenstein, C., & Rème, C. A. (2011). Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23, 4-e2.
- Olivry, T. (2010). Letter to the Editor. *Veterinary Dermatology*, 21, 124-127.
- Olivry, T., & Bizikova, P. (2013). A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008–2011 update. *Veterinary Dermatology*, 24, 97-e26.
- Olivry, T., Deangelo, K. B., Dunston, S. M., Clarke, K. B., & Mccall, C. A. (2006). Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *European Society of Veterinary Dermatology*, 17, 95-102.
- 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., 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*, 1-15.
- Olivry, T., Foster, A. P., Mueller, R. S., McEwan, N. A., Chesney, C., & Williams, H. C. (2010). Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. 21, 4–22.
- Olivry, T., Marsella, R., & Hillier, A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? . *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 347-362.
- Olivry, T., Naydan, D., & Moore, P. (1997). characterization of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *American Journal of Dermatopathology*, 19, 477-486.
- Olivry, T., Saridomichelakis, M., Nuttall, T., Bensignor, E., Griffin, C. E., & Hill, P. B. (2014). Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 25, 77-e25.
- Paradis, M., Scott, D., & Giroux, D. (1991). Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus . *Journal of American Animal Hospital Association*, 27, 44-48.
- Paterson, S. (2008). *Manual of Skin Diseases of the Dog and Cat* (2^a ed.). West Sussex: Blackwell.
- Patterson, R. (1959). Ragweed allergy in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 135, 78-180.
- Peña, M., & Leiva, M. (2012). Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras corneales en el perro . *CLÍNICA VETERINARIA DE PEQUEÑOS ANIMALES*, 32, 15-26.
- Picco, F., Zini, E., Nett, C., Naegeli, C., Bigler, B., Rüfenacht, S., . . . Favrot, C. (2008). A prospective

- study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology*, *19*, 150-155.
- Pinchbeck, L., A., H., Kowalski, J., & Kwochka, K. (2002). Comparison of pulse administration versus once daily administration of itraconazole for the treatment of *Malassezia pachydermatis* dermatitis and otitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*.220:1807–12. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 1807–1812.
- Plant, J. D., Gortel, K., Kovali, M., Polissar, N. L., & Neradilek, M. B. (2012). Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, *23*, 515-e103.
- Popa, I., Pin, D., Remoué, N., Osta, B., Callejon, S., Videmont, E., . . . Haftek, M. (2011). Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/ omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study . *Vet Res Commun* , 501-509.
- Popa, I., Remoue, N., Osta, B., Pin, D., Gatto, H., Haftek, M., & Portoukalian, J. (2012). The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion . *Clinical and Experimental Dermatology* , 1-7.
- Prélaud, P. (2014). Allergens and environmental influence. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz, *Veterinary Allergy* (1^a ed., pp. 24-31). West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Prélaud, P., Guaguère, E., & Alhaidari, Z. (1998). Réévaluation des critères de diagnostic de la dermite atopique. *Revue De Médecine Vétérinaire*, *149*, 1057–1064.
- Randolph, G. J., Angeli, V., & Swartz, M. (2005). Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. *Nature Reviews in Immunology* 2005; *5*: 617–628., *5*, 617-628.
- Rodriguez, A. E., Estévez, J. O., Nevot, M. C., Barrios, A., & Florin-Christensen, M. (2018). Leishmania. In M. Florin-Christensen, & L. Schnittger, *Parasitic Protozoa of Farm Animals and Pets* (pp. 289-307). Cham: Springer.
- Roudebush, P. (2001). Consumption of essential fatty acids in selected commercial dog foods compared to dietary supplementation: an update. *Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology & American college of Veterinary Dermatology*. Norfolk.
- Rybanska, D., Hubert, J., Markovic, M., & Erban, T. (2016). Dry Dog Food Integrity and Mite Strain Influence the Density-Dependent Growth of the Stored-Product Mite *Tyrophagus putrescentiae* (Acari: Acaridida). *Journal of Economic Entomology*, *109*, 454-460.
- Saevik, B., K., B., Holm, B., Saijonmaa-Koulumies, L., Hedhammar, A., Larsen, S., & Kristensen, F. (2004). A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* , 137-145.
- Sanchez, R. F. (2014). The cornea. In D. Gould, & G. J. McLellan, *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology* (pp. 200-230). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Sanchez, R. F. (2014). The cornea. In D. Gould, & G. J. McLellan, *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology* (3^a ed., pp. 200-230). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Santoro, D. (2018). Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update. *Vet Clin Small Anim* , 1-18.
- Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, C. M., Eisenschenk, M. N., Nuttall, T., & Bizikova, P. (2015). Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host–micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology* , 1-12.
- Santos, R. P. (2016). *Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia*. Évora: Universidade de Évora.
- Saridomichelakis, M., Koutinas, A., 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 Immunopathology*, *69*, 61-73.
- Schmidt, V., McEwan, N., Volk, A., Helps, J., Morrell, K., & Nuttall, T. (2009). The glucocorticoid sparing efficacy of Phytopica™ in the management of canine atopic dermatitis. *Verinary*

- dermatology*, 21, 97-105.
- Sherding, R. G. (2006). Toxoplasmosis and Other Systemic Protozoal Infections. In *Saunders Manual of Small Animal Practice* (3rd ed., pp. 228-229). Missouri: Elsevier.
- 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, 541-546.
- Shimada, K., Yoshihara, T., Yamamoto, M., Konno, K., Momo, Y., Nishifuji, K., & Iwasaki, T. (2008). Transepidermal Water Loss (TEWL) Reflects Skin Barrier Function of Dog. *The Journal of Veterinary Medicine science*, 70, 841-843.
- Singh, S., Dimri, U., Saxena, S., & Jadhav, R. (2010). Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs. *J. J Vet Pharmacol Ther*, 33, 495-498.
- Souza, C. P., Rosychuk, R. A., Contreras, W. E., 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*, 1-9.
- Steffan, J., Favrot, C., & Mueller, R. (2006). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology 2006*, 17, 3-16, 17, 3-16.
- Swinnen, C., & Vroom, M. (2004). The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Veterinary Dermatology*. 2004;15:31-6. , 15, 31-36.
- Taylor, M. A., Coop, R. L., & Wall, R. L. (2016). Parasites of dogs and cats. In *Veterinary Parasitology* (4th ed., pp. 638-639). West Sussex: Wiley Blackwell.
- Vail, D. M. (2010). Tumours of the haemopoietic system. In J. M. Dobson, & B. D. Lascelle, *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (3rd ed., pp. 285-294). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Volmer, P. A. (2011). Insecticides. In R. H. Poppenga, & S. Gwaltney-Brant, *Small Animal Toxicology Essentials* (pp. 132-134). Sussex: Wiley-Blackwell.
- Westropp, J. L. (2011). Feline idiopathic cystitis. In J. Bartges, & D. J. Polzin, *Nephrology and Urology of Small Animals* (1st ed., pp. 745-754). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Westropp, J. L. (2011). Feline idiopathic cystitis. In J. Bartges, & D. J. Polzin, *Nephrology and Urology of Small Animals* (pp. 745-754). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Wilhem, S., Kovalik, M., & Favrot, C. (2010). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22, 143-149., 22, 143-149.
- Willemse, T. (1986). Atopic skin disease: A review and reconsideration of diagnosis criteria. *Journal of Small Animal Practice*, 27, 771-778.
- Williams, H., Burney, P., & Hay, R. e. (1994). The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis I. derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 383-396.
- Wittich, F. W. (1941). Spontaneous allergy in the lower animal. ; 62: 236-242. *Journal of Allergy*, 62, 236-242.
- Wood, S. H., Clements, D. N., Ollier, W. E., Nuttall, T., McEwan, N. A., & Carter, S. D. (2009). Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *Journal of Dermatological Science*, 55, 27-33.
- Yasukawaa, K., Saito, S., Kubob, T., Shibasakic, Y., Yamaokad, K., Hachimurad, H., . . . Shimoda, T. (2010). Low-dose recombinant canine interferon-c for treatment of canine atopic dermatitis: An open randomized comparative trial of two doses. *Veterinary Dermatology*, 12, 42-49.
- Zanon, J. P., Gomes, L. A., Cury, G. M., Teles, T. d., & Bicalho, A. P. (2008). Dermatite atópica canina. *Semina: Ciências Agrárias*, 29, 905-920.