

Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

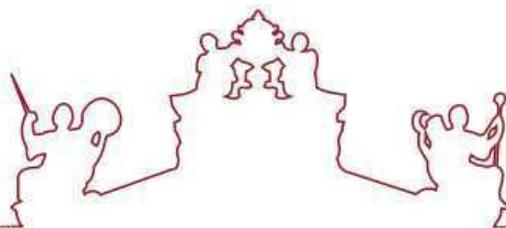
Relatório de Estágio

Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais

Débora Filipa Guerreiro Cabrita

Orientador(es) | Luís Miguel Lourenço Martins
Aline Sheila Cabrita Pereira

Évora 2024



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

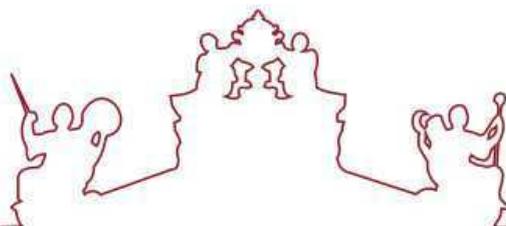
Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais

Débora Filipa Guerreiro Cabrita

Orientador(es) | Luís Miguel Lourenço Martins

Aline Sheila Cabrita Pereira

Évora 2024



O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Ricardo Jorge Romão (Universidade de Évora)

Vogais | Ana Mafalda Lourenço (Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária) (Arguente)
Luís Miguel Lourenço Martins (Universidade de Évora) (Orientador)

Agradecimentos

É com grande felicidade que termino esta longa, e provavelmente uma das melhores, fase da minha vida.

Quero começar por agradecer à minha família que fez tudo o que estava ao seu alcance para que nunca me faltasse nada, que me tornou na mulher que sou hoje. Ao meu pai, que é a pessoa mais maravilhosa que conheço e o homem que mais amo, que sempre deu tudo de si à família, amou-me incondicionalmente, respeitou-me e aceitou-me e nesta vida só desejo ser metade da pessoa que ele é. À minha mãe que nunca nos deixou faltar nada mesmo quando havia pouco mais que nada, que me ensinou o significado de resiliência, de lutar pelo que queremos, que sempre tem uma palavra motivadora e que, apesar de tudo, foi a melhor mãe que Deus me poderia ter dado. Amo-te Mãe! Ao meu irmão pelo seu companheirismo, apoio incondicional e por vibrar tanto ou mais que eu pelo meu sucesso. Aos meus avós pelo amor, carinho e apoio.

Obrigada à minha melhor amiga e irmã, Margarida, pela amizade e amor que me deu desde o primeiro dia que nos conhecemos. Foi um privilégio ter-te como amiga ao longo destes anos. Obrigada por todo o apoio, carinho, aceitação e companheirismo. Obrigada por todos os momentos de felicidade que me proporcionaste e por muitas vezes me teres ajudado a “carregar o fardo”. Que a vida nos mantenha, ainda que longe, sempre juntas.

À Bia, obrigada pela irmandade, por alegrares os meus dias e por todos os momentos que fomos muito felizes juntas. Ao Daniel, meu padrinho, que me amou como uma irmã mais nova. À Rafaela Cartaxo, à Megui, à Chaca, um grande obrigada pela vossa amizade.

Ao professor e meu orientador, Luís Martins, os meus mais sinceros agradecimentos por todo o acompanhamento, pela sua enorme dedicação e carisma, pelos conhecimentos transmitidos e por ter sido a pessoa que mais que ajudou academicamente. É um orgulho poder ser sua colega.

Ao Alberth, pelo seu apoio ao longo deste último ano, que todos os dias se preocupou em saber como estava. Obrigada por existires na minha vida, pela pessoa maravilhosa que és, pela pessoa que me fazes ser e por fazeres-me muito feliz. Que o futuro nos traga muitos momentos de felicidade ao pé um do outro.

A toda a equipa do Hospital Veterinário de Santa Marinha por me terem acolhido. Um especial obrigada à Dra. Manuela Araújo que muito me ensinou nos 5 meses de estágio.

Obrigada a Deus que sempre foi o meu melhor amigo e que nunca me deixou desamparada em momento algum.

Por fim, mas não menos importante, obrigada a mim por nunca ter desistido mesmo quando quis desistir, por sempre ter encontrado forças e motivação, por todo o trabalho e dedicação, por sempre me ter mantido positiva e por nunca ter deixado de acreditar em mim nem nos meus sonhos.

“Happiness is only real when shared”

Resumo

Este relatório realizou-se para o Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora. O estágio decorreu no Hospital Veterinário de Santa Marinha, em Vila Nova de Gaia, durante cinco meses. O relatório encontra-se dividido em três componentes: casuística e análise estatística; monografia acerca do tema “Dermatite Atópica Canina” e trabalho de investigação sobre a abordagem diagnóstica em imunoalergologia veterinária, em Portugal.

A Dermatite Atópica Canina constitui a segunda alteração cutânea mais frequente em clínica de animais de companhia, sendo complexa e multifatorial, implicando uma reação de hipersensibilidade do tipo I, a existência de um défice da barreira cutânea, a desregulação imunitária e a prevalência de alergénios ambientais. O diagnóstico requer exclusão prévia de outras condições possíveis e identificação das espécies alergénicas individualmente implicadas, por testes cutâneos e doseamento de IgE alergénio-específicas.

O tratamento é geralmente para a vida, sendo a imunoterapia o único com potencial curativo.

Palavras-chave: Dermatite atópica canina; hipersensibilidade tipo I; alergénios; testes intradérmicos; imunoterapia alergénio-específica.

Abstract - Small animal clinic and surgery

This report was carried out for the Curricular Internship of the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine at the University of Évora. The internship took place at the Santa Marinha Veterinary Hospital, in Vila Nova de Gaia, for five months. The report is divided into three components: casuistry and statistical analysis; monograph on the topic “Canine Atopic Dermatitis” and research work on the diagnostic approach in veterinary immunology, in Portugal.

Canine Atopic Dermatitis is the second most common skin disorder in pet clinics, being complex and multifactorial, involving a type I hypersensitivity reaction, the existence of a deficit in the skin barrier, immune dysregulation, and the prevalence of environmental allergens. Diagnosis requires prior exclusion of other possible conditions and identification of the individually implicated allergenic species, through skin tests and allergen-specific IgE measurement.

Treatment is generally lifelong, with immunotherapy being the only one with curative potential.

Keywords: Canine atopic dermatitis; type I hypersensitivity; allergens; intradermal tests; allergen-specific immunotherapy.

Índice

Agradecimentos	I
Resumo	II
Índice de gráficos	VI
Índice de tabelas	VII
Índice Figuras	X
Lista de siglas e abreviaturas	XII
Introdução	11
I. Relatório da Casuística	12
1. Organização da casuística	12
1.1. Distribuição da casuística por espécie animal	12
1.2. Distribuição por área clínica	12
1.2.1. Medicina Preventiva.....	13
1.2.2. Clínica Médica	13
1.2.3. Clínica cirúrgica	26
1.2.4. Medicina Física e de Reabilitação.....	30
1.3. Exames complementares de diagnóstico e procedimentos médicos mais específicos.....	30
II. Monografia: Dermatite atópica canina	33
1. Introdução	33
2. História.....	34
3. A pele	35
4. O Prurido	36
5. Patogénese.....	38
5.1. Fase aguda	38
5.2. Sensibilização Retardada	39
5.3. Fatores Genéticos.....	39
5.4. Fatores Ambientais.....	39
5.5. Alteração da barreira cutânea	40
5.6. Desregulação imunológica.....	40
5.7. Alteração da microbiota cutânea	41
5.8. O papel da Interleucina-31 (IL-31) na patogénese da DAc	41
6. O Cão como Modelo para a Dermatite Atópica Humana	42
7. Apresentação clínica	43
8. Manifestações primárias	43
9. Lesões secundárias	44

10.	Idade.....	46
11.	Predisposição racial.....	46
12.	Sexo.....	47
13.	Sazonalidade.....	47
14.	Localizações anatómicas.....	47
15.	Fatores genéticos.....	49
15.1.	Estudos de ligação genómica ampla (Genome-wide linkage studies – GWLS).....	51
15.2.	Estudos de associação de genes candidatos.....	52
15.3.	Estudos de associação genómica ampla (<i>Genome Wide Association Studies</i> – GWAS).....	52
15.4.	Modelo de mistura Bayesiano.....	53
15.5.	Falsos resultados.....	54
15.6.	Defeitos na barreira cutânea.....	54
15.7.	Resumo da abordagem genética.....	56
16.	Escala de avaliação de prurido.....	57
17.	Diagnósticos diferenciais.....	61
17.1.	Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP) e infestação por pulgas	61
17.2.	Piodermatite bacteriana/ Sobrecrescimento bacteriano.....	62
17.3.	Ectoparasitoses e Dermatofitose.....	64
17.4.	Dermatite por <i>Malassezia</i>	66
17.5.	Reação Adversa ao Alimento (RAA).....	67
17.6.	Pênfigo foliáceo.....	70
17.7.	Linfoma cutâneo - epiteliotrópico e não epiteliotrópico.....	71
17.8.	Adenite Sebácea Canina.....	71
17.9.	Distúrbios de queratinização.....	72
17.10.	Hiperadrenocorticismismo.....	73
17.11.	Calcinosis Cutis.....	74
17.12.	Vasculite cutânea.....	75
17.13.	Hiperestrogenismo.....	76
18.	Diagnóstico.....	76
19.	Diagnóstico de DAC.....	78
19.1.	Testes intradérmicos (TID).....	78
19.2.	Testes sorológicos de doseamento de IgE alérgico-específicas (TS)	81
19.3.	Medicamentos que interferem com os resultados dos testes.....	83
20.	Alérgenos.....	83

20.1.	Ácaros do pó doméstico e de armazenamento.....	85
20.2.	Fungos.....	86
20.3.	Pólenes	87
20.4.	Insetos	88
20.5.	Epitélios.....	88
21.	Tratamento.....	88
21.1.	Tratamento tópico.....	89
21.2.	Tratamento sistémico anti-pruriginoso e anti-inflamatório.....	92
21.2.6.	Ácidos gordos essenciais	95
21.3.	Prevenir recorrências	95
22.	Imunoterapia Específica para Alergénios (ITE)	97
22.1.	Mecanismos de ação	98
22.2.	Seleção dos alergénios	98
22.3.	Duração da terapia.....	98
22.4.	Eficácia da terapia.....	98
22.5.	Fatores que influenciam a eficácia	99
22.6.	Medicação adicional	99
22.7.	Vias de administração	99
22.8.	Reações adversas da imunoterapia.....	101
23.	Conclusão.....	104
III.	Trabalho de Investigação “Estado Atual da Abordagem Diagnóstica em Imunoalergologia Veterinária em Portugal – Análise de um Questionário Dirigido a Médicos Veterinários”	105
IV.	Bibliografia	109

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos casos observados.....	12
Gráfico 2 - Tipo de CAMV em que exerce	105
Gráfico 3 - Tempo a exercer	106
Gráfico 4 - Região em que exerce	106
Gráfico 5 - Principal manifestação de alergia	107
Gráfico 6 - Condição não incluída no diagnóstico diferencial de DAc	107
Gráfico 7 - Diagnóstico de RAA	108

Índice de tabelas

Tabela 1 - Distribuição da casuística em função das áreas clínicas, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	13
Tabela 2 - Distribuição da casuística de medicina preventiva, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	13
Tabela 3 - Distribuição da casuística na área de clínica médica expressa em espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	14
Tabela 4 - Distribuição da casuística da área de cardiologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	15
Tabela 5 - Distribuição da casuística da área de dermatologia e alergologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	16
Tabela 6 - Distribuição da casuística da área de endocrinologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	17
Tabela 7 - Distribuição da casuística da área de estomatologia e odontologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	17
Tabela 8 - Distribuição da casuística da área de gastroenterologia e glândulas anexas expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	19
Tabela 9 - Distribuição da casuística da área de hematologia e imunologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	21
Tabela 10 - Distribuição da casuística da área de infeciologia e parasitologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	21
Tabela 11 - Distribuição da casuística da área de neurologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	22
Tabela 12 - Distribuição da casuística da área de oftalmologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	22

Tabela 13 - Distribuição da casuística da área de oncologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	23
Tabela 14 - Distribuição da casuística da área de ortopedia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	23
Tabela 15 - Distribuição da casuística da área de pneumologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	24
Tabela 16 - Distribuição da casuística da área de teriogenologia e neonatologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	24
Tabela 17 - Distribuição da casuística da área de toxicologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	25
Tabela 18 - Distribuição da casuística da área de traumatologia e urgência expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	25
Tabela 19 - Distribuição da casuística da área de urologia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)].....	26
Tabela 20 - Distribuição da casuística na área da clínica cirúrgica expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	26
Tabela 21 - Distribuição da casuística na área da cirurgia de pele e anexos expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	27
Tabela 22 - Distribuição da casuística na área da cirurgia de tecidos moles expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	27
Tabela 23 - Distribuição da casuística na área da cirurgia odontológica expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	28
Tabela 24 - Distribuição da casuística na área da cirurgia oftalmológica expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	28

Tabela 25 - Distribuição da casuística na área da cirurgia ortopédica expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	29
Tabela 26 - Distribuição da casuística na área da endocirurgia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	29
Tabela 27 - Distribuição da casuística na área da neurocirurgia expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	30
Tabela 28 - Distribuição da casuística na área da medicina física de reabilitação expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	30
Tabela 29 - Distribuição da casuística de exames complementares de diagnóstico expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	31
Tabela 30 – Distribuição da casuística de exames de diagnóstico de imagem expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	32
Tabela 31 - Distribuição da casuística de procedimentos médicos expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]	32
Tabela 32 - Construção final do Índice de Lesão da Dermatite Atópica Canina (CADLI) (Adaptado de Plant et al., 2012)	59
Tabela 33 - Diagnósticos diferenciais (Adaptado de DeBoer & Hillier, 200a1; Lucas et al., 2007; Fravot et al., 2010; Griffin, 2014)	61
Tabela 34 - Ectoparasitas e seus respectivos métodos de diagnóstico (Baseado em Hensel et al., 2015)	65
Tabela 35 - Características Maiores e Menores no Paciente Atópica, segundo Prélud, 1998. (Adaptado de Lucas et al., 2007)	77
Tabela 36 - Critérios de Favrot para Diagnóstico de DAc (Adaptado de Favrot et al., 2010)	78
Tabela 37 - Diferenças entre os TID e os TS (Adaptado de Miller et al., 2013)	82
Tabela 38 - Imunoterapia Específica para Alergénios: Vantagens e Desvantagens (Adaptado de Griffin & Hillier, 2001)	101

Índice Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da pele canina (Adaptado de Campbell et al., 2004)	36
Figura 2 - Representação esquemática da etiologia multifatorial da DAc (Adaptado de Martins, 2020).....	41
Figura 3 - Prevalência de sensibilizações a pólenes de cães atópicos da região de Lisboa versus os seus homólogos humanos (Adaptado de Lourenço-Martins et al., 2010)	43
Figura 4 - Cão com alopecia e liquenificação (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins)	44
Figura 5 - Dermatite axilar (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins).....	45
Figura 6 - Dermatite interdigital (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins).....	45
Figura 7 - Distribuição comum das lesões clínicas e do prurido associado em animais com DAc (Adaptado de Hensel et al., 2015)	48
Figura 8 - Distribuição das lesões e do prurido na DAc de acordo com a raça.....	49
Figura 9 - Localizações Anatômicas avaliadas no Índice de Lesão da Dermatite Atópica Canina (CADLI) (Adaptado de Plant et al., 2012)	59
Figura 10 - Localizações anatómicas avaliados no Índice de Extensão e Gravidade da DAc (CADESI)-4 (Adaptado de Olivry et al., 2014)	60
Figura 11 - Dermatite Alérgica à Picada da Pulga (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins)	62
Figura 12 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por Cheyletiella (Adaptado de Hensel et al., 2015).....	64
Figura 13 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por sarna sarcóptica (Adaptado de Hensel et al., 2015).....	64
Figura 14 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por Otoacariose (Adaptado de Hensel et al., 2015).....	65
Figura 15 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por Demodecose (Adaptado de Hensel et al., 2015).....	65
Figura 16 - Malassezias visíveis ao Microscópio ótico (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins)	67
Figura 17 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por Malassezia (Adaptado de Hensel et al., 2015).....	67
Figura 18 - Testes Intradérmicos em paciente sedado (Imagem original)	80
Figura 19 - Alergénios para Testes Intradérmicos (Imagem original)	85

Figura 20 - Terapia reativa – indução da remissão dos sinais (Adaptado de Olivry & Banavic, 2019).....	96
Figura 21 - Terapia proativa – Prevenção de recorrência dos sinais (Adaptado de Olivry & Banavic, 2019)	97

Lista de siglas e abreviaturas

ACVD – *American College of Veterinary Dermatology*

BID – *Bis in die* (duas vezes ao dia)

CADESI – *Canine Atopic Dermatitis Extend and Severity Index*

CADLI – *Canine Atopic Dermatitis Lesion Index* (Índice Lesional de Dermatite Atópica Canina)

CPV – Parvovirose Canina

CsA – Ciclosporina A

DA – Dermatite Atópica

DAC – Dermatite Atópica canina

DAh – Dermatite Atópica humana

DAPP – Dermatite Alérgica à Picada da Pulga

DCR – Doença renal crónica

DLA – *Dog Leucocyte Antigen* (Antigénio leucocitário canino)

DPO – *Double pelvic osteotomy* (Osteotomia pélvica dupla)

EFA - *Essential Faty Acids* (Ácidos gordos essenciais)

FeLV – *Feline Leukemia Virus* (Vírus da leucemia felina)

FIAD – *Food-induced Allergic Dermatitis* (Dermatite alérgica induzida por alimentos)

FIV – *Feline Immunodeficiency Virus* (Vírus da imunodeficiência felina)

FLG – Filagrina

FLUTD – Doença do trato urinário inferior felino

GWAS – *Genetic Wide Association Studies* (Estudos de associação genómica ampla)

GWLS – *Genetic Wide Linkage Studies* (Estudos de ligação genómica ampla)

ICADA – *International Committee on Allergic Diseases of Animals*

ILIT – *Intralymphatic Immunotherapy* (imunoterapia intralinfática)

IMHA - Anemia hemolítica imunomediada

IRA – Insuficiência renal aguda

ITAE – Imunoterapia Alergénio-Específica

ITFCAD – *International Task Force on Canine Atopic Dermatitis*

JAK 1 – Janus Kinase 1

Linfócitos Th1 / Th2 - Linfócitos T helper (auxiliares) do tipo 1 / tipo 2

NFIAD – *Non-Food-induced Allergic Dermatitis* (Dermatite alérgica não induzida por alimentos)

OIT – *Oral immunotherapy* (imunoterapia oral/sublingual)

OVH – Ovariohisterectomia

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PAR2 – Recetor ativado por protease

PIF – Peritonite Infeciosa Felina

PKP1 / PKP2 – Plakofilina 1 / Plakofilina 2

RAAC – Reação alimentar adversa cutânea

RIT – *Rush Immunotherapy* (Imunoterapia Rush)

SID – *Semel in die* (Uma vez por dia)

SCIT – *Subcutaneous immunotherapy* (Via subcutânea)

SNP – *Single Nucleotide Polymorphism* (Polimorfismo de nucleotídeo único)

STAT – Sinalização transdutora e ativação da transcrição

TID – Testes intradérmicos

TNF- α – *Tumor necrosis factor α* (Factor α de necrose tumoral)

TPLO – *Tibial Plateau Leveling Osteotomy*

TS – Testes sorológicos

Treg - Células T regulador

Introdução

O presente relatório foi realizado no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular e tem como objetivo descrever as atividades acompanhadas e efetuadas pela autora durante o seu estágio curricular, correspondente à conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora. O mesmo decorreu no Anicura Santa Marinha Hospital Veterinário (ASMHV), em Vila Nova de Gaia, na área clínica e cirúrgica de animais de companhia, sob a orientação interna do Professor Doutor Luís Martins e orientação externa da Dra. Sheila Pereira e da Dra. Manuela Araújo. O estágio teve a duração de cinco meses com início a 15 de fevereiro de 2022 e término a 15 de julho de 2022.

O relatório encontra-se dividido em três partes distintas. A primeira corresponde à análise da casuística acompanhada nas áreas de clínica médica, medicina preventiva, clínica cirúrgica e medicina física e de reabilitação, assim como a descrição dos procedimentos médicos e exames complementares de diagnóstico, por imagem e analíticos. Em algumas das áreas da clínica médica é apresentada uma breve revisão bibliográfica de uma patologia acompanhada e que despertou interesse particular na estagiária. A segunda parte consiste na revisão bibliográfica sobre o tema “Dermatite Atópica Canina” e a terceira consiste na apresentação de um trabalho de investigação, em coautoria, intitulado “Estado Atual da Abordagem Diagnóstica em Imunoalergologia Veterinária em Portugal”, já objeto de comunicação em reunião científica.

No Hospital, a estagiária realizou diferentes turnos, em várias áreas, com o intuito de vivenciar a rotina hospitalar dos médicos veterinários, assim como realizar as mais diversas atividades necessárias à consolidação dos conhecimentos previamente adquiridos, e a adquirir novas competências. Os horários diurnos dividiam-se entre das 9 às 17 horas, das 13 às 21 horas ou das 16 às 24 horas. O horário noturno era das 00h às 9 horas. Para além desta distribuição, os turnos observavam, igualmente distribuição pelas diferentes valências (Medicina Interna, Consultas, Urgências, Imagiologia e Cirurgia).

I. Relatório da Casuística

1. Organização da casuística

Nesta primeira parte são apresentados os dados relativamente aos casos observados e acompanhados pela aluna no seu estágio curricular. O estágio decorreu no Hospital Veterinário de Santa Marinha, durante cinco meses desde 15 de fevereiro de 2022 até 15 de julho de 2022. A casuística aqui apresentada apenas representa os casos observados e acompanhados pela aluna, não representando a casuística real do Hospital.

Nas primeiras tabelas os dados encontram-se agrupados por espécie e por área clínica, e em cada área clínica os dados foram agrupados por afeção.

A casuística encontra-se dividida em quatro áreas: medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica e medicina física de reabilitação. Em várias especialidades da clínica médica é realizada uma breve revisão bibliográfica das afeções com maior destaque ou que despertaram um maior interesse da estagiária. Por último, são também apresentados os exames complementares de diagnóstico e alguns procedimentos médicos mais específicos.

Os dados estão expostos sob a forma de tabelas e expressos com as correspondentes frequências absolutas, relativamente a cada espécie animal (Fip), frequências absolutas da própria afeção (Fi) e frequências relativas (Fr) em percentagem (%).

1.1. Distribuição da casuística por espécie animal

Ao se observar o Gráfico 1, respeitante à distribuição dos casos por espécie animal, podemos aferir que o cão foi a espécie mais observada, com uma Fr de 66,2%, seguindo-se o gato, com uma Fr de 33,4%. A estagiária apenas acompanhou dois casos de exóticos, o que levou a que a sua Fr seja de aproximadamente 0,3%. As frequências absolutas foram, respetivamente, de 663, 300 e 2 o que dá um total de 965 casos.

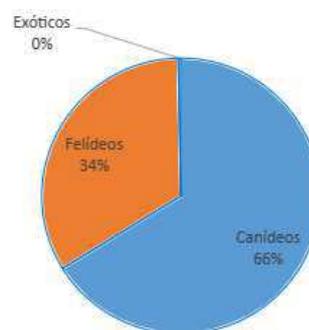


Gráfico 1 - Distribuição dos casos observados

1.2. Distribuição por área clínica

Na Tabela 1 está discriminada a distribuição por cada área. A clínica médica foi a área predominante, com 65,6% da casuística observada, seguida de clínica cirúrgica, com 26,3%. A medicina física e de reabilitação foi a menos observada, apenas com seis casos, que representaram 0,6% da casuística total. Em todas as áreas, a espécie canina foi a mais representada.

Tabela 1 - Distribuição da casuística em função das áreas clínicas, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Áreas Clínicas	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fip Exóticos	Fi	Fr (%)
Clínica Médica	419	212	2	633	65.6
Clínica Cirúrgica	193	61	0	254	26.3
Medicina Preventiva	45	27	0	72	7.5
Medicina Física de Reabilitação	6	0	0	6	0.6
Total	663	300	2	965	100

1.2.1. Medicina Preventiva

Neste domínio incluiu-se a realização de procedimentos profiláticos para diferentes doenças, o controlo do estado clínico dos animais e, também, o registo e identificação obrigatória. Assim, nesta área incluem-se os procedimentos de vacinação, desparasitação interna e externa, identificação eletrónica e consulta pré-viagem (preenchimento de passaporte e realização de análises sorológicas para relativas à raiva). Os procedimentos realizados apresentam-se na Tabela 2 assim como a frequência absoluta por espécie (Fip), a soma de ambas as frequências absolutas (Fi) e relativa (Fr). O procedimento mais realizado foi a vacinação, com uma frequência relativa de 48,61%, seguida da desparasitação com 27,78%. O mesmo animal pode ter sido sujeito a vários procedimentos profiláticos e por esta razão a frequência absoluta corresponde ao número de procedimentos e não ao número de animais.

Tabela 2 - Distribuição da casuística de medicina preventiva, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Medicina Preventiva	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Vacinação	25	12	35	48.61
Desparasitação Interna ou Externa	14	6	20	27.78
Identificação Eletrónica	5	9	14	19.44
Consulta Pré-Viagem	3	0	3	4.17
Total	45	27	72	100

1.2.2. Clínica Médica

Na Tabela 3 podemos verificar que a área da clínica médica se encontra subdividida em 16 especialidades, ordenadas alfabeticamente. As áreas de maior relevância foram a gastroenterologia e glândulas anexas, com 77 casos (12,2%), e a urologia (12%), com 76 casos na totalidade. Já a área de hematologia foi a menos representativa com apenas nove casos (1,4%). Na espécie canina, as áreas mais prevalentes foi a gastroenterologia e glândulas anexas com 58 casos observados e a dermatologia e alergologia com 43 casos. As menos prevalentes foram a hematologia e a toxicologia, ambas com oito casos. No que respeita à espécie felina, as

áreas mais observadas foram a urologia e a infeciologia e parasitologia, com 53 e 30 casos, respectivamente, sendo a hematologia a área menos observada nesta espécie, com apenas um caso. Por fim, em relação aos animais exóticos, apenas se verificaram dois casos, um na área da dermatologia e alergologia e um na área de pneumologia. Algumas destas especialidades irão ser abordada individualmente.

Tabela 3 - Distribuição da casuística na área de clínica médica, expressa em espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Clínica Médica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fip Exóticos	Fi	Fr (%)
Cardiologia	9	6	0	15	2.4
Dermatologia e Alergologia	43	10	1	54	8.5
Endocrinologia	23	8	0	31	4.9
Estomatologia e Odontologia	27	20	0	47	7.4
Gastroenterologia e Glândulas Anexas	58	19	0	77	12.2
Hematologia	8	1	0	9	1.4
Infeciologia e Parasitologia	29	30	0	59	9.3
Neurologia	17	0	0	17	2.7
Oftalmologia	23	7	0	30	4.7
Oncologia	36	16	0	52	8.2
Ortopedia	32	6	0	38	6.0
Pneumologia	38	14	1	53	8.4
Teriogenologia e Neonatologia	33	5	0	38	6.0
Toxicologia	8	2	0	10	1.6
Traumatologia e Urgência	12	15	0	27	4.3
Urologia	23	53	0	76	12.0
Total	419	212	2	633	100

1.2.2.1. Cardiologia

A área de cardiologia representou 2,4% da casuística, com 15 casos. A condição mais frequente foi a doença degenerativa da válvula mitral, com cinco casos, representando uma Fr de 33.3%. Os números de casos observados em cada afeção da área da cardiologia estão expressos na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição da casuística da área de cardiologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Cardiologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Doença Degenerativa da Válvula Mitral	5	0	5	33.3
Cardiomiopatia Dilatada	3	0	3	20.0
Dilatação Atrial	0	3	3	20.0
Cardiomiopatia Hipertrófica	0	2	2	13.3
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1	1	2	13.3
Total	9	6	15	100

A doença degenerativa da válvula mitral configura uma endocardiose e é a doença cardiovascular mais comumente observada em cães. É a principal causa na base da insuficiência cardíaca nesta espécie (Atkins *et al.*, 2009).

Afeta mais frequentemente a válvula atrioventricular esquerda ou mitral embora também possa afetar a válvula atrioventricular direita (tricúspide). É mais comum em machos e em cães com menos de 20 kg. É uma doença progressiva e lenta com a maioria dos cães, sendo que inicialmente o único sinal clínico é um sopro resultante da regurgitação da válvula mitral anos antes do início da insuficiência cardíaca (Atkins *et al.*, 2009).

A sua etiologia é desconhecida, mas parece ter uma forte componente hereditária associada. É particularmente prevalente na raça Cavalier King Charles Spaniel. Caracteriza-se por apresentar alterações estruturais da válvula, inicialmente de caráter microscópico, evoluindo para alterações macroscópicas. Essas alterações, frequentemente com espessamento associado, levam a uma incapacidade de coaptação dos dois folhetos valvulares, o que causa regurgitação para o átrio esquerdo, aumento do esforço cardíaco e sopro de refluxo auscultação, com maior intensidade no respetivo foco (Abbott, 2015).

A gravidade da doença é determinada pela dimensão do orifício por onde ocorre o refluxo e pela diferença entre as pressões sistólicas, atrial e ventricular, esquerdas. Uma das complicações mais comuns é o prolapso da válvula mitral (Abbott, 2015).

A radiografia torácica é, geralmente, o meio de diagnóstico que conduz à suspeita, mas o seu diagnóstico definitivo é obtido por ecocardiografia. A doença é classificada em quatro estadios: Estadio A (pacientes de elevado risco para o desenvolvimento da doença); estadio B (pacientes com doença a nível estrutural com presença de regurgitação e sopro, mas sem sinais de insuficiência cardíaca); estadio C (pacientes com sinais clínicos de insuficiência cardíaca e alterações estruturais) e estadio D (pacientes em estado terminal da doença, com sinais muito comprometedores de insuficiência cardíaca) (Atkins *et al.*, 2009).

O tratamento depende do estadio em que o animal se encontra. Nos estadios iniciais o tratamento passa, essencialmente, pela prevenção, com recurso a avaliação sucessiva, através de meios complementares de diagnóstico, enquanto em estadios mais avançados o tratamento

passa pela administração de Inibidores da enzima conversora da angiotensina (EICA), Furosemida (caso se verifique edema pulmonar cardiogénico), Espironolactona associada à Furosemida, Pimobendami, antiarrítmicos e, se necessário, no estadiu D, toraco/abdominocentese. Sinais como intolerância ao exercício, tosse, anorexia, dispneia e síncope estão associados a um pior prognóstico (Abbott, 2015).

1.2.2.2. Dermatologia

Observaram-se 54 casos na área de Dermatologia, representando 8,5% da casuística da clínica médica. Através da análise da Tabela 5 podemos aferir que a otite externa foi a condição mais prevalente, com uma frequência de 22,2%, seguindo-se os abscessos subcutâneos, com 16,7%.

Tabela 5 - Distribuição da casuística da área de dermatologia e alergologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Dermatologia e Alergologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fip Exóticos	Fi	Fr (%)
Otite Externa	10	2	0	12	22.2
Abscessos Subcutâneos	3	6	0	9	16.7
Dermatite Atópica	8	0	0	8	14.8
Lacerações Cutâneas	4	2	0	6	11.1
Dermatite Alérgica à Picada da Pulga (DAPP)	6	0	0	6	11.1
Pododermatite	4	0	1	5	9.3
Seborreia	5	0	0	5	9.3
Dermatite por Hipersensibilidade Alimentar	3	0	0	3	5.6
Total	43	10	1	54	100

Segundo Bevier (2004) a DAPP consiste no desenvolvimento de uma doença de pele, de carácter pruriginoso, tanto em cães como em gatos, associada à hipersensibilidade alérgica a antigénios presentes na saliva do inseto, injetada aquando da picada. É uma das afeções dermatológicas mais frequentes, com especial importância nas áreas endémicas, sendo a principal espécie causadora a *Ctenocephalides felis*. As reações de hipersensibilidade causam inflamação e prurido, com o conseqüente autotraumatismo (Griffin, 2006).

No cão, o diagnóstico é presumido pelo prurido e pelos locais afetados (região dorsolombar). O envolvimento de pulgas é percebido por encontrarem os insetos adultos ou as suas fezes, aquando do exame físico. Quando não há evidência de pulgas, a resposta ao controlo é usada como evidência (Griffin, 2006).

Para um tratamento eficaz é necessário que a exposição aos alérgenos seja eliminada, num contexto de controlo eficaz da infestação. Quando um programa completo de controlo de

pulgas é implementado, mais de 90% dos casos podem ser controlados sem maiores consequências. Um bom programa de controlo deverá abranger todos os animais conviventes, assim como o ambiente frequentado (Griffin, 2006).

1.2.2.3. Endocrinologia

A endocrinologia apresentou total de 31 casos que correspondem a 4,9% da casuística de clínica médica. A grande maioria foram observados na espécie canina. Segundo a Tabela 6, a condição com maior frequência foi a Diabetes Mellitus seguida do Hiperadrenocorticismo.

Tabela 6 - Distribuição da casuística da área de endocrinologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Endocrinologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Diabetes Mellitus	8	3	11	35.5
Hiperadrenocorticismo	10	0	10	32.3
Hipertiroidismo	0	5	5	16.1
Hipotiroidismo	3	0	3	9.7
Hipoadrenocorticismo	2	0	2	6.5
Total	23	8	31	100

1.2.2.4. Estomatologia e odontologia

A área de estomatologia e odontologia contabilizou um total de 47 casos. Por interpretação da Tabela 7 podemos observar que a doença periodontal foi a afeição mais frequente desta área, com uma frequência relativa de 48,9 %, seguindo-se o complexo gengivo-estomatite felino, com 31,9%.

Tabela 7 - Distribuição da casuística da área de estomatologia e odontologia expressa, em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Estomatologia e Odontologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Doença Periodontal	18	5	23	48.9
Complexo Gengivo-estomatite Felino	0	15	15	31.9
Gengivite	7	0	7	14.9
Fenda Palatina	2	0	2	4.3
Total	27	20	47	100

A doença periodontal é a condição bucal mais frequente em cães, principalmente acima dos três anos de idade. Segundo McFadden e Marretta (2013), aos dois anos 70% dos gatos e

80% dos cães são afetados por alguma forma de doença periodontal. Trata-se de uma doença inflamatória, caracterizada pela acumulação de tártaro dentário, com progressivo desenvolvimento, maior ou menor, de gengivo-estomatite. A falta de higiene oral leva a formação de placa bacteriana. Esta alastra-se, ocorre organização e mineralização, formando cálculo dentário - tártaro - e conseqüente proliferação dos microrganismos patogênicos e suas toxinas que provocam gengivite (inflamação da gengiva) e periodontite (destruição das estruturas de suporte do dente – periodonto – que incluem a gengiva, ligamento periodontal, cemento e o osso alveolar). A gengivite caracteriza-se por tumefação, rubor, sensibilidade e sangramento da gengiva (Garcia *et al.*, 2008).

Existem quatro estágios da doença periodontal:

- Estágio inicial – ocorre gengivite e é o único reversível, pois não ocorreu perda de nenhum ligamento
- Estágio II – perda de, pelo menos, 25% de ligamento
- Estágio III – perda de 25% a 50% de ligamento
- Estágio IV – mais de 50% de perda de ligamento

Na placa bacteriana que se desenvolve a flora é aeróbia e Gram positiva. Contudo, com o avançar da doença e perda de ligamento assim como retração da gengiva gera-se uma bolsa periodontal com ambiente anaeróbio e é nesse ambiente que proliferam as bactérias Gram negativas, de alta patogenicidade (McFadden & Marretta, 2013).

Esta afeição é identificada através de sinais clínicos como halitose intensa, hipersialia, sangramento oral, mobilidade dental, cálculos e gengivite (Garcia *et al.*, 2008).

As bactérias presentes nas lesões da cavidade oral podem penetrar na corrente sanguínea e afetar outros órgãos vitais como rins, fígado, coração, articulações, pulmões e meninges. A bacteriemia é comum, sendo, porém, rapidamente eliminada em animais saudáveis. Entre algumas das complicações sistêmicas decorrentes da doença periodontal encontram-se a glomerulonefrite, a hepatite, a poliartrite, a endocardite bacteriana, a bronquite crônica, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a fibrose e o enfisema pulmonares (Garcia *et al.*, 2008; McFadden & Marreta, 2013).

O tratamento passa pela remoção completa da placa bacteriana, remoção do cálculo, alisamento radicular e polimento das superfícies duras (Garcia *et al.*, 2008). Em casos avançados, pode ser necessária cirurgia oral regenerativa ou de extração dos dentes mais gravemente afetados. Contudo, o melhor tratamento é o preventivo: dietas formuladas para a saúde dental, pastas e escovas de dentes para animais de estimação, sprays e aditivos para água e géis orais (McFadden & Marreta, 2013).

1.2.2.5. Gastroenterologia e glândulas anexas

Esta especialidade surge como a mais representativa com 12,2% do total da casuística clínica médica e com 77 casos observados. Pela observação da Tabela 8 podemos concluir que a gastrite idiopática e a ingestão de corpo estranho foram as condições com maior prevalência, ambas com 15,6%. Em comparação com os gatos (n=19), os canídeos apresentaram um maior número de ocorrências registadas (n=58).

Tabela 8 - Distribuição da casuística da área de gastroenterologia e glândulas anexas, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Gastroenterologia e Glândulas Anexas	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Gastrite Idiopática	7	5	12	15.6
Ingestão de Corpo Estranho	9	3	12	15.6
Hepatopatia	6	2	8	10.4
Gastroenterite (indiscricção alimentar)	5	3	8	10.4
Ascite	5	2	7	9.1
Fecaloma	5	2	7	9.1
Pancreatite	4	2	6	7.8
Impactação dos Sacos Anais	5	0	5	6.5
Colite	4	0	4	5.2
Hérnia Perianal	3	0	3	3.9
Megaesófago	3	0	3	3.9
Hérnia do Hiato	1	0	1	1.3
Shunt Portossistémico	1	0	1	1.3
Total	58	19	77	100

O megaesófago caracteriza-se pela dilatação difusa do esófago e diminuição do seu peristaltismo. Esta afeção pode dividir-se em congénita ou adquirida e a adquirida em idiopática ou secundária. Afeta principalmente cães entre os sete e os 15 anos e é relativamente pouco comum em gatos (Mace *et al.*, 2012).

Quando congénito, apresenta carácter autossómico recessivo e afeta principalmente cães das raças como Springer Spaniel, Fox Terrier, Pastor Alemão, Parson Russel Terrier, bem como gatos siameses (Johnson, 2006; Bell *et al.*, 2022). O megaesófago secundário pode ocorrer no contexto de doença subjacente como hipotiroidismo, miastenia *gravis*, polimiopatia ou polimiosite (Kumar & Srikala, 2015).

Relativamente ao megaesófago adquirido idiopático, o seu mecanismo ainda é desconhecido, mas suspeita-se que, tanto o megaesófago congénito como o adquirido idiopático, sejam devidos à combinação de disfunção neurológica do reflexo da deglutição, com alteração das propriedades viscoelásticas, e uma fraca resposta vagal à distensão esofágica intraluminal. Por sua vez, o megaesófago adquirido secundário pode resultar de várias patologias que inibam o peristaltismo esofágico, ao interromper as vias nervosas centrais, eferentes ou aferentes, ou

por qualquer patologia da musculatura esofágica, incluindo patologias imunomediadas, neuromusculares, gastrointestinais, endócrinas, paraneoplásicas, tóxicas ou infecciosas (Mace *et al.*, 2012).

Em termos de sinais clínicos, incluem-se, essencialmente, regurgitação (associada ou não à alimentação), perda de peso e emaciação, pela retenção inadequada de alimentos, hipersialia, tosse ou respiração asmatiforme. A principal complicação é a pneumonia por aspiração, que se manifesta através de dispneia, tosse e febre, e, nos gatos, por tosse aguda ou crônica, dispneia, respiração ruidosa, secreção nasal (Johnson, 2006; Kumar & Srikala, 2015).

No diagnóstico são essenciais uma boa anamnese e um exame físico detalhado, para identificar sinais clínicos relevantes e avaliar a musculatura regional, bem como um exame neurológico completo, com ênfase nos nervos cranianos IX e X. Na formulação diagnóstica deve-se confirmar a dilatação persistente do esôfago e avaliar as causas subjacentes através da realização de análises clínicas. O diagnóstico definitivo é realizado através de radiografias torácicas e esofagogramas com contraste de bário. No gato, o diagnóstico de hipomotilidade esofágica é mais difícil, pois este tende a não apresentar sinais óbvios de megaesôfago nas radiografias torácicas, sendo o esofagograma de bário com fluoroscopia, especialmente útil nesta espécie (Johnson, 2006).

O tratamento desta patologia é, fundamentalmente, de suporte e sintomático. O animal deve ser alimentado com pequenas quantidades de alimentos, várias vezes ao dia, numa posição próxima da vertical, de forma que o alimento progrida para o estômago por ação da gravidade. Em casos mais severos pode ser necessário o uso de alimentação enteral. Quando a doença é secundária o tratamento depende da causa subjacente e do seu maneio (Mace *et al.*, 2012).

O prognóstico depende da etiologia do megaesôfago. Alguns animais podem recuperar, caso o tratamento de suporte seja adequadamente realizado, no entanto, considera-se que o megaesôfago idiopático adquirido é irreversível. O prognóstico é habitualmente pior quando existem complicações secundárias, como pneumonia por aspiração, e na forma congénita. A pneumonia por aspiração e a eutanásia acabam por constituir as principais causas associadas ao termo da vida dos animais com estes processos (Johnson, 2006).

1.2.2.6. Hematologia e Imunologia

A área da hematologia e imunologia refletiu 1,4% do total da clínica médica, com apenas nove casos observados e, como tal, foi a área menos observada. A afeção mais predominante foi a anemia hemolítica imunomediada, que representou 55,5%, com quatro casos registados em cão e apenas um em gato. Estes dados apresentam-se na Tabela 9.

Tabela 9 - Distribuição da casuística da área de hematologia e imunologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Hematologia e Imunologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Anemia Hemolítica Imunomediada	4	1	5	55.5
Coagulação Intravascular Disseminada (CID)	3	0	3	33.3
Reação Anafilática Pós-vacinal	1	0	1	11.1
Total	8	1	9	100

1.2.2.7. Infeciologia e Parasitologia

Nestas áreas de especialização acompanhou-se um total de 59 casos. A partir da análise da Tabela 10 podemos verificar que a afeção com maior representatividade foi a Parvovirose, apresentando uma frequência relativa de 35,6%. A segunda mais representada foi a Coriza, com 13,6%.

Tabela 10 - Distribuição da casuística da área de infeciologia e parasitologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Doenças Infeciosas e Parasitárias	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Parvovirose	21	0	21	35.6
Coriza	0	8	8	13.6
Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV)	0	6	6	10.2
Calicivirose	0	6	6	10.2
Laringotraqueíte Infecciosa Canina	5	0	5	8.5
Vírus da Leucemia Felina	0	4	4	6.8
Peritonite Infecciosa Felina (PIF)	0	3	3	5.1
Panleucopenia	0	3	3	5.1
Dermatofitose	2	0	0	3.4
Total	29	30	59	100

1.2.2.8. Neurologia

No contexto da especialidade de neurologia, que representou 2,7% da área de clínica médica, observaram-se 17 casos, todos eles na espécie canina. A condição mais prevalente foi a epilepsia idiopática, que somou um total de cinco casos (29,4%). Seguem-se os respetivos dados na Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição da casuística da área de neurologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Neurologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Epilepsia Idiopática	5	0	5	29.4
Síndrome de Horner	4	0	4	23.5
Hérnia do Disco Cervical	3	0	3	17.6
Hérnia do Disco Toracolombar	2	0	2	11.8
Síndrome da Cauda Equina	2	0	2	11.8
Síndrome Vestibular	1	0	1	5.9
Total	17	0	17	100

1.2.2.9. Oftalmologia

A especialidade de oftalmologia representou 4,7% da casuística. Pela observação da Tabela 12 podemos constatar que as úlceras da córnea (30%) foram a patologia com maior representatividade nesta área, seguindo-se a conjuntivite (23,3%) e a protusão da terceira pálpebra (13,3%). As afeções oftalmológicas encontram-se ordenadas por prevalência na Tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição da casuística da área de oftalmologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Oftalmologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Úlcera da córnea	5	4	9	30
Conjuntivite	5	2	7	23.3
Protusão da 3ª Pálpebra	4	0	4	13.3
Glaucoma	3	0	3	10
Catarata	2	0	2	6.7
Entrópion	2	0	2	6.7
Blefarite	1	0	1	3.3
Perfuração ocular	1	0	1	3.3
Uveíte	0	1	1	3.3
Total	23	7	30	100

1.2.2.10. Oncologia

Pela observação da Tabela 13 podemos verificar que o carcinoma cutâneo de células escamosas e o adenocarcinoma mamário foram as duas neoplasias com maior representatividade (21,15%). Entre as menos observadas, apenas com um caso clínico, equivalendo a uma frequência relativa de 1,93%, está o hemangiossarcoma cardíaco. A espécie felina foi a mais afetada pelo adenocarcinoma mamário.

Tabela 13 - Distribuição da casuística da área de oncologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Oncologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Carcinoma Cutâneo das Células Escamosas	5	6	11	21.15
Adenocarcinoma Mamário	4	7	11	21.15
Mastocitoma	7	2	9	17.3
Osteossarcoma	4	0	4	7.69
Fibrossarcoma	4	0	4	7.69
Linfoma	3	0	3	5.76
Hemangiossarcoma Esplénico	3	0	3	5.76
Hemangiossarcoma Cardíaco	1	0	1	1.93
Total	36	16	52	100

1.2.2.11. Ortopedia

Os casos acompanhados na área da Ortopedia perfazem um total de 38 casos. Destes casos, o que apresentou uma maior representatividade foi a osteoartrite, com uma frequência relativa de 18,42%, tal como consta da Tabela 14.

Tabela 14 - Distribuição da casuística da área de ortopedia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Ortopedia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Osteoartrite	7	0	7	18.42
Displasia da anca	6	0	6	15.79
Fratura	Carpo	0	2	5.26
	Fémur	0	2	5.26
	Úmero	1	4	10.52
	Mandíbula	3	3	7.89
Luxação	Temporo-mandibular	2	2	5.26
	Coxofemoral	0	4	10.52
Rotura do ligamento cruzado cranial	5	0	5	13.16
Luxação da patela	3	0	3	7.89
Total	32	6	38	100

1.2.2.12. Pneumologia

Pela Tabela 15 podemos verificar que a afeção mais prevalente foi a síndrome obstrutiva crónica das vias aéreas, seguida do pneumotórax, com uma frequência relativa de 28,3% e 15,10%, respetivamente. As afeções menos observadas foram o edema pulmonar e a infeção respiratória, ambas com uma frequência relativa de 3,8%. Relativamente aos exóticos, observou-se uma tartaruga com infeção respiratória.

Tabela 15 - Distribuição da casuística da área de pneumologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Pneumologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fip Exóticos	Fi	Fr (%)
Síndrome Obstrutiva Crônica das Vias Aéreas	15	0	0	15	28.3
Pneumotórax	8	0	0	8	15.1
Efusão Pleural	2	5	0	7	13.2
Estenose Nasal	6	0	0	6	11.83
Prolongamento do Palato Mole	0	6	0	6	11.3
Colapso da Traqueia	4	0	0	4	7.5
Asma Felina	0	3	0	3	5.7
Edema Pulmonar	2	0	0	2	3.8
Infeção Respiratória	1	0	1	2	3.8
Total	38	14	1	53	100

1.2.2.13. Teriogenologia e neonatologia

Nesta especialidade observaram-se 38 casos clínicos, com o diagnóstico de gestação a apresentar o maior número de casos e uma frequência relativa de 47,37%. A distocia foi a afeição menos observada, com apenas um caso observado (2,63%). Na tabela 16 podemos verificar estes valores.

Tabela 16 - Distribuição da casuística da área de teriogenologia e neonatologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Teriogenologia e Neonatologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Diagnóstico de Gestação	15	3	18	47.37
Piômetra	10	2	12	31.58
Criptorquidismo	5	0	5	13.16
Hiperplasia Prostática Benigna	2	0	2	5.26
Distocia	1	0	1	2.63
Total	33	5	38	100

1.2.2.14. Toxicologia

Como apresentado na Tabela 17, a maioria dos casos de intoxicação foram de causa indeterminada, seguidos pelas intoxicações por rodenticidas, que apresentaram uma frequência relativa de 30%. Verificou-se apenas um caso de intoxicação por teobromina (10%).

Tabela 17 - Distribuição da casuística da área de toxicologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Toxicologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Intoxicação por causa Indeterminada	3	1	4	40
Intoxicação por Rodenticidas	1	1	2	30
Intoxicação por Permetrinas	3	0	3	20
Intoxicação por Teobrominas	1	0	1	10
Total	8	2	10	100

1.2.2.15. Traumatologia e urgência

A partir da observação da Tabela 18 podemos inferir que os politraumatismos foram as condições mais representativa, com 44,4% da casuística, e a grande maioria foi observada em felinos, apresentando esta espécie o maior número de casos. De seguida, observa-se que as lacerações de pele com exposição do músculo foram a segunda condição mais frequente, com 33,3% de frequência relativa, as quais, na sua maioria, foram secundárias a trauma ou lutas com outros animais. Apenas se observou um caso de golpe de calor numa cadela que se encontrava gestante.

Tabela 18 - Distribuição da casuística da área de traumatologia e urgência, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Traumatologia e Urgência	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Politraumatismo	2	10	12	44.4
Lacerações de Pele com Exposição do Músculo	7	2	9	33.3
Uroabdómen Traumático	1	3	4	14.8
Golpe de Calor	2	0	2	7.4
Total	12	15	27	100

1.2.2.16. Urologia

Com uma representatividade de 12%, esta especialidade surge como a segunda mais observada da área médica e tem a espécie felina como a mais afetada. Observando a Tabela 19 podemos verificar que a doença renal crónica, com 31,6% dos casos foi a afeção mais observada, seguida da urolitíase, com 23,7%, ambas ocorrentes apenas na espécie felina. A

infecção urológica mais diagnosticada na espécie canina foi no trato urinário inferior, com sete casos observados, e afetou principalmente as fêmeas.

Tabela 19 - Distribuição da casuística da área de urologia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Urologia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Doença Renal Crônica (DCR)	4	20	24	31.6
Urolitíase	6	12	18	23.7
Doença do Trato Urinário Felino (FLUTD)	0	14	14	18.4
Infeção do Trato Urinário Inferior	7	3	10	13.2
Insuficiência Renal Aguda (IRA)	3	4	7	9.2
Incontinência Urinária	3	0	3	3.9
Total	23	53	76	100

1.2.3. Clínica cirúrgica

A área da clínica cirúrgica foi a segunda área mais observada, com 26,3% de toda a casuística acompanhada durante o estágio curricular. A Tabela 20 apresenta esta casuística, subdividida em sete categorias, que serão apresentadas individualmente em tabelas. Podemos concluir que a cirurgia de tecidos moles foi a categoria cirúrgica com maior representatividade (47,64%), seguida da cirurgia ortopédica (14,96%), enquanto a neurocirurgia foi a menos representada, com uma frequência relativa de apenas 0,79%.

Tabela 20 - Distribuição da casuística na área da clínica cirúrgica, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Cirurgia Cirúrgica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Cirurgia de Pele e Anexos	20	9	29	11.42
Cirurgia de Tecidos Moles	83	38	121	47.64
Cirurgia Odontológica	28	4	32	12.60
Cirurgia Oftalmológica	7	1	8	3.15
Cirurgia Ortopédica	33	5	38	14.96
Cirurgia Minimamente Invasiva e Endoscopia	20	4	24	9.45
Neurocirurgia	2	0	2	0.79
Total	193	61	254	100

1.2.3.1. Cirurgia de pele e anexos

A partir da Tabela 21 podemos verificar que a nodulectomia cutânea (27,59%) foi o procedimento cirúrgico com maior representatividade na área da cirurgia de pele e anexos, seguida da sutura de lacerações cutâneas (24,14%). O procedimento menos observado foi a resolução de otopneumatomas (13,79%) os quais, na sua maioria, se apresentaram secundários a otites externas.

Tabela 21 - Distribuição da casuística na área da cirurgia de pele e anexos, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Cirurgia de Pele e Anexos	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Nodulectomia Cutânea	5	3	8	27.59
Sutura de Laceração Cutânea	6	1	7	24.14
Limpeza Cirúrgica de Ferida Cutâneas	3	2	5	17.24
Mastectomia	2	3	5	17.24
Resolução de Otopneumatoma	4	0	4	13.79
Total	20	9	29	100

1.2.3.2. Cirurgia de Tecidos Moles

Como vimos atrás, a área da cirurgia de tecidos moles foi aquela com maior prevalência, representando 47,64% da casuística, com um total de 121 casos. Através da análise da Tabela 22 podemos aferir que na sua grande maioria foi constituída por castrações – OVH (31,4%) e orquiectomia (23,97%). As cesarianas também apresentaram alguma prevalência no Hospital, com 9,09%.

Tabela 22 - Distribuição da casuística na área da cirurgia de tecidos moles, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Cirurgia de Tecidos Moles	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Ovariohisterectomia (OVH)	20	18	38	31.4
Orquiectomia	17	12	29	23.97
Cesariana	10	1	11	9.09
Mastectomia	2	4	6	4.96
Laparotomia Exploratória	6	0	6	4.96
Biópsia Cirúrgica Intestinal	5	0	5	4.13
Exérese de Nódulo	4	0	4	3.31
Enterotomia	3	1	4	3.31
Cistotomia	2	2	4	3.31
Gastropexia	3	0	3	2.48
Biópsia Cirúrgica Hepática	3	0	3	2.48
Gastrotomia	2	0	2	1.65

Esofagostomia	2	0	2	1.65
Esplenectomia	2	0	2	1.65
Enterectomia	1	0	1	0.83
Ablação Total do Canal Auditivo	1	0	1	0.83
Total	83	38	121	100

1.2.3.3. Cirurgia Odontológica

A área da cirurgia odontológica, com um total de 32 casos, representa 12,60% da clínica cirúrgica e apenas se observaram 2 procedimentos – destartarização (53,13%) e extração dentária (46,88%). Na Tabela 23 está discriminada a distribuição da casuística na área de cirurgia odontológica.

Tabela 23 - Distribuição da casuística na área da cirurgia odontológica, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Cirurgia Odontológica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Destartarização	15	2	17	53.13
Extração Dentária	13	2	15	46.88
Total	28	4	32	100

1.2.3.4. Cirurgia Oftalmológica

A área da cirurgia oftalmológica foi das menos acompanhadas da clínica cirúrgica, com apenas oito casos, representando, assim 3,15% da casuística. Pela observação da Tabela 24, podemos verificar que a cirurgia de cataratas e o *flap* da terceira pálpebra foram as afeções mais observadas, com 37,5% de frequência relativa. Na espécie felina apenas se observou um caso, que constou de enucleação.

Tabela 24 - Distribuição da casuística na área da cirurgia oftalmológica, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Cirurgia Oftalmológica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Remoção da Cataratas	3	0	3	37.5
Flap da Terceira Pálpebra	3	0	3	37.5
Enucleação	1	1	2	25
Total	7	1	8	100

1.2.3.5. Cirurgia Ortopédica

A área da cirurgia ortopédica foi a segunda mais assistida da clínica cirúrgica, com um total de 38 casos, representando, assim, 14,96% da área de clínica cirúrgica. A grande maioria dos casos foram observados na espécie canina e a cirurgia ortopédica mais frequentemente realizada foi a osteotomia de nivelamento do platô tibial (*Tibial Plateau Leveling Osteotomy – TPLO*), tendo sido acompanhadas 10 cirurgias (26,32%). A trocleoplastia foi assistida apenas

uma vez e na espécie canina. A Tabela 25 apresenta as cirurgias acompanhadas por ordem de prevalência.

Tabela 25 - Distribuição da casuística na área da cirurgia ortopédica, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Cirurgia Ortopédica		Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
TLPO		10	0	10	26.32
Osteotomia da Cabeça e Colo do Fémur		6	0	6	15.79
Remoção de implantes ortopédicos		4	0	4	10.53
Osteossíntese	Mandibular	3	2	5	13.16
	Fémur	3	1	4	10.52
	Úmero	2	0	2	5.26
	Carpo	0	2	2	5.26
	Metatarsianos	1	0	1	2.63
Amputação de Dígito		1	0	1	2.63
Amputação Membro Posterior		1	0	1	2.63
Osteotomia Pélvica Dupla (DPO)		1	0	1	2.63
Trocleoplastia		1	0	1	2.63
Total		33	5	38	100

1.2.3.6. Cirurgia Minimamente Invasiva e Endoscopia

A cirurgia minimamente invasiva e a endoscopia tiveram uma representatividade de 9,45% na casuística de clínica cirúrgica. A cirurgia minimamente invasiva era já uma vertente bastante rotineira no Hospital. daquelas que a estagiária teve oportunidade de acompanhar, a gastroscopia e a rinoscopia foram as mais frequentes, com uma frequência relativa de 37,5% e 20,8%, respectivamente. Os casos observados estão enumerados na Tabela 26.

A traqueolaringoscopia apenas foi observada uma vez, na espécie canina (4,17%).

Tabela 26 - Distribuição da casuística na área da endocirurgia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência Tabela relativa [Fr (%)]

Cirurgia Minimamente Invasiva e Endoscopia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Gastroscopia	7	2	9	37.5
Rinoscopia	5	0	5	20.8
Colonoscopia	3	0	3	12.5
Broncoscopia	1	1	2	8.33
Astrosopia	2	0	2	8.33
Toracosopia	1	1	2	8.33
Traqueolaringoscopia	1	0	1	4.17
Total	20	4	24	100

1.2.3.7. Neurocirurgia

A neurocirurgia foi a área cirúrgica menos observada durante o estágio curricular. Com apenas dois casos acompanhados e ambos na espécie canina, esta área representou 0,79% da clínica cirúrgica. Os casos observados estão enumerados na Tabela 27.

Tabela 27- Distribuição da casuística na área da neurocirurgia, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Neurocirurgia	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Hemilaminectomia	1	0	1	50
Ventral Slot	1	0	1	50
Total	2	0	2	100

1.2.4. **Medicina Física e de Reabilitação**

A medicina física e de reabilitação representou a menor percentagem de toda a casuística do estágio (0,6%). Os animais acompanhados em reabilitação física eram provenientes ou de uma cirurgia ortopédica ou de uma cirúrgica neurológica. Na medicina de reabilitação incluíam-se massagens, movimentos articulares, eletroestimulação muscular e “passadeira”. Pela observação da Tabela 28 podemos concluir que esta área respeitou apenas à espécie canina.

Tabela 28 - Distribuição da casuística na área da medicina física de reabilitação, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Medicina Física de Reabilitação	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Muscular Esquelética	4	0	4	66.67
Neurologia	2	0	2	33.33
Total	6	0	6	100

1.3. **Exames complementares de diagnóstico e procedimentos médicos mais específicos**

Durante todo o estágio, o acompanhamento e a realização de exames complementares e de alguns outros procedimentos médicos foi constante. Este acompanhamento foi crucial no desenvolvimento e consolidação de conhecimentos.

Nas Tabelas 29, 30 e 31 apresentam-se diferentes exames complementares de diagnóstico e alguns dos procedimentos médicos específicos acompanhados durante o estágio curricular. Os exames realizados em laboratório tiveram uma grande expressão, uma vez que o domínio era do interesse particular da estagiária, tendo-lhe sido permitido esse desenvolvimento.

Sendo assim, análises sanguíneas e exames citológicos foram frequentemente acompanhados e realizados.

Tabela 29 - Distribuição da casuística de exames complementares de diagnóstico, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Exames Complementares de Diagnóstico		Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fip Exóticos	Fi	Fr (%)
Analítica Sanguínea	Bioquímicas	79	68	1	147	18.06
	Cálcio Ionizado	10	0	0	10	1.23
	Gases	3	1	0	4	0.49
	Hemograma	83	57	2	140	17.20
	Ionograma	50	32	0	82	10.07
	Microhematócrito	10	4	0	14	1.72
	Teste de Coagulação	8	2	0	10	1.23
Citologia	Aposição/Fita-Cola	55	38	0	93	11.43
	Esfregaço de Sangue	59	45	0	104	12.78
	PAAF	13	5	0	18	2.21
	Zaragatoa	8	0	0	8	0.98
Histopatologia	Massa	7	2	0	9	1.11
	Biópsia	4	1	0	5	0.61
	Nódulo	6	1	0	7	0.86
Oftalmologia	Teste de Fluoresceína	3	4	0	7	0.86
	Medição de PIO	2	0	0	2	0.25
	Teste de Schirmer	1	0	0	1	0.12
Testes rápidos	Cortisol	5	0	0	5	0.61
	FIV/FelV	0	7	0	7	0.86
	fPLI	0	4	0	4	0.49
	Leptospirose	1	0	0	1	0.12
	T4	3	6	0	9	1.11
	Tipificação Sanguínea	2	0	0	2	0.25
Urianálise tipo II		17	25	0	42	5.16
Densidade Urinária		26	30	0	56	6.88
Eletrocardiografia		12	3	0	15	1.84
Avaliação Auricular com Otoscópio		9	3	0	12	1.47
Total		476	338	3	814	100

Tabela 30 – Distribuição da casuística de exames de diagnóstico de imagem, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Exames de Diagnóstico de Imagem		Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	FR (%)
Ecocardiografia		20	12	32	8
Ecografia	Abdominal	56	47	103	25.75
	A-fast	15	12	27	6.75
	T-fast	4	2	6	1.5
Radiografia	Abdominal	69	30	99	24.75
	Torácica	40	25	65	16.25
	Pélvica	17	3	20	5
	Membros	25	11	36	9
	Cabeça	5	1	6	1.5
TAC		6	0	6	1.5
Total		257	143	400	100

Tabela 31 - Distribuição da casuística de procedimentos médicos, expressa em frequência absoluta por espécie animal (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [Fr (%)]

Procedimentos Médicos	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Algaliação	2	12		30.43
Testes Intradérmicos	8	0	8	17.39
Colocação de Tubo de Alimentação Esofágica	5	3	8	17.39
Abdominocentese	5	1	6	13.04
Pericardiocentese	4	1	5	10.87
Toracocentese	2	0	2	4.35
Transfusão Sanguínea	2	0	2	4.35
Colheita de Líquido Cefalorraquidiano	1	0	1	2.17
Total	21	17	38	100

II. Monografia: Dermatite atópica canina

1. Introdução

A atopia é descrita como sendo uma tendência hereditária para desenvolver anticorpos IgE (Zur *et al.*, 2002). A dermatite atópica é uma condição cutânea imunomediada, caracterizada por inflamação crônica, que pode afetar tanto humanos como animais (Olivry *et al.*, 2010). A dermatite atópica canina (DAc), muito semelhante à dermatite atópica em humanos (DAh), é definida como uma dermatite alérgica, inflamatória e pruriginosa, com predisposição genética, e que é comumente causada por uma reação associada a imunoglobulinas (Ig) do tipo E, direcionadas contra alérgenos ambientais (Halliwell, 2006), resultando em desgranulação predominantemente mastocitária, com liberação de mediadores ativos como a histamina (Tengvall *et al.*, 2016). Os animais tornam-se sensibilizados aos alérgenos ambientais pelas vias cutânea, inalatória, ou digestiva, através da ingestão (Franco *et al.*, 2011, citados por Silva *et al.*, 2021). Inicialmente, a reação adversa alimentar cutânea (RAAC) era diferenciada da DAc. No entanto, os alérgenos alimentares passaram também a ser incluídos nos desencadeantes de dermatite alérgica, em face da consequente apresentação clínica muito semelhante à DA (Favrot *et al.*, 2010).

A dermatite alérgica é, na realidade, bastante comum na clínica de animais de companhia, podendo afetar até 15% dos cães com dermatoses, sendo esta percentagem muito superior nas raças geneticamente predispostas, e tendo sido também identificada em gatos, cavalos e cabras (Tizard, 2018). Constitui a segunda alteração cutânea mais frequente em clínica de animais de companhia, sendo a dermatite alérgica por picada de pulgas (DAPP) uma subcondição igualmente frequente (Fundão, 2019). Contudo, os dados existentes são insuficientes para afirmar com veracidade a prevalência e incidência da DAc (Nóbrega, 2010). Animais nascidos nas épocas de polinização desenvolvem mais frequentemente a afeção, sugerindo que os animais sejam mais suscetíveis à sensibilização primária durante os primeiros meses de vida. A par disto, também as doenças parasitárias podem induzir maior síntese de IgE (Lucas *et al.*, 2017). É do consenso atual que a DA não apresenta uma cura, requerendo continuado tratamento de controlo, ao longo da vida (Silva *et al.*, 2021).

No cão, a alergia terá sido relatada pela primeira vez em 1941, por Wittich, que descreve um caso de “alergia espontânea” num cão com rinite, conjuntivite e urticária (Wittich, 1941). Desde então, vários estudos têm sido realizados, de forma a melhorar a sua compreensão e caracterização (Olivry *et al.*, 2001a).

De facto, a DAc constitui uma doença complexa, de carácter multifatorial, uma vez que implica uma reação de hipersensibilidade do tipo I (Zur *et al.*, 2002), a existência de um défice da barreira cutânea, igualmente com maior propensão para infeções secundárias, a desregulação imunitária e a presença de fatores ambientais, como a prevalência de alérgenos (Nóbrega, 2010; Nuttall, 2013; Paixão *et al.*, 2022). Apesar da sua definição abranger muitos

aspectos da sua patogénese, esta doença não apresenta sinais clínicos patognomónicos que permitam um diagnóstico definitivo (Hensel *et al.*, 2015).

Segundo Fundão (2019), os medicamentos a que mais se recorre para controlo das manifestações clínicas são os corticosteroides que permitem o controlo da inflamação e do prurido. Contudo, e considerando o carácter crónico desta condição, o seu uso não deve ser realizado a longo prazo, em face dos vários efeitos adversos em diferentes órgãos como fígado, glândulas adrenais e trato gastrointestinal, entre outros, condicionando a qualidade e longevidade da vida dos animais (Fundão, 2019).

2. História

Na década de 1930, relatou-se pela primeira (Burns, 1933, citado por Nuttall & Halliwell, 2013) vez, que os animais poderiam sofrer de eczema alérgico, no entanto, o estudo em causa relacionava-se apenas com fontes alérgicas alimentares. Como anteriormente referido, em 1941, Wittich publicou a primeira descrição detalhada, relatando um caso de “alergia espontânea” – atopia – num cão com rinite, conjuntivite e urticária demonstrando que o animal apresentava sensibilização alérgica ao pólen de ambrósia e também resposta positiva à imunoterapia alérgico-específica (Wittich, 1941). Posteriormente, viria a provar-se que a exposição ao pólen induzia a formação de anticorpos específicos para os alérgenos, e que uma posterior exposição a esses alérgenos induziria conjuntivite atópica, rinite, asma, prurido e anafilaxia (Schwartzman, 1965, citado por Nuttall & Halliwell, 2013).

Em 1965, Schwartzman relacionou, pela primeira vez, doenças respiratórias e prurido com o diagnóstico de atopia, através da inalação de alérgenos. Assim, pensava-se que a DAC seria uma dermatite alérgica inalante (Nuttall & Halliwell, 2013). Subsequentemente, desde a década de 1970, foram publicados diferentes estudos, cruciais na expansão do conhecimento sobre a DAC, reconhecendo-a como uma doença complexa e multifatorial (Nuttall & Halliwell, 2013).

Já em 1986, Willemse propôs um conjunto de critérios de diagnóstico para DAC, que ficaram conhecidos como os critérios de Willemse (Willemse, 1986). Contudo, esses critérios nunca foram validados. Mais tarde, em 1998, Prélud reuiu aqueles critérios, melhorando a sua especificidade ao propor os critérios de Prélud (Prélud, 1998), os quais seriam validados na prática, embora com a limitação de terem sido num limitado número de animais, em França (Nuttall & Halliwell, 2013).

Já em 2001, um grupo do Colégio Americano de Dermatologia Veterinária (ACVD) compilou uma primeira revisão dos critérios clínicos e imunológicos, assim como das opções terapêuticas referentes à DAC (Olivry *et al.*, 2001a). Mais tarde, este grupo evoluiria para o Grupo de Trabalho Internacional da Dermatite Atópica Canina (ITFCAD), que se transformaria, ainda, no Comitê Internacional de Doenças Alérgicas em Animais (ICADA) (Nuttall & Halliwell, 2013).

Neste contexto, vários estudos seriam desenvolvidos para identificar características associadas à hereditariedade da DA. Um dos primeiros visava associar os genes do antígeno leucocitário canino/*Dog Leucocyte Antigen* (DLA) e os níveis totais de IgE, tanto em cães com resultados positivos nos testes intradérmicos, como em cães saudáveis. No entanto, neste estudo, nenhuma diferença significativa entre os dois grupos foi observada (Bizikova *et al.*, 2015).

Já em 2006, Halliwell definiria a DA como uma "doença cutânea, alérgica, pruriginosa e inflamatória, com predisposição genética, com características clínicas associadas a IgE, mais comumente dirigida contra alérgenos ambientais" (Halliwell, 2006).

Em 2010, Favrot e colaboradores (Favrot *et al.*, 2010) publicavam um conjunto de critérios, consistentes com o diagnóstico de DA, que teve como material de estudo um grupo muito maior que o de Prélud, em 1998, com base em animais provenientes de países de vários continentes, nomeadamente Europa, América e Ásia. Atualmente, os critérios de Favrot são amplamente utilizados como suporte diagnóstico da DA (Nuttall & Halliwell, 2013).

3. A pele

A pele é o maior órgão do corpo e apresenta funções como proteção imunológica, percepção sensorial e termorregulação e produção de vitamina D, tendo, ainda, a capacidade de refletir processos patológicos de outros tecidos (Bourguignon *et al.*, 2013). Uma outra função essencial da pele é atuar como barreira física entre o animal e o meio ambiente, pois este, ao possuir todas as componentes necessárias para sustentar vida, é constantemente alvo de ataques externos (Tizard, 2018).

Quando intacta, a integridade da pele, associada ao seu processo de renovação, com a inerente descamação contínua e a existência de uma microbiota residente, que compete com as bactérias e fungos, torna este órgão uma barreira difícil de penetrar (Tizard, 2018). Para além disso, o seu pH ácido, sobretudo na espécie humana, contribui para a inativação dos agentes microbianos não residentes (Miller *et al.*, 2013).

No cão recém-nascido, a pele, os pelos e o tecido subcutâneo correspondem a aproximadamente 24% do seu peso vivo, e, quando atinge a idade adulta, estas estruturas representam apenas 12% do seu peso (Scott, 1979). Este contexto é particularmente relevante para o facto de a dermatologia veterinária ser uma das áreas da medicina de animais de companhia com maior importância ao nível da prevenção, do diagnóstico e do tratamento, com as doenças da pele e respetivos anexos a constituírem grande parte dos motivos para a consulta veterinária (Bourguignon *et al.*, 2013).

Fundamentalmente, a pele é constituída por epiderme, derme e hipoderme, e por vários anexos como folículos pilosos e glândulas sebáceas ou sudoríparas. A epiderme é a camada mais externa da pele, possuindo cinco estratos (basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo) incluindo elementos celulares como queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. Os queratinócitos dispõem-se em camadas na epiderme, sendo que a camada mais

profunda corresponde ao estrato basal ou germinativo. O estrato basal é constituído por células germinativas, que vão dando origem às outras camadas, por divisão e diferenciação celular. Depois do estrato basal segue-se o estrato espinhoso, que apresenta, entre outras, células de Langerhans e importantes junções intercelulares. Segue-se o estrato granuloso, com importante papel para a queratinização, e, por fim, o estrato córneo, que corresponde à camada mais externa da epiderme, na qual os queratinócitos se apresentam no seu maior grau de diferenciação, denominando-se, assim, de corneócitos ou queratinócitos maduros (Bourguignon *et al.*, 2013).

Por sua vez, a derme apresenta uma matriz conjuntiva, composta por fibras reticulares, elásticas e conjuntivas, e por células como fibroblastos, mastócitos e histiócitos. É nesta camada da pele que se inserem os anexos epidérmicos como os pelos, as unhas e as glândulas sebáceas e sudoríparas, assim como os músculos eretores dos pelos e os vasos sanguíneos e linfáticos (Bourguignon *et al.*, 2013).

Por fim, a hipoderme, a camada mais profunda da pele, também conhecida como tecido subcutâneo, é a estrutura que fornece suporte e amortecimento contra os traumas físicos. É composta por tecido conjuntivo laxo e por fibras elásticas, intercaladas com adipócitos (Bourguignon *et al.*, 2013).

Na Figura 1 está esquematizada uma representação da pele canina.

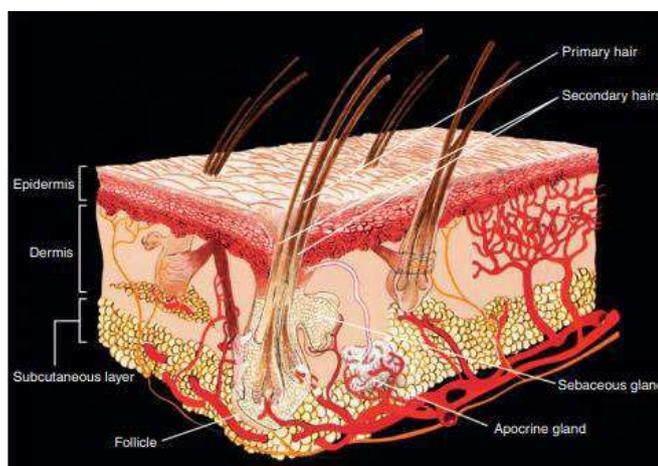


Figura 1 - Representação esquemática da pele canina (Adaptado de Campbell *et al.*, 2004)

4. O Prurido

O prurido é definido como uma sensação desagradável, que desencadeia no animal o desejo de coçar a pele. Juntamente com a sensação de dor, constitui um sistema de alerta contra possíveis ameaças (Martin, 2011). É a principal causa de consultas na área da dermatologia, em clínica de animais de companhia, e está associado às principais dermatoses. Pode ser considerado como primário, quando se manifesta como um sintoma inicial de doença, como no

caso do prurido causado por ectoparasitas (exceto *Demodex*), doenças alérgicas e algumas doenças neoplásicas como o linfoma epiteliotrópico; ou como complicação de condições inicialmente não pruriginosas, como alopecia não inflamatória, infeções ou seborreia. De entre as condições associadas a prurido primário, as mais comuns são a infestação por pulgas, a DAPP e a DA (Bruet *et al.*, 2012).

Para além da caracterização como primário ou secundário, o prurido é também frequentemente caracterizado como “presente” ou “ausente”, consoante a sua intensidade, frequência, manifestações comportamentais e localização (Bruet *et al.*, 2012). Pode, ainda, ser definido como agudo ou crónico (Metz *et al.*, 2011). É considerado como crónico quando persiste por mais de seis semanas e agudo em casos de desencadeamento mais súbito, como em situações de picada recente por insetos, do contacto com alguns ácaros ou elementos vegetais (Metz *et al.*, 2011).

Dentro da epiderme, na junção dermoepidérmica, localizam-se terminações nervosas de fibras não mielinizadas, que medeiam o prurido. A produção e libertação aumentada do fator de crescimento nervoso, por células como os queratinócitos ou os mastócitos, que são residentes da pele, pode levar a exacerbação do prurido e estar na patogénese de doenças como a DA, prurido nodular e dermatite alérgica por contacto (Metz *et al.*, 2011).

Na DAC, o prurido é o sinal primário e as lesões cutâneas presentes nos animais acometidos por esta patologia são assim resultantes do conseqüente ato de coçar. O prurido é, assim, manifestado através dos atos de coçar, lambar, mordiscar ou roçar as áreas afetadas, como face, orelhas, extremidades, regiões inguinal e axilar, e abdómen (Griffin & DeBoer, 2001). Segundo Lourenço-Martins (2010), a sua ausência permitirá mesmo excluir a DAC.

O prurido pode surgir periféricamente e ser transmitido para o SNC ou originar-se no SNC ou na medula espinhal. No SNC, este pode ser suprimido por estímulos dolorosos, o que explica o efeito antipruriginoso da dor provocada quando o animal se coça (Metz *et al.*, 2010).

Vários são os mediadores periféricos do prurido. A histamina é o mais conhecido e é libertada quando os mastócitos são ativados sob condições inflamatórias (Akihito *et al.*, 2011). Contudo, em algumas doenças pruriginosas, a histamina desempenha um papel menor, havendo, assim, outras fibras nervosas específicas associadas ao desencadeamento de prurido, independente da histamina (Metz *et al.*, 2010). Essas fibras dependem de outros mediadores como, por exemplo, proteases como tripsina, triptase, catepsinas e calicreínas, que atuam como mediadores do prurido na DA. Nesta doença, o prurido é induzido por ativação do recetor ativado por protease-2 (PAR2), que se encontra nos mastócitos, sobre as terminações nervosas da pele (Akihito *et al.*, 2011). Outros mediadores pruriginosos incluem mediadores lipídicos, neuropeptídeos, opióides, citocinas, canabinoides, Interleucinas (IL) (2 e 31), leucotrienos e prostaglandinas (Metz *et al.*, 2010).

5. Patogénese

A patogénese da DAc não é totalmente conhecida, mas acredita-se que, para além da hipersensibilidade imediata, mediada por IgE, assim como tardia, ocorram interações complexas entre fatores genéticos e ambientais, levando a alteração a barreira cutânea, desregulação imunológica e alteração da microbiota cutânea (Figura 2) (Olivry *et al.*, 2010; Outerbridge & Jordan, 2021).

Apesar dos avanços nos conhecimentos acerca da patogénese da DAc, ainda não foram identificados todos os mediadores que desencadeiam a sensação de prurido. Pensa-se que, nos cães, ao contrário do que sucede nos humanos e nos ratinhos, não seja a histamina o principal responsável pelo desencadeamento do prurido, a médio e longo prazo (Olivry *et al.*, 2010).

5.1. Fase aguda

Defeitos na barreira epidérmica facilitam o contacto dos alérgenos ambientais com as células imunitárias da pele. As células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans ou células dendríticas) através das IgE específicas reconhecem esses antígenos, capturam-nos e migrando, seguidamente, para a derme e os linfonodos regionais, iniciando uma resposta imunológica. Em animais atópicos, a sua pele possui um maior número destas células do que na pele de animais saudáveis (DeBoer, 2004; Olivry *et al.*, 2010)

A IgE está presente, tanto na superfície das células apresentadoras de antígenos como dos mastócitos. Após o contacto com os alérgenos para os quais possuem IgE com especificidade, os mastócitos dérmicos libertam histamina, proteases, quimiocinas e citocinas (DeBoer, 2004; Olivry *et al.*, 2010).

Numa fase inicial da inflamação, a principal resposta imunitária ocorre pela ação de células T helper 2 (Th2), que, por sua vez, levam à libertação de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, bem como de outras citocinas “pró-alérgicas”, o que resulta no recrutamento de eosinófilos para o local inflamatório (DeBoer, 2004). As IL-4 e IL-13 ativam os neurónios responsáveis pela sensibilidade pruriginosa, que inervam a pele. A IL-31 medeia o prurido ao ativar os neurónios somatossensoriais que inervam a pele e regulam positivamente a libertação de mediadores pró-inflamatórios por parte de queratinócitos e células imunitárias. A sua concentração encontra-se aumentada no plasma de cães com DA e os seus níveis séricos correlacionam-se positivamente com a gravidade do prurido (Outerbridge & Jordan, 2021).

Também os queratinócitos apresentam um papel no desenvolvimento do prurido. Mediadores inflamatórios produzidos por diferentes células imunitárias ativam os queratinócitos que, por sua vez, libertam mais quimiocinas e citocinas, as quais, por sua vez, recrutam mais células inflamatórias para a pele, para além de estimularem a atividade e migração das células apresentadoras de antígeno. Os queratinócitos ativados libertam, igualmente peptídeos antimicrobianos, como as β -defensinas e as catelicidinas, que são especialmente importantes na

resistência contra infecções. Em humanos com DA, a sua pele apresenta uma menor produção de defensinas, o que permite uma mais fácil colonização e infecção microbiana (DeBoer, 2004; Olivry *et al.*, 2010).

5.2. Sensibilização Retardada

A ação dos mastócitos, ricos em mediadores com responsabilidade inflamatória, como histamina, heparina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicinina e moléculas relacionadas, triptase e quimase, entre outros, é considerada especialmente importante para o desenvolvimento da inflamação em alergia. Quando ativados, libertam também várias substâncias pró-inflamatórias, responsáveis pelo recrutamento de células inflamatórias para o local, várias horas após a ativação dos mastócitos, contribuindo para que o infiltrado rico em células inflamatórias persista por vários dias. Este processo designa-se por resposta de fase tardia e faz parte da cascata inflamatória que mantém a pele inflamada muito depois da desgranulação inicial dos mastócitos, contribuindo para alterações inflamatórias cutâneas, de caráter crônico, nos pacientes com DA (DeBoer, 2004).

Para além disso, os traumatismos autoinduzidos, os neuromediadores e os agentes microbianos contribuem para a inflamação persistente das lesões cutâneas crônicas (Olivry *et al.*, 2010). Esta fase da inflamação é caracterizada pela liquenificação, acumulação significativa de colagénio na derme, redução do número de linfócitos T e infiltração celular eosinofílica e macrofágica (Pelc *et al.*, 2018).

5.3. Fatores Genéticos

A existência de uma predisposição racial sugere a existência de uma base genética na patogénese da doença. Têm-se recorrido a várias abordagens para investigar esta base, incluindo estudos de associação genómica ampla e estudos de associação de genes candidatos (Outerbridge & Jordan, 2021). No entanto, é difícil apontar para um único *locus* ou gene responsável pelo desenvolvimento da tão apreciável diversidade de fenómenos imunológicos e sinais clínicos, que ocorre na DA (Pelc *et al.*, 2018).

5.4. Fatores Ambientais

O ambiente é outro fator que, aparentemente, também afeta a prevalência da doença. Uma proposta – “hipótese da higiene” – sugere que a exposição a diversos alérgenos no início da vida terá a capacidade de modelar o sistema imunológico contra o desenvolvimento de doenças alérgicas, estimulando uma resposta imunitária de células T helper 1 (Th1) e reguladores (Treg) em vez das Th2. Assim, segundo esta hipótese, o aumento dos padrões de higiene à vida moderna, mais ocidentalizada e “limpa”, diminui a carga e diversidade de alérgenos a que os animais são expostos, facilitando o desenvolvimento da inflamação alérgica.

Animais que vivem em áreas urbanas, com uma grande população humana e em ambientes fechados, serão mais suscetíveis ao desenvolvimento de alergias. Isto é de tal forma relevante que um dos critérios atuais de diagnóstico de atopia é, precisamente, “viver num ambiente interior”. Por outro lado, animais que nascem e se desenvolvem em ambientes rurais parecem menos predispostos para o desenvolvimento de alergias, nomeadamente a determinados alérgenos, como aqueles com maior prevalência doméstica. Assim, há fortes evidências que apoiam a existência de uma componente ambiental na patogénese da DAC. Contudo, os fatores de desencadeamento, de natureza ambiental, bem como os seus mecanismos de ação, ainda não foram claramente caracterizados (DeBoer, 2004; Outerbridge & Jordan, 2021).

5.5. Alteração da barreira cutânea

Num indivíduo, já geneticamente suscetível ao desenvolvimento de hipersensibilidade mediada por IgE, a existência de uma barreira cutânea danificada é outro fator que contribui fortemente para o desenvolvimento e agravamento da doença, uma vez que facilita a absorção percutânea de alérgenos ambientais, agentes microbianos e agentes químicos irritantes, que vão estimular o sistema imunitário, a nível local. As células imunitárias aí presentes desencadeiam uma resposta mediada por linfócitos Th2, comprometendo ainda mais a integridade e função da barreira cutânea, ao induzir prurido e autotraumatismo (DeBoer, 2004; Outerbridge & Jordan, 2021).

Para além disso, a deposição de lípidos, como colesterol, ésteres e ácidos gordos, e ceramidas no estrato córneo, assim como a sua quantidade, tanto na pele lesionada como na não lesionada, apresenta-se de forma anormal, desorganizada, descontínua e inferior, relativamente à pele dos cães saudáveis. Contudo, apesar destas características, não se pode afirmar que esta alteração da barreira cutânea se constitui como defeito primário subjacente à indução da afeção ou se apresenta antes como um fenómeno secundário, resultante da inflamação local e do processo autotraumático associado (Pelc *et al.*, 2018; Outerbridge & Jordan, 2021).

5.6. Desregulação imunológica

A DAC é caracterizada por apresentar um carácter inflamatório. Histologicamente, ocorre infiltração dérmica superficial por células T, células dendríticas, eosinófilos e mastócitos. A ocorrência proeminente de respostas Th2, com níveis aumentados de IL-4, IL-5 e IL-13, e células mononucleares do sangue periférico, ao nível da pele lesionada, constitui um facto frequente. A resposta mediada por células Th2 possui um papel crítico no desenvolvimento e perpetuação da DAC, promovendo a imunidade humoral, incluindo a produção de IgE alérgeno-específicas e a produção e recrutamento de células inflamatórias associadas a resposta de hipersensibilidade (Outerbridge & Jordan, 2021).

5.7. Alteração da microbiota cutânea

Por fim, cães com DA apresentam, frequentemente, infecções microbianas concomitantes, exacerbando o quadro clínico e tornando a abordagem clínica mais complexa. A pele constitui habitat de uma elevada diversidade de microrganismos, os quais desempenham um papel dinâmico na modelação da resposta imunológica e na competição com agentes patogénicos. A pele não lesionada de cães com DA possui um número inferior de microrganismos residentes, em comparação com a pele de animais saudáveis. Tanto a microbiota bacteriana como a fúngica, cutâneas, de cães com DA é menos diversa que a de indivíduos saudáveis (Outerbridge & Jordan, 2021). Para além desta diversidade microbiana ser significativamente reduzida em cães com DA, vários estudos realizados nos últimos anos demonstraram que estes animais apresentavam, igualmente um aumento significativo de outros organismos com potencial para desenvolvimento de infeções cutâneas, tais como *Staphylococcus pseudintermedius*, conduzindo a alteração da microbiota cutânea. Se esta alteração é primária ou secundária à DA, permanece incerto (Hensel *et al.*, 2023).

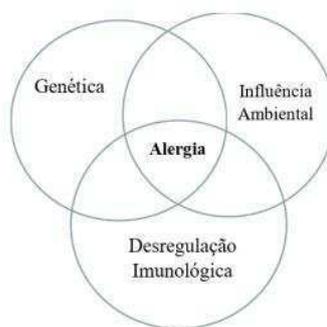


Figura 2 - Representação esquemática da etiologia multifatorial da DAC (Adaptado de Martins, 2020).

5.8. O papel da Interleucina-31 (IL-31) na patogénese da DAC

A IL-31 é uma citocina pertencente à família das IL-6, produzida, em maior quantidade, pelos linfócitos Th2 e, em menor quantidade, pelos mastócitos (Calesso, 2021).

Esta citocina foi recentemente identificada como uma citocina com um papel muito relevante na patogénese da doença. Em testes experimentais, a superexpressão da IL-31 levou ao aumento da infiltração das células inflamatórias na pele, prurido, alopecia e lesões na pele, sinais característicos da DA o que leva a crer que esta é uma das responsáveis pelo prurido agudo e pelo quadro inflamatório em cães com DA. Para além disso, os níveis sérios da IL-31 encontram-se aumentados em indivíduos com pele pruriginosa em comparação com indivíduos saudáveis, existindo uma correlação com a gravidade da patologia (Gonzales *et al.*, 2023). De

todas as citocinas produzidas pelos linfócitos Th2, a IL-31 é que a mais se correlaciona com o prurido (Ribeiro, 2019).

Os seus recetores são encontrados em várias células como os queratinócitos, macrófagos e eosinófilos. Esses mesmo recetores também se encontram num subconjunto de neurónios nociceptivos em gânglios normais e, como tal, pode ativar os sinais pruriginosas diretamente nos nervos periféricos (Gonzales *et al.*, 2013). Após a ligação da IL-31 aos seus recetores, são ativadas cascatas de transdução de sinal como a via Janus Quinase- transdutores de sinal e ativadores de transcrição (JAK/STAT). As JAK são uma família de enzimas que apresenta um papel relevante na ação de várias citocinas inflamatórias (Calessio, 2021).

6. O Cão como Modelo para a Dermatite Atópica Humana

A dermatite atópica é uma afeção que acomete tanto humanos como animais (Olivry *et al.*, 2010). Esta, como outras doenças do foro alérgico, tem vindo a aumentar nos países industrializados, o que se pode dever a uma maior exposição aos ácaros ambientais, pela permanência no interior das casas por mais tempo e, também, pela aquisição de raças puras, as quais que podem derivar de cruzamentos entre indivíduos alérgicos, o que pode explicar a forte predisposição racial e/ou familiar para estas condições (Favrot, 2009, citado por Marques, 2015). O modelo habitualmente conceptualizado para o estudo da DAh é o rato, porque este animal, apesar de não ser aquele cuja doença mais se assemelha à humana, é fácil de manipular e apresenta baixo custo. No entanto, o rato, ao contrário do humano, não desenvolve a doença de forma “espontânea”. Por sua vez, tal como os humanos, o cão desenvolve a doença de forma “espontânea”, partilhando ambos o mesmo ambiente, e é filogeneticamente mais próximo do Homem do que o rato. Quanto ao tipo e distribuição das lesões, a DAc é bastante semelhante à DAh e, em ambas as espécies, o sintoma mais relevante é o prurido, sendo a sua ausência razão suficiente para excluir esta condição. Contudo, nos humanos, a distribuição das lesões varia com a idade, ao contrário do que sucede no cão (Lourenço-Martins *et al.*, 2010).

Adicionalmente, existem várias parecenças relativamente às fontes alergénicas para cães e humanos: a sensibilização a ácaros do pó doméstico é predominante, tanto nos cães como nos humanos; o pólen relativamente ao qual se observou maior número de cães sensibilizados foi o *Phleum pratense* (Rabo-de-gato) seguido da *Olea europea* (Oliveira), o que apresenta elevada analogia com os humanos. Assim, podemos explicar estas semelhanças devido à convivência no mesmo ambiente e ao potencial alergénico de determinadas proteínas, como dos ácaros do género *Dermatophagoides*, por exemplo. No que respeita aos ácaros do pó doméstico ou a alguns pólenes mais densos, como o do pinheiro, o cão estará, inclusivamente, sujeito a uma maior exposição alergénica, uma vez que se desloca mais junto ao solo. Contudo, uma vez que o pólen do pinheiro é um pólen de grandes dimensões, e mais pesado, a sensibilização respetiva observa-se pouco expressiva. Outra semelhança consiste no agravamento do quadro clínico, tanto dos humanos como nos cães, causado por fatores como o

stress ou o aumento da temperatura e da humidade ambientais (Lourenço-Martins *et al.*, 2010). Na Figura 3 está representada a comparação da prevalência de sensibilizações a pólenes de cães atópicos da região de Lisboa com a dos seus homólogos humanos.

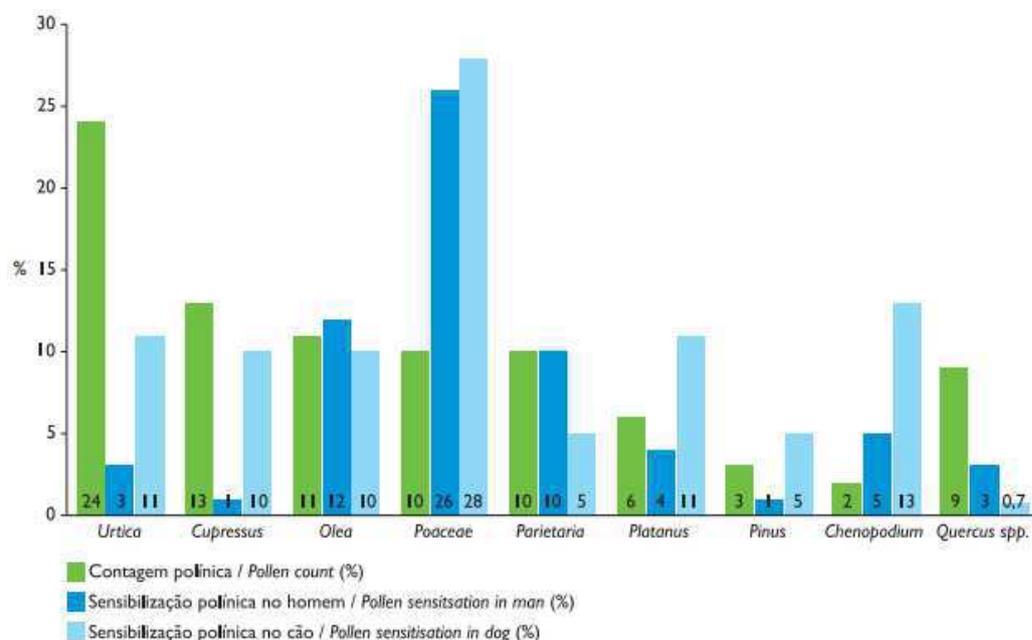


Figura 3 - Prevalência de sensibilizações a pólenes de cães atópicos da região de Lisboa versus os seus homólogos humanos (Adaptado de Lourenço-Martins *et al.*, 2010)

Ao contrário do que sucede no ratinho, quer a DAC, quer a DAh não são causadas por um único defeito genético, ocorrendo uma predisposição hereditária complexa, com vários fatores genéticos envolvidos na sua patogénese, assim como fatores ambientais. As alterações da barreira cutânea, que podem estar envolvidas na patogénese da DAh são as mesmas que se pensa estarem envolvidas na patogénese da DAC (Matias *et al.*, 2023).

7. Apresentação clínica

A DAC apresenta um quadro clínico razoavelmente típico. A manifestação clínica mais comum é o prurido, particularmente na face, face interna do pavilhão auricular, axilas, extremidades e abdómen. Contudo, por vezes, a afeção pode apresentar-se numa forma mais atípica. Como tal, os critérios de diagnóstico, sobretudo clínicos, não devem ser tidos como absolutos (Griffin & DeBoer, 2001).

8. Manifestações primárias

Os sinais clínicos em cães vêm sendo descritos desde há várias décadas (Griffin, 2001). A apresentação clínica, primária, de DAC, maioritariamente aceite, é, pois, consensualmente, o prurido. O conseqüente coçar conduzirá, então, a lesões cutâneas secundárias, de natureza

autotraumática (Zur *et al.*, 2002). Os cães manifestam prurido pelos atos de coçar, lamber, mordiscar ou roçar as áreas afetadas, mesmo na ausência de lesões cutâneas. (Griffin & DeBoer, 2001; Zur *et al.*, 2002). Outros locais frequentes onde os animais manifestam prurido são as regiões inguinal, axilar e abdominal, onde apresentam frequente inflamação (Griffin & DeBoer, 2001; Zur *et al.*, 2002; Hensel *et al.*, 2015). Muitas vezes, estes aspetos passam despercebidos aos tutores ou são confundidos com atos de higiene do animal (Lourenço-Martins, 2010).

9. Lesões secundárias

O prurido precede geralmente as lesões agudas, como o eritema e as pápulas (Lourenço-Martins, 2010). Para além das lesões primárias, também as lesões secundárias são bastante frequentes nos animais com DA. Grande parte destas lesões secundárias são causadas por prurido crónico e por trauma autoinfligido, por infeção crónica e por infeções secundárias concomitantes, ou por sobrecrecimento microbiano. As lesões situam-se principalmente nos locais de manifestação pruriginosa, incluindo-se hiperpigmentação, escoriações, alopecia autoinduzida, pelo seco, baço e quebrado, máculas, pápulas, pústulas, descamação, hiperqueratose e liquenificação (Figuras 4, 5 e 6). As lesões podem apresentar-se de leves a graves (Griffin & DeBoer, 2001; Zur *et al.*, 2002).



Figura 4 - Cão com alopecia e liquenificação (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins)



Figura 5 - Dermatite axilar (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins)



Figura 6 - Dermatite interdigital (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins)

A par das lesões secundárias, também as otites externas são uma das complicações mais observadas, principalmente associadas a sobrecrecimento de *Malassezia* (Zur *et al.*, 2002; Martins, 2022). Tanto a otite externa, como a conjuntivite atópica, podem estar presentes em 50% dos cães atópicos (Scott *et al.*, 2001, citado por Lucas *et al.*, 2007). A DAC é mesmo citada como a causa mais comum de otite externa, considerando-se o aumento da quantidade de mastócitos na pele auricular, como associado ao seu desenvolvimento (Jaeger *et al.*, 2010).

Outras infeções de pele por *Malassezia* sp., piodermatite bacteriana secundária, quer na forma superficial, quer na furunculose profunda, e nódulos pruriginosos acrais são frequentemente observados. Menos frequentemente, os animais com DAC podem apresentar seborreia e hiperidrose. (Griffin & DeBoer, 2001; Zur *et al.*, 2002; Lucas *et al.*, 2007).

Os indivíduos com manifestações clínicas sazonais, no outono e inverno, apresentam uma maior frequência de infeções fúngicas, contudo, não foi possível identificar qualquer associação racial com a dermatite fúngica comum. Esta predisposição para infeções secundárias

durante o inverno justifica-se, uma vez que a pele previamente danificada pelo autotraumatismo, quando sujeita a um ambiente húmido, torna-se mais suscetível ao crescimento de fungos e leveduras. O género *Malassezia* spp. engloba as leveduras mais frequentemente encontradas neste tipo de infeções secundárias e o seu diagnóstico é feito através de citologia cutânea, com resultado positivo, quando se visualizam >2-3 formas por campo de imersão (1000x), usando a coloração Diff-Quik (Zur *et al.*, 2002).

10. Idade

Os sinais de DA iniciam-se habitualmente entre os seis meses e os três anos. Contudo, apesar de incomum, está relatado o início, quer antes dos seis meses, quer depois dos sete anos de idade. Assim, na DAC é mais comum o início das manifestações clínicas ocorrer em animais jovens do que noutras doenças pruriginosas (Griffin & DeBoer, 2001).

Num estudo realizado por Zur e colaboradores, em 2002, sugeriu-se a existência de uma correlação entre a idade de início dos sinais clínicos e as espécies alergénicas às quais os testes alergológicos apresentavam positividade. A maioria das reações positivas aos ácaros do pó doméstico ocorriam em animais mais jovens, enquanto os animais mais velhos apresentavam menos reações positivas a este grupo alergénico (Zur *et al.*, 2002).

11. Predisposição racial

Várias raças caninas apresentam uma maior tendência para apresentarem DA. De acordo com vários estudos, em vários períodos e localizações geográficas, as raças que apresentam maior risco são: West Highland White Terrier, Golden Retriever, Labrador Retriever, Cocker Spaniel, Pastor Alemão, Boston Terrier, Shar-pei Chinês, Dálmata, Setter Inglês, Setter Irlandês, Fox Terrier, Bulldog Inglês, Schnauzer miniatura, Pug, Yorkshire Terrier, Setter, Boxer, Terrier Escocês, Bichon Frisé, Dobermann Pinscher, Dachshund, Springer Spaniel Inglês, Bull Terriers, Shih-tzu, Beauceron, Terrier Tibetano, Lhasa apso, Sealyham Terrier e Cairn Terrier (Griffin, 2001; Zur *et al.*, 2002).

Por outro lado, os galgos, assim como indivíduos sem raça definida, apresentam um menor risco de desenvolver atopia ou mesmo doenças de pele, no geral (Zur *et al.*, 2002; Wood *et al.*, 2009a).

Provavelmente, existem variações regionais e as predisposições raciais podem variar ao longo do tempo (Griffin & DeBoer, 2001). As variações regionais podem dever-se à taxa de incidência de certas raças em diferentes regiões geográficas ou de diferentes grupos genéticos nessas áreas. Para além disso, uma predisposição racial pode variar ao longo do tempo, independentemente da localização geográfica, o que poderá ser explicado pela existência de um

número restrito de reprodutores ativos, de uma determinada raça, numa determinada área, originando alteração do perfil genético nessa região (Jaeger *et al.*, 2010).

12. Sexo

Não existem dados que provem a existência de predisposição sexual, apesar de alguns relatos, contudo inconstantes (Griffin & DeBoer, 2001). No entanto, foi identificada uma reatividade acrescida a determinadas espécies alergénicas, nomeadamente a gramíneas e a insetos, em fêmeas (Zur *et al.*, 2002).

13. Sazonalidade

Os sinais clínicos de DA podem ser sazonais ou não sazonais, consoante as espécies alergénicas envolvidas. A maioria dos relatos respeita a casos em que os sinais são sazonais ou tendem a agravar-se sazonalmente (Griffin & DeBoer, 2001).

Não se observou associação estatisticamente significativa entre a sazonalidade dos sinais clínicos e a idade de início das manifestações, o sexo ou a raça do animal, no entanto, cães que não manifestam sazonalidade apresentam, geralmente, sinais clínicos mais graves, provavelmente em associação com maior prevalência de infeções cutâneas secundárias, maioritariamente de origem fúngicas, especialmente a nível auricular (Zur *et al.*, 2002). Ainda de acordo com Zur e seus colaboradores (2002), cães com agravamento da sintomatologia clínica no outono e no inverno tendem a apresentar menos positividade a ácaros do pó doméstico, sendo esta mais comum em animais com sinais clínicos estivais. Por outro lado, cães com agravamento sintomatológico invernal apresentam maior número de reações positivas a fungos, em especial a leveduras, assim como apresentam menor probabilidade de serem reativos a pólenes. Já no caso de agravamento primaveril e outonal, existe uma maior probabilidade de reatividade a pólenes de gramíneas e ervas (Zur *et al.*, 2002).

14. Localizações anatómicas

As regiões anatómicas mais frequentemente afetadas na DAc são a periocular, a peribucal, a auricular, as extremidades, as axilas e virilhas, a face medial das coxas, o abdómen e as áreas de flexão dos membros (Griffin & DeBoer, 2001; Tengvall *et al.*, 2016). Pode ocorrer afeção de uma área, apenas, de várias áreas ou, em casos mais extremos, de todas as áreas. O prurido generalizado é relatado em 40% dos casos. O envolvimento lombar e sacral ocorre principalmente em alergia à picada da pulga, constituindo um dos diagnósticos diferenciais. Contudo, está relatado que prurido na região lombar dorsal pode estar presente na DAc. Um exemplo de prurido localizado é aquele que se observa no caso de envolvimento auricular (Griffin

& DeBoer, 2001). Na Figura 7 encontra-se esquematizada a distribuição mais frequente das lesões em animais com DAC.

O envolvimento de regiões mais ventrais poderá ser mais comum na alergia aos ácaros do pó doméstico do que a qualquer outro grupo alergénico associado a DA (Griffin & DeBoer, 2001). As extremidades podais e a região ventral são dois dos locais mais afetados, uma vez que possuem uma alta densidade de mastócitos cutâneos, os quais desempenham um papel importante nas reações de hipersensibilidade do tipo I. Para além disso, ambas são zonas de absorção percutânea direta de alergénios ambientais (Jaeger *et al.*, 2010).

As regiões afetadas podem variar entre raças. Os Pastores Alemães, por exemplo, apresentam com alguma regularidade, otites externas e eczema no abdómen e nas virilhas, enquanto os Boxers tendem a apresentar mais sintomas na região facial (Tengvall *et al.*, 2016) (Wilhem *et al.*, 2011). O Cão d'Água Português, uma raça autóctone, também apresenta um padrão de distribuição de lesões característico. Os locais com maior prevalência de lesões são as extremidades podais, anteriores e posteriores, os pavilhões auriculares, a região periorcular e as pálpebras, e a região dorsolombar (localização típica das lesões presentes na DAPP, podendo-se confundir as duas afeições). Esta raça também apresenta uma predisposição para o desenvolvimento de otite externa, conjuntivite alérgica, pele seca e infeção por *Malassezia* (Casimiro, 2017).

Estas diferenças raciais estão descritas na Figura 8.

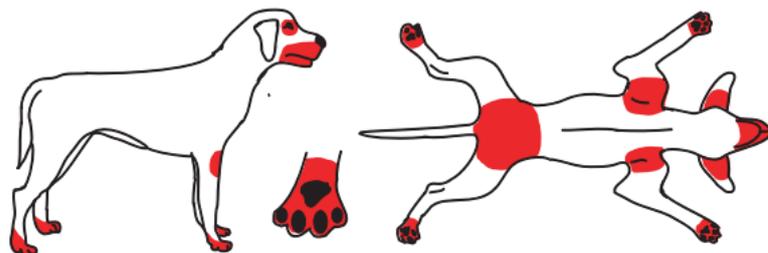


Figura 7 – Distribuição comum das lesões clínicas e do prurido associado em animais com DAC (Adaptado de Hensel *et al.*, 2015)

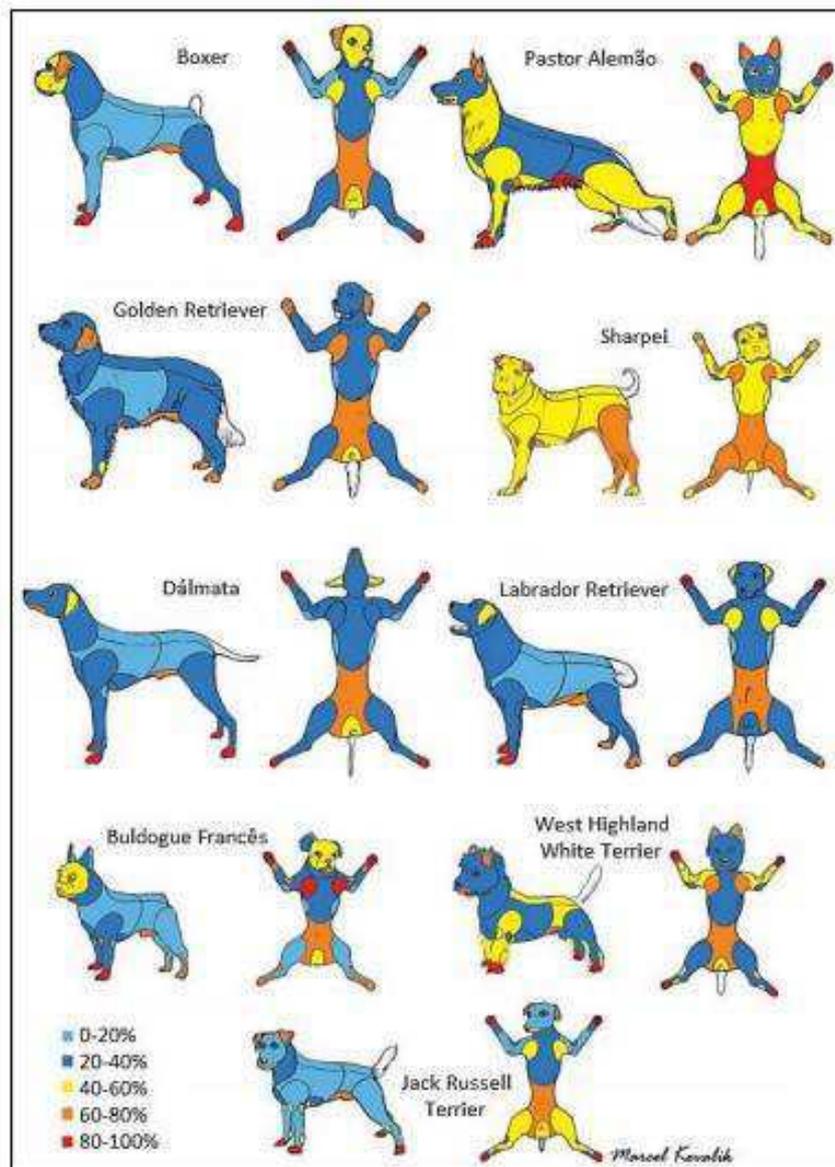


Figura 8 – Distribuição das lesões e do prurido na DAC de acordo com a raça

15. Fatores genéticos

A DAC é uma doença complexa, que envolve muitos fatores (Nuttall, 2013) e, durante várias décadas, a componente genética foi aceite como uma componente importante na sua patogénese (Bizikova *et al.*, 2015). Além da componente genética, a natureza multifacetada da doença aponta para o envolvimento de outros fatores como a desregulação imunológica, a sensibilização alérgica através do contacto com os alérgenos, defeitos na barreira cutânea, colonização microbiana e fatores ambientais (Nuttall, 2013; Bizikova *et al.*, 2015).

O facto de várias raças apresentarem uma maior predisposição para apresentarem DA suporta que existe uma componente genética responsável por grande parte do risco de

desenvolver a doença (Sousa & Marsella, 2001; Nuttall, 2013). Segundo Nuttall (2013) a raça West Highland White Terrier apresenta uma prevalência de 25%, enquanto outras como Labrador e Golden Retriever apresentam uma heritabilidade média de 47%. Contudo, estas taxas variam consoante as regiões e os continentes (Bizikova *et al.*, 2015).

No que toca à gravidade das lesões, esta varia de caso para caso, assim como as respostas aos tratamentos. Esta alta variabilidade leva a crer que os genótipos envolvidos são bastante complexos e podem até variar de raça para raça (Nuttall, 2013; Bizikova *et al.*, 2015). Para além da complexidade genotípica, as influências ambientais também terão a sua quota de responsabilidade nesta alta variabilidade.

Segundo Shaw e seus colaboradores (2004), estudos realizados com Labradores e Golden Retrievers sugerem que o histórico genético contribui com aproximadamente 50% para o desenvolvimento da doença, enquanto o ambiente contribui com os outros 50%.

Quanto à capacidade que o animal tem de produzir altos níveis de IgE é herdada de forma geneticamente dominante (Weck *et al.*, 1997). Posteriormente, descobriu-se que a sensibilização precoce e repetida com quantidades mínimas de alérgenos era capaz de desencadear o desenvolvimento de altos níveis de IgE, enfatizando a importância de fatores ambientais no desenvolvimento da produção de IgE. Esses animais, que sofreram esse estímulo indutor da produção de IgE também desenvolviam reatividade imediata nos testes cutâneos. Contudo, apenas alguns deles desenvolviam manifestações clínicas de DA. Assim, pode-se concluir que, também no cão a produção de IgE específica, ou seja, sensibilização, nem sempre leva ao desenvolvimento da doença, isto é, alergia (Sousa & Marsella, 2001).

Um dos estudos mais antigos realizados, destinado a determinar a hereditariedade da DAc representou uma tentativa de identificar associações entre os genes do antigénio leucocitário canino (DLA) e os níveis totais de IgE em cães saudáveis e em cães com resultados positivos nos testes intradérmicos com alérgenos (Bizikova *et al.*, 2015). A comparação da frequência de DLA e de IgE, em ambos os grupos, demonstrou que não existe nenhuma diferença significativa, assim como também não se observou qualquer relação entre os níveis séricos de IgE e a expressão de DLA (Sousa & Marsella, 2001). No entanto, verificou-se uma maior frequência da combinação dos haplótipos DLA-A3 e R15, em cães atópicos do que em cães saudáveis (Bizikova *et al.*, 2015), o que poderá representar uma associação genética predisponente.

Adicionalmente, estudos comparativos entre animais saudáveis e animais atópicos não apresentaram diferenças significativas nos níveis séricos totais de IgE (Sousa & Marsella, 2001). Ninhadas em que, pelo menos, um progenitor apresentava a doença, apenas uma pequena percentagem (18%) desenvolveu sinais clínicos de DAc. Entre os que desenvolveram sinais clínicos e os que permaneceram saudáveis não houve diferenças significativas na concentração sérica média de IgE (Sousa & Marsella, 2001; Bizikova *et al.*, 2015). O desenvolvimento da doença dependia, não só da capacidade prévia de produzir altos níveis de IgE contra os

alergénios, como também da exposição precoce aos alergénios, apontando para a importância das interações genético-ambientais (Bizikova *et al.*, 2015). Esta constatação levou a pensar que o desenvolvimento da doença teria outra componente genética adicional (Sousa & Marsella, 2001).

O surgimento de técnicas moleculares avançadas, que visam identificar os genótipos associados à DAc, como estudos de ligação genómica ampla (*Genetic Wide Linkage Studies* – GWLS), estudos de associação com genes candidatos e estudos de associação genómica ampla (*Genetic Wide Association Studies* – GWAS) vieram promover o conhecimento no domínio dos fatores genéticos relacionados com a DAc (Nuttall, 2013; Bizikova *et al.*, 2015).

15.1. Estudos de ligação genómica ampla (Genome-wide linkage studies – GWLS)

Estes estudos têm sido amplamente utilizados para investigar a DAh e baseiam-se na abordagem de indivíduos afetados, assim como nos seus ascendentes, quer afetados, quer não. Esta técnica permite avaliar todo o genoma e não só alguns genes, como é o caso dos estudos de genes candidatos, utilizando marcadores microssatélites que identificam *loci* cromossómicos associados à doença. (Nuttall, 2013). No entanto, houve pouca sobreposição nos resultados de diferentes destes estudos, o que levou a questionar a sua utilidade. Os *loci* ligados estendem-se por grandes áreas de cada cromossoma, abrangendo vários genes e dificultando a identificação de um gene candidato, sem sequenciação cromossómica extensa ou sem a utilização de marcadores microssatélites adicionais, agrupados em torno dos *loci* de interesse. A par disso, está a dificuldade em identificar indivíduos afetados, com um número de parentes não afetados suficiente para a realização destes estudos (Nuttall, 2013).

Estudos com a raça West Highland White Terrier, utilizando 256 microssatélites, cobrindo o genoma numa distância média de 8,59 cM não detetou nenhuma região cromossómica significativamente ligada à DAc. Contudo, algumas destas regiões não foram cobertas com elevada densidade, o que limitou o poder interpretativo deste estudo. Uma região em CFA7, contendo o gene S100A8, foi associada à DAc, e a ligação ao locus FLG foi excluída, corroborando os resultados de outros testes, o que sugere que os defeitos primários na expressão da filagrina não serão importantes para a patogénese da doença nesta raça. O gene S100A8 é uma molécula pró-inflamatória, localizada no complexo de diferenciação epidérmica, cuja libertação é estimulada pelo fator de necrose tumoral- α , cujos níveis se correlacionam com a gravidade da DAc. Deste modo, a expressão do gene S100A8 está correlacionada com a gravidade clínica da doença (Nuttall, 2013).

15.2. Estudos de associação de genes candidatos

Os estudos de associação de genes candidatos permitem associar especificamente marcadores de genótipos a genes candidatos de interesse. Podem-se usar marcadores simples como os polimorfismos de nucleotídeo único (Single Nucleotide Polymorphism – SNPs), inserções, deleções e repetições. As abordagens a genes candidatos possibilitam o recrutamento de um grande número de indivíduos afetados e não afetados, como indivíduos de controlo, uma vez que estes estudos não se limitam à família dos animais afetados pela doença (Nuttall, 2013).

A principal desvantagem destes estudos relaciona-se com o facto de novos genes poderem ser perdidos durante a análise dos genes candidatos, pois esta abordagem baseia-se na hipótese de que a análise genética é restrita a genes que foram previamente implicados na patogénese da DA.

Nestes estudos observaram-se diferenças em onze genes, entre animais com pele atópica e animais com pele saudável. Estes genes estavam envolvidos em respostas imunitárias e na regulação e função da barreira cutânea. Também nestes estudos o gene S100A8 foi o que apresentou maior indício de desregulação; três genes relacionados com o índice de extensão e severidade da DAc (S100A8, SAA-1 e PKP2) e quatro genes relacionados com os resultados dos testes intradérmicos (CMA1, SAA-1 e SPINK5 e S100A8) foram associados com inflamação, sobrevivência das células T e função da barreira da pele. A análise de SNPs em cães de vários países descobriu seis deles significativamente associados à DAc. Outros SNPs associados à DAc revelaram-se restritos a certas raças e em certas áreas geográficas (ex.: filagrina, em Labradores Retrievers no Reino Unido e INPPL1 e MS4A2, em Shiba Inu Japonês) (Nuttall, 2013).

Outro estudo em cães da raça West Highland White Terrier utilizou marcadores microsatélites específicos para mapeamento do *locus* FLG. Ainda assim, nesta raça não se identificaram haplótipos que se associassem significativamente à DAc, tornando, assim, improvável um papel primário dos defeitos da filagrina nestes animais, embora isso tenha sido implicado em outras raças (Nuttall, 2013).

15.3. Estudos de associação genómica ampla (*Genome Wide Association Studies – GWAS*)

Os estudos de associação genómica ampla permitem caracterizar hipóteses de SNPs associados a doenças, evitando as limitações do uso de genes candidatos, mas mantendo as vantagens da abordagem dos casos controlo. (Nuttall, 2013).

A sequenciação do genoma dos animais identificou um grande número de variantes genéticas, permitindo identificar os SNPs mais frequentes em indivíduos afetados do que nos de controlo. Segundo Nuttall (2013) esses SNPs associados à doença marcam as regiões do genoma que podem estar envolvidas na patogénese da DAC. Como estes estudos não estão limitados aos genes candidatos, será possível localizar SNPs em áreas desconhecidas do genoma (Nuttall, 2013).

Os efeitos fenotípicos podem depender das combinações específicas de SNPs dentro de um gene ou de interações de SNPs em outros genes, ou de ambos (Nuttall, 2013).

O principal problema é que os GWASs não são capazes de identificar SNPs raros, com grandes efeitos, assim como SNPs não tipificados, mas apenas os SNPs comuns, com pequenos efeitos. Embora os GWASs permitam uma boa cobertura em todo o genoma, o seu sucesso dependerá de ter incluído, ou não, o alelo causador (Wood *et al.*, 2009b). Durante a realização deste estudo com animais afetados e animais controlo de vários países, pode-se comprovar que vários cromossomas expressaram múltiplos SNPs, o que sugeriu um efeito de haplótipo. Posteriormente, foram realizados testes de reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* – PCR) quantitativo que associaram treze SNPs à DAC (Nuttall, 2013).

A comparação dos SNPs entre raças mostrou uma falta de correspondência de SNPs associados a DAC, de uma raça para outra, o que sugeriu que o genótipo atópico varie entre raças. Assim, esta variação racial no genótipo pode explicar os fenótipos específicos de cada raça (Nuttall, 2013). No entanto, isso também pode significar que o SNP tenha diferentes níveis de expressão nas diferentes raças. De facto, situação semelhante foi previamente provada em humanos, onde se descobriram SNPs importantes, em populações não europeias, e, mais tarde, demonstrou-se que esses SNPs também estavam presentes em populações europeias, mas com expressões diferentes (Wood *et al.*, 2009b).

15.4. Modelo de mistura Bayesiano

Utilizado para identificar fatores de risco no genoma dos indivíduos, este procura *loci* associados à doença. Num estudo realizado em 2022, Tengvall e seus colaboradores (2022) definiram 15 loci associados à DA, usando este modelo, representado por 54 variantes de efeito em quatro raças de cães em risco de DA (Golden Retriever, Labrador Retriever, Pastor Alemão e West Highland White Terrier) e associados a oito regiões candidatas a predispor para DAC, em comparação com animais do grupo controlo. Os resultados das regiões do genoma nestes animais sobrepuseram-se às regiões e genes associados à DAh. Assim, para além das semelhanças na apresentação clínica e no desequilíbrio imunológico, este estudo também confirmou que existem semelhanças a nível genético entre a DAC e a DAh (Tengvall *et al.*, 2022).

Um dos *loci* associados é o equivalente ao principal *locus* de risco genético em humanos, o *locus* da filagrina. No Labrador Retriever um sinal de seleção posiciona-se no gene TBC1D1 que está relacionado com o peso corporal, no Pastor Alemão, um sinal de seleção sobrepõe-se

ao gene LRP1B, relacionado com o cérebro, e que se encontra próximo do gene KYNU, responsável pela psoríase (Tengvall *et al.*, 2022).

Vários genes candidatos foram identificados durante este estudo, sendo que alguns genes pertencem às mesmas vias biológicas em vários *loci* e com relevância para a patogênese da DA. Dentro da região definida por XP-EHH no cromossoma 3 encontraram-se genes candidatos para a DA: dois da família do recetor tipo Toll (*Toll-like Receptor* – TLR) (TLR10 e TLR1) que codificam proteínas que desempenham papéis importantes na resposta imunológica inata. Estes genes também foram anteriormente associados à DA e ao eczema em humanos. Quatro genes da família das integrinas, localizados em diferentes *loci*, nas raças Labrador e Golden Retriever e que estão envolvidos na adesão celular e na sinalização, foram igualmente identificados como relevantes. Além disso, estes genes estão igualmente associados a várias doenças de pele em humanos (Tengvall *et al.*, 2022).

Tal como nos genes candidatos para a DAh, no cão, as regiões associadas apresentam genes que estão envolvidos na imunidade inata e adaptativa, e na inflamação e formação da barreira cutânea (Tengvall *et al.*, 2022).

15.5. Falsos resultados

Os estudos genómicos podem, por vezes, apresentar vieses e erros. Quando existem poucos casos não é incomum surgirem erros do tipo II – falsos negativos – enquanto erros do tipo I – falsos positivos – poderão mesmo ocorrer após vários testes.

15.6. Defeitos na barreira cutânea

Defeitos primários na barreira cutânea apresentam-se como um fator predisponente no desenvolvimento da doença (Santoro *et al.*, 2013).

Tanto humanos atópicos como animais atópicos apresentam comprometimento da barreira cutânea, comparativamente a indivíduos saudáveis (Santoro *et al.*, 2013).

Em humanos, um dos fatores predisponentes mais reconhecidos na perturbação da barreira cutânea é uma alteração da transcrição/transdução do gene da filagrina. Foram identificadas duas mutações nesta proteína – R501X e 2282del4 – com perda da sua função, sendo a 2282del4 a mais comum. Contudo, estas mutações estão presentes em apenas 15% dos humanos com DA e encontram-se associadas às formas mais graves da doença. Esta situação pode dever-se a que, na DA intrínseca, ao contrário da forma extrínseca, não se observa um ambiente com predominância de células Th2. Nestes casos, num ambiente local com predominância de células Th2 observa-se uma menor expressão de filagrina, levando a distúrbios na barreira cutânea, ainda que os pacientes não apresentem quaisquer mutações no gene da filagrina (Santoro *et al.*, 2013).

15.6.1. Filagrina

Em humanos, a associação genética mais forte e mais descrita relaciona-se com o gene Filagrina (FLG) localizado dentro do complexo de diferenciação epidérmica (*Epidermal Differentiation Complex* – EDC) (Tengvall *et al.*, 2022). A filagrina é uma das proteínas essenciais para o “envelope córneo” da epiderme, facilitando a sua diferenciação terminal e a constituição da barreira cutânea. Várias mutações neste gene estão associadas à DA, uma vez que estas mutações levam à formação de uma barreira cutânea comprometida, facilitando a penetração de alérgenos e, posteriormente, a inflamação cutânea mediada por células Th2 (Tengvall *et al.*, 2016; Palmer *et al.*, 2006).

Em cães atópicos foi detetada uma expressão alterada do Ácido Ribonucleico mensageiro (mRNA) para a proteína FLG (Tengvall *et al.*, 2016). Ocorre um aumento da expressão do mRNA para a filagrina, tanto na pele atópica lesionada, como na não lesionada, quando comparada com cães saudáveis, de controlo. Ocorre também uma distribuição não homogênea da FLG, na pele atópica. Estes resultados diferem dos relatados em humanos, os quais apresentam uma clara diminuição da expressão do mRNA. Para além do aumento do mRNA para a proteína FLG, também se verifica um aumento das queratinas 1, 2, 5, 14 e 17, assim como da involucrina, na pele lesionada e não lesionada de cães atópicos (Santoro *et al.*, 2013).

Na verdade, muitos dos animais atópicos não apresentam mutações no gene da filagrina, podendo um défice da mesma ocorrer em associação com diferentes fatores como um aumento da atividade enzimática, levando, por sua vez, à degradação daquela proteína; um pH cutâneo aumentado também pode induzir um aumento na atividade das proteases, aumentando ainda mais a degradação das proteínas. Um aumento da atividade de antiproteases, não permitindo a degradação da profilagrina em monómeros de filagrina, pode também estar associado a um défice desta proteína (Santoro *et al.*, 2013).

Por sua vez, a exposição a antígenos pode alterar a expressão da filagrina, tanto em animais saudáveis como em atópicos. Após a exposição aos ácaros do pó doméstico ocorre uma diminuição na expressão do mRNA para filagrina, em animais saudáveis e atópicos, sendo esta diminuição mais significativa em animais saudáveis do grupo de controlo (Santoro *et al.*, 2013).

15.6.2. Plakofilina 1 (PKP1) e Plakofilina 2 (PKP2)

Uma mutação no gene para plakofilina, resultando em deficiência da proteína PKP1, causa a síndrome de fragilidade cutânea – displasia ectodérmica na raça Chesapeake Bay Retriever (Tengvall *et al.*, 2016). Este gene para a plakofilina 2 (PKP2) foi também sugerido como um gene candidato principal. Esta proteína tem como função o recrutamento de desmoplaquina

para os contactos célula-célula, cruciais para a montagem do desmossoma. Os desmossomas, como junções mecânicas intercelulares que contribuem para a resistência e integridade de tecidos como o miocárdio e a epiderme, revelam-se de importância particular para a barreira cutânea. A PKP2 liga-se à β -catenina no citoplasma e a sua expressão leva à redução da quantidade de β -catenina disponível para se ligar à E-caderina, afetando a adesão celular. Um estudo em Pastores Alemães demonstrou que a expressão do mRNA para PKP2 está significativamente aumentada na pele de animais atópicos, quando comparada com a pele de animais saudáveis. Além disso, nesta raça, baixos níveis de IgA foram igualmente associados a atopia, constituindo um fator de risco para o animal (Tengvall *et al.*, 2016).

15.6.3. S100A8

S100A8 é uma proteína de ligação ao cálcio, pertencente à família S100, e que está muito presente em fagócitos ativados e no citoplasma de neutrófilos e monócitos, podendo apresentar um papel modulador nas respostas inflamatórias, nas quais se apresenta em níveis elevados no meio extracelular. Estudos de quimiotaxia comprovaram que esta proteína tem a capacidade de induzir a migração dos neutrófilos do sangue para os locais inflamados (Chung *et al.*, 2010).

Os níveis de S100A8 no plasma encontram-se elevados em animais diagnosticados com DAc, comparativamente a animais saudáveis, estando, assim, a doença associada a concentrações elevadas desta proteína. De facto, vários estudos têm relacionado os níveis de S100A8 com a gravidade da doença e, apesar dos níveis plasmáticos elevados de S100A8 não serem específicos da DAc, estes são biomarcadores sensíveis e que podem ser úteis na monitorização da atividade clínica da doença (Chung *et al.*, 2010).

15.7. **Resumo da abordagem genética**

Em conclusão, os estudos genómicos em indivíduos com DAc foram fundamentais no avanço do conhecimento desta afeção. Contudo, como esta envolve uma rede complexa de genes com diferentes variantes afetando a função e expressão destes genes, é improvável que se consiga encontrar uma terapia que permita eliminar a condição (Nuttall, 2013). Para além da sua complexidade, os genótipos associados variam consoante a raça e a localização geográfica, dificultando ainda mais o desenvolvimento de uma terapia eficaz para a sua cura (Bizikova, 2015).

Para além da complexidade genética, a diversidade sintomatológica reflete também fatores ambientais e outras diferenças fenotípicas entre os animais estudados, para além das diferentes abordagens de estudo e de mutações com baixa expressividade. Em todo o caso, de entre os estudos os mais eficientes parecem ser os de associação genómica ampla (Nuttall, 2013).

A descoberta dos genes-alvo, envolvidos na DAc, pode permitir, não só o desenvolvimento de novos tratamentos, como também direcionar cada caso para a melhor opção de tratamento, consoante os genes envolvidos. Por exemplo, em casos em que os genes envolvidos estejam relacionados com a barreira cutânea, uma abordagem terapêutica dirigida à barreira cutânea será claramente vantajosa, enquanto em casos mais relacionados com suscetibilidade para a sensibilização com produção de IgE específicas, beneficiarão claramente de uma abordagem via imunoterapia alérgico-específica. Esta identificação dos genes-alvo também pode permitir identificar genótipos ditos atópicos em animais jovens, que ainda não apresentem manifestações, de forma a poder melhorar os fatores ambientais de suscetibilidade individual (Nuttall, 2013).

Adicionalmente, mas não menos importante, o acasalamento entre indivíduos com DAc deverá ser desencorajado (Shaw *et al.*, 2004).

16. Escala de avaliação de prurido

A primeira escala de avaliação do prurido e das suas lesões consequentes, em cães com DA surgiu em 1997, introduzida por Olivry e colaboradores, e denominaram-na de Índice de Extensão e Gravidade da Dermatite Atópica Canina (*Canine Atopic Extent and Severity Index – CADESI*) (Olivry *et al.*, 2007). Esta, foi proposta durante um ensaio para avaliar o efeito da utilização de Misoprostol no tratamento da DAc (Olivry *et al.*, 2014).

Sempre houve a necessidade de se criar uma escala de avaliação do prurido, pois, caso a gravidade do prurido não seja sempre observada pela mesma pessoa, esta avaliação pode-se revestir de acrescido grau de subjetividade, para além de que a avaliação do nível ou gravidade do prurido ser fundamental para o diagnóstico, bem como para a monitorização da terapêutica (Hill *et al.*, 2007). Certas intervenções são mais eficazes em casos menos graves, bem como algumas medicações com potência anti-inflamatória ou antipruriginosa relativamente baixa são mais adequadas ao tratamento de DAc menos grave, enquanto aqueles com efeitos mais potente são mais adequados em cães com doença grave. No que respeita a tratamentos destinados a prevenir desencadeamento de DAc, estes destinam-se a animais com doença em remissão ou leve, sendo que, em cães com uma gravidade superior, essas abordagens provavelmente falharão (Olivry *et al.*, 2008).

A referida escala foi criada, combinando a avaliação de quatro graus de gravidade para cada um dos três sinais cardeais da DAc:

- Eritema - lesão aguda.
- Escoriações - lesão pruriginosa.
- Liquenificação - lesão crónica.

Eram 23 as áreas do corpo avaliadas e a pontuação CADESI máxima alcançável atingia 207. Esses quatro graus eram (Olivry *et al.*, 2007):

- 0 – Nenhum.
- 1 – Leve.
- 2 – Moderado.
- 3 – Grave.

Em 2002, surgiu a segunda versão da escala, o CADESI-02, na qual a pontuação máxima passava de 207 para 360 e o número de áreas do corpo examinadas passava para 40, mantendo-se as lesões e graus de gravidade (Olivry *et al.*, 2007). Estas duas primeiras versões não foram testadas de forma a verificar a sua robustez/confiabilidade (Plant *et al.*, 2012).

Entre 2004 e 2006, o comitê do ITFCAD reviu todas as escalas existentes, em utilização para avaliar a DA, e procedeu a vários ajustes, visando a produção de uma nova e mais robusta versão, o CADESI-03. Esta, foi, então, considerada como possuindo um conteúdo adequado, construção, critério, confiabilidade inter- e intraobservador aceitáveis, e maior sensibilidade face a evolução clínica. Em relação às anteriores versões, o CADESI-03 difere pelo aumento do número de locais do corpo avaliados, pela adição de uma quarta lesão a ser pontuada – alopecia autoinduzida – e por um aumento na faixa numérica da gravidade a ser atribuída a cada lesão. Assim, o CADESI-03 consiste numa avaliação da gravidade em 6 graus (0-5) de quatro tipo de lesões, em 62 regiões do corpo (Olivry *et al.*, 2007; Olivry *et al.*, 2008).

A gravidade das lesões e do prurido nos animais que participaram neste estudo foi avaliada pelos clínicos veterinários, de forma ainda assim subjetiva, levando em consideração a extensão e intensidade de todas as lesões cutâneas, como “em remissão”, “leve”, “moderada” e “grave”, atribuindo-se uma pontuação no CADESI-03. Com base nesta análise, as categorias propostas foram (Olivry *et al.*, 2007; Olivry *et al.*, 2008):

- 0: DA de remissão/ Nenhum: 0-15 pontos
- 1: DA leve: 16-59 pontos
- 2- 3: DA moderada: 60-119 pontos
- 4 –5: DA grave: \geq 120 pontos.

Nesta escala, a maior pontuação teoricamente alcançável é de 1240 (62 x 4 lesões x 5 graus de gravidade) (Olivry *et al.*, 2007). Contudo, mais de dois terços das pontuações possíveis podem nunca ser alcançadas, considerando que esses valores representam uma gravidade de doença inaceitável (Olivry *et al.*, 2008).

Contudo, esta escala apresentava várias limitações, tais como: i) a terapia com a duração de um mês, com medicação anti-inflamatória, promove a redução de lesões agudas e subagudas (eritemas e escoriações) mas tem um impacto limitado nas lesões crónicas (liquenificação); ii) tenta correlacionar mudanças no prurido e nas lesões da pele, assumindo que os parâmetros se alteram em conjunto, o que não sucede em cães com muito prurido, embora sem lesões cutâneas visíveis, e em ensaios testando o uso de ciclosporina para o tratamento da DAc, onde o efeito de redução das lesões cutâneas for maior do que das manifestações pruriginosas (Olivry *et al.*,

2007); iii) sobreposição dos valores das categorias “em remissão” e “DA leve”, devido à dificuldade em avaliar subjetivamente o grau de eritema leve ou uma possível falta de sensibilidade das lesões (Olivry *et al.*, 2008) e iv) o CADESI-03 requer 248 avaliações (4 tipo de lesões x 62 áreas) tornando-o inconveniente e demorado (Plant *et al.*, 2012).

Já em 2012, Plant e colaboradores desenvolveram outra escala mais conveniente para a medição das lesões, a usar na prática clínica diária, denominada por Índice Lesional de Dermatite Atópica Canina (*Canine Atopic Dermatitis Lesion Index – CADLI*), a qual foi posteriormente validada. Esta constituiu uma escala de medição da DAc mais simples e igualmente válida, limitando-se a avaliação às regiões mais frequentemente afetadas (Figura 9) e integrando a extensão e a gravidade de vários tipos de lesões, em cada região, numa única pontuação. Esta escala de medição da gravidade da dermatite atópica mostrou-se muito mais prática que o CADESI-03, uma vez que o tempo necessário para a concluir se cifra em aproximadamente 1,9 minutos, enquanto a CADESI-03 demorará 12,6 minutos. O CADLI foi igualmente avaliado quanto à sua validade, confiabilidade, consistência interna, sensibilidade à mudança e conveniência, demonstrando-se uma escala de medição adequada e confiável, e, assim, muito mais conveniente para o uso rotineiro (Plant *et al.*, 2012). O CADLI está apresentado na Tabela 32.

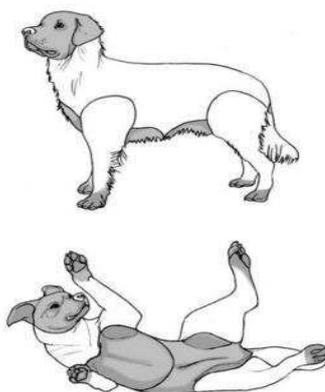


Figura 9 - Localizações Anatômicas avaliadas no Índice de Lesão da Dermatite Atópica Canina (CADLI) (Adaptado de Plant *et al.*, 2012)

Tabela 32 - Construção final do Índice de Lesão da Dermatite Atópica Canina (CADLI) (Adaptado de Plant *et al.*, 2012)

Localização Corporal	Eritema, Escoriação e Erosão 0-5	Alopecia, Liquenificação e Hiperpigmentação 0-5
Cabeça e Orelhas		
Patras Dianteiras		
Patras Traseiras		
Tórax Ventral e Axilas		
Tórax Abdominal e Região Inguinal		
Sub-Total (0-25)		
Total (0-50)		

Por fim, mais recentemente foi desenvolvida e validada, a quarta versão do CADESI (CADESI-4) veio colmatar os mesmos problemas que levaram ao desenvolvimento da CADLI, designadamente o elevado número de áreas a serem avaliadas pelo CADESI-3, o que o tornava impraticável. Esta quarta versão foi testada quanto à validade do respetivo conteúdo, construção, critério, confiabilidade inter- e intraobservador, sensibilidade à mudança e tempo de administração (Olivry *et al.*, 2014).

Para esta escala foi selecionado um conjunto de três lesões:

- Eritema, como marcador de inflamação aguda.
- Liquenificação, como marcador de doença crónica.
- Combinação de escoriação e alopecia, como marcador de prurido.

Retirou-se o marcador “autoinduzido” usado para alopecia no CADESI-3, uma vez que, por vezes, era difícil avaliar corretamente se a alopecia seria necessariamente secundária ao prurido ou não (Olivry *et al.*, 2014).

No total, foram selecionadas 20 áreas, correspondendo às principais áreas afetadas e que se encontram apresentadas na Figura 10:

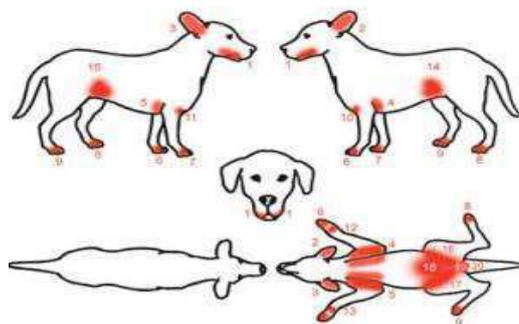


Figura 10 - Localizações anatómicas avaliadas no Índice de Extensão e Gravidade da DAC (CADESI)-4 (Adaptado de Olivry *et al.*, 2014)

Relativamente à escala de gravidade, decidiu-se que esta seria composta por quatro níveis: nenhum (pontuação 0), com valores inferiores a 10, leve (pontuação 1), com valores entre 10 e 34, moderado (pontuação 2), com valores entre 35 e 39, e grave (pontuação 3), com valores iguais ou superiores a 60. O tempo médio de administração desta nova escala é de aproximadamente quatro minutos, o que corresponde a um terço do tempo necessário para a anterior versão (Olivry *et al.*, 2014).

Por fim, o CADESI-4 foi avaliado como satisfatório, adequado e mais simplificado, em comparação com a versão anterior. Até ao momento, o *International Committee on Allergic Diseases of Animals* (ICADA) recomenda o uso do CADESI-4 ou do CADLI, como as únicas duas escalas de gravidade validadas, para pontuar a gravidade das lesões cutâneas, na DAC (Olivry *et al.*, 2014).

17. Diagnósticos diferenciais

Independentemente dos critérios usados para o diagnóstico da DAC, é do consenso geral que, para se diagnosticar um animal com DA é necessário, para além da sua história pregressa (Zanon *et al.*, 2008), a prévia exclusão de todos os outros possíveis diagnósticos diferenciais. Como a principal manifestação da DAC consiste no prurido, são vários os diagnósticos diferenciais associados, os quais são apresentados na Tabela 33 (DeBoer & Hillier, 2001a).

As causas de prurido são classificadas como primárias, quando são a razão inicial para a existência do prurido, ou como secundárias, quando ocorrem como consequência dos danos presentes na pele, resultantes, por sua vez, de uma condição primária, ainda que esta possa não estar associada ao prurido, como no caso das endocrinopatias. As condições secundárias apresentam-se com infeções (Griffin, 2014).

O diagnóstico pode ser dificultado pela coexistência de várias condições pruriginosas. Para além da atopia, também podem estar concomitantemente presentes alguns destes diagnósticos diferenciais, complicando a condição clínica do animal (Lucas *et al.*, 2007).

Tabela 33 - Diagnósticos diferenciais (Adaptado de DeBoer & Hillier, 2001a; Lucas *et al.*, 2007; Fravot *et al.*, 2010; Griffin, 2014)

Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP); Infestação por pulgas	Adenite Sebácea
Piodermatite bacteriana/ Sobrecrecimento bacteriano	Distúrbios de queratinização
Sarna sarcótica	Hiperadrenocorticismismo
Demodecose	Calcinosis Cutis
Dermatofitose	Vasculite
Dermatite por <i>Malassezia spp.</i>	Hipersensibilidade a parasitas intestinais
Reação Adversa ao Alimento	Reações adversas a fármacos
Pênfigo foliáceo	Alergia de contacto
Linfoma cutâneo	Hiperestrogenismo

17.1. Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP) e infestação por pulgas

O principal sinal clínico da dermatite por picada da pulga é o prurido. As lesões primárias são pápulas e máculas eritematosas enquanto as secundárias – alopecia, escoriações, pelos quebrados e secos, descamação, hiperpigmentação e liquenificação – resultam da inflamação crónica e do trauma. A base da cauda e a região dorsolombar são as regiões tipicamente mais afetadas. A região caudal das coxas, as virilhas e o abdómen também são frequentemente afetadas (Figura 11) (Griffin, 2006).

Assim como na DAc, a exacerbação sazonal é observada em animais com DAPP. Se esta sazonalidade estiver associada a otite e a prurido em outras áreas, para além da região dorsolombar é provável que a afeção seja DAc (Griffin, 2014).

O seu diagnóstico é feito com base nos sinais clínicos como lesões compatíveis, regiões do corpo afetadas, presença de pulgas ou fezes de pulgas, identificadas durante o exame físico, e resposta positiva ao seu controlo (Zur *et al.*, 2002). A presença de pulgas ou fezes pode ser detetada ao escovar o animal sobre um papel branco (Griffin, 2006). Contudo, esta afeção não inviabiliza a possibilidade de o animal sofrer concomitantemente de DAc. De facto, boa parte dos cães atópicos poderá apresentar também dermatite por picada da pulga, principalmente em áreas endémicas para pulgas (Lucas *et al.*, 2007). Para além disso, vários animais com reações positivas aos antígenos da pulga também demonstram positividade aos ácaros do pó doméstico, o que pode sugerir uma reação cruzada entre essas espécies, nos testes de alergia (Zur *et al.*, 2002). O tratamento passa pela eliminação da exposição às pulgas (Griffin, 2006).



Figura 11 - Dermatite Alérgica à Picada da Pulga (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins)

17.2. Piodermatite bacteriana/ Sobrecrescimento bacteriano

As infeções cutâneas microbianas são das doenças mais frequentemente diagnosticadas em animais com problemas dermatológicos e ocorrem na grande maioria das vezes concomitantemente a problemas de hipersensibilidade. A piodermatite superficial estafilocócica era um dos critérios menores de Willemse, para o diagnóstico da DAc, sendo um dos cinco fatores de exacerbação da doença. A piodermatite concomitante surge em 27 a 36% dos cães com DA (Loeffler, 2014).

As infeções bacterianas distinguem-se pela profundidade da infeção, podendo ser superficial ou profunda. A piodermatite superficial estende-se apenas até à membrana basal e pode ser considerada como dermatite húmida aguda, quando ocorre em pele com pelos, intertrigo quando nas pregas cutâneas, piodermatite mucocutânea quando em áreas húmidas, ou como síndrome de crescimento bacteriano, se ocorrer em áreas maiores ou nas extremidades

podais. Apresenta-se comumente como foliculite quando envolve a epiderme e os folículos pilosos (Loeffler, 2014).

Os sinais clínicos são o prurido e o eritema, que conduzem a lesões como erupções papulopustulares, colaretos epidérmicos e máculas (Hensel *et al.*, 2015).

Já a piodermatite profunda é frequentemente secundária em animais com deficiências imunológicas, mas também pode ocorrer em animais com hipersensibilidade, principalmente naqueles que recebem tratamentos com glucocorticoides. Nestes casos, pode-se encontrar dermatite por lambadura acral, foliculite do focinho, acne no mento e nódulos interdigitais (Loeffler, 2014)

O método de diagnóstico mais utilizado para determinar a presença de bactérias ou fungos, (nomeadamente do género *Malassezia*), é a citologia. Devem-se colher múltiplas amostras, de vários locais que apresentem lesões (Griffin, 2014), por impressão direta em lâmina de vidro, quando as lesões são húmidas, ou por impressão com fita-cola, em áreas secas ou oleosas. As amostras são geralmente coradas pelo método Diff-Quik e examinadas sob objetiva de imersão, para se avaliar a morfologia celular e realizar uma contagem de bactérias ou leveduras (Loeffler, 2014; Hensel *et al.*, 2015).

As piodermatites bacterianas, nomeadamente a estafilocócica, é, na maioria dos casos, um problema secundário, associado a doenças pruriginosas como a DAc ou a doenças não pruriginosas como endocrinopatias (Hensel *et al.*, 2015). Fisiologicamente, bactérias como os estafilococos colonizam a superfície corporal dos mamíferos e, assim que surge uma porta de entrada, como um défice na barreira cutânea ocorre a infeção, com inflamação associada (Loeffler, 2014).

O *Staphylococcus pseudintermedius* (anteriormente conhecido por *S. intermedius*) é o agente patogénico bacteriano mais frequentemente responsável pelas infeções cutâneas caninas, tendo sido isolado em 90% dos casos de piodermatite superficial e até 60% dos casos de piodermatite profunda. Outras espécies de estafilococos, reconhecidas como patogénicas para a pele canina, são o *S. aureus* (relatado em até 10% dos casos), o *S. hyicus coagulase-variável*, que ocorre com baixa frequência, e o *S. schleiferi* que é muito resistente à meticilina. Para além dos estafilococos, outras bactérias como estreptococos, *Proteus mirabilis* e *Escherichia coli* também são ocasionalmente isoladas nas infeções de pele. Contudo, acredita-se que estes apareçam como oportunistas, secundariamente a infeções por *S. pseudintermedius*. Outro agente, a *Pseudomonas aeruginosa*, afeta mais frequentemente pregas e áreas húmidas, como na face e região perineal, e apresenta lesões semelhantes às da piodermatite estafilocócica superficial. Por fim, as bactérias anaeróbias (*Actinomyces* spp., *Clostridium* spp., *Prevotella* spp. e *Bacterioides* spp.), apesar de raramente, já foram isoladas em casos de piodermatite e de doença alérgica (Loeffler, 2014).

Após a sua identificação, deve-se proceder ao tratamento antimicrobiano, visando a sua eliminação. Assim que se finalize o tratamento, deve-se avaliar o animal relativamente ao prurido e à presença de lesões. Para além disso, por vezes, principalmente quando a infeção é causada por *Staphylococcus pseudintermedius*, a terapia pode não ser eficaz na eliminação do agente, uma vez que este é resistente à Meticilina (Griffin, 2014).

17.3. Ectoparasitoses e Dermatofitose

Alguns ectoparasitoses podem estar associados a prurido (Sarna Sarcótica, Cheyletielose, Pediculose, Trombiculiose, Otoacariose). Existem áreas preferenciais onde aquelas ectoparasitoses se desenvolvem mais frequentemente e que se encontram esquematizadas nas Figuras 12, 13, 14 e 15 Para o seu diagnóstico, apesar das localizações preferenciais, é necessário proceder-se à colheita de amostras em vários pontos. As amostras podem ser colhidas por raspagem da pele, escovagem dos pelos, destacamento dos pelos, zaragatoa auricular e por impressão com fita-cola, de acordo com os agentes potencialmente envolvidos. Os diferentes ectoparasitas e os seus métodos de diagnóstico encontram-se descritos na Tabela 34 (Hensel *et al.*, 2015). Após a sua colheita, são identificados por análise microscópica sob baixa ampliação (Griffin, 2014).



Figura 12 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por Cheyletiella (Adaptado de Hensel *et al.*, 2015)

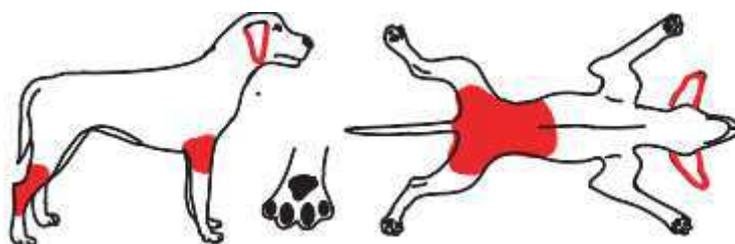


Figura 13 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por sarna sarcótica (Adaptado de Hensel *et al.*, 2015)

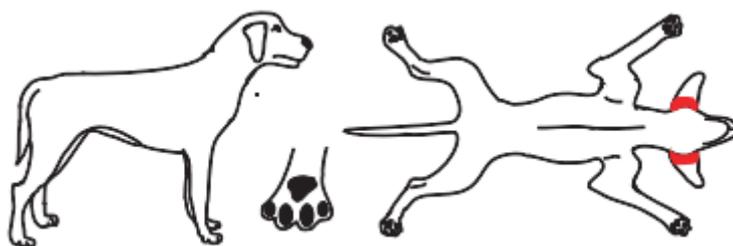


Figura 14 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por Otoacariose (Adaptado de Hensel et al., 2015)



Figura 15 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por Demodecose (Adaptado de Hensel et al., 2015)

Tabela 34 - Ectoparasitas e seus respectivos métodos de diagnóstico (Baseado em Hensel et al., 2015)

Ectoparasita	Método de diagnóstico
<i>Sarcoptes scabiei</i> variedade <i>canis</i> (Sarna sarcótica)	Múltiplas raspagens superficiais de pele com posterior exame microscópico; Teste sorológica – ELISA
<i>Demodex</i> spp. (Demodecose)	Múltiplas raspagens profundas da pele e impressões de fita cola da pele “espremida” com posterior exame microscópico; Arrancamento de pelos; Em raças com pele mais espessa pode ser necessário fazer uma biópsia das áreas afetadas; A presença de um único ácaro <i>Demodex</i> constitui diagnóstico definitivo
<i>Cheyletiella</i> spp., piolhos e <i>Trombicula</i> (Cheyletielose, Pediculose, Trombiculíase)	Escovagem dos pelos, impressões de fita e raspagens superficiais da pele com posterior exame microscópico
<i>Otodectes cynotis</i> (Otoacariose)	Secreção auricular (de cor castanha/preta, com textura semelhante a de café moído) com posterior exame microscópico
Dermatofitose	Lâmpada de Wood Cultura micológica

No entanto, assim como no caso da DAPP, também estes ectoparasitas podem-se apresentar concomitantemente (Hensel *et al.*, 2015).

Ectoparasitas como o *Sarcoptes scabiei* var. *canis* e *Cheyletiella* podem ser difíceis de identificar e, como tal, pode ser necessário proceder a tratamento antiparasitário como tratamento expectante, visando a confirmação ou exclusão da hipótese da parasitose (Hensel *et al.*, 2015).

O prurido associado à sarna é bastante semelhante ao da DAc, apresentando, contudo, algumas diferenças. A sarna apresenta-se como erupção papular e não ocorre prurido sem lesões (Griffin, 2014).

Via de regra, a histopatologia de amostras de biópsia não é necessária para diagnosticar infeções microbianas, mas pode ser útil para descartar diagnósticos diferenciais menos comuns, presentes em erupções pustulosas e crostas, como são o caso de neoplasias, doenças pustulares estéreis (ex.: pênfigo foliáceo) ou corpos estranhos (ex.: nódulos interdigitais) (Loeffler, 2014).

Outra dermatopatia bastante frequente na clínica de pequenos animais e que é caracterizada por infeção superficial é a dermatofitose, também conhecida por “Tinha”. Os dermatófitos dividem-se em três géneros: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*. O principal fungo causador é o *Microsporum Canis*, seguido do *M. gypseum* e *T. mentagrophytes*. Os sinais clínicos incluem principalmente alopecia, eritema, descamação e crostas. As lesões podem ser focais, multifocais ou generalizadas com ou sem a presença de prurido. Em cães adultos está frequentemente associada a predisposição racial, imunossupressão ou a doenças sistémicas (Macedo *et al.*, 2021).

O diagnóstico é baseado na história clínica do animal, exame físico, microscopia e cultura micológica. Apesar da cultura micológica ser o exame de diagnóstico mais indicado, pode-se utilizar a técnica de lâmpada de Wood como ferramenta de triagem para o diagnóstico, principalmente quando o agente é o *M. canis*. Isto porque grande parte das espécies emitem fluorescência. Na técnica de lâmpada de Wood, a pele e os pelos manifestam uma fluorescência amarelo-esverdeada sob a luz (Macedo *et al.*, 2021).

Segundo Macedo e seus colaboradores (2021), o tratamento mais indicado passa pela administração simultânea de antifúngicos tópicos e sistémicos (Macedo *et al.*, 2021).

17.4. Dermatite por *Malassezia*

A *Malassezia pachydermatis* é uma levedura com uma forma alongada, semelhante a um amendoim (Figura 16), facilmente detetável no exame ao microscópio (Hensel *et al.*, 2015). É lipofílica, contudo não dependente de lípidos, e coloniza o estrato córneo da pele e as mucosas, e pode coexistir com estafilococos na pele saudável, tal como em processos infecciosos (Loeffler, 2014). O diagnóstico é feito através da citologia de pele de áreas afetadas como as pregas

(Hensel *et al.*, 2015). Os sinais de lesão associada ao sobrecrecimento de *Malassezia* incluem prurido, eritema, seborreia oleosa, amarelada, com mau odor, alopecia, descamação e liquenificação e hiperpigmentação, em casos crônicos (Loeffler, 2014; Hensel *et al.*, 2015). As áreas normalmente afetadas são as pregas da pele perilabial, as axilas, as virilhas, as pregas em redor do períneo e vulva, e as áreas interdigitais, que são áreas húmidas e quentes (Figura 17) (Loeffler, 2014)

Geralmente, os sinais clínicos relacionados com as lesões associadas ao seu sobrecrecimento com ganho de infecciosidade, e conseqüente ação patogénica. Contudo, em cães com hipersensibilidade à *Malassezia*, a presença deste agente, ainda que em pouca quantidade, pode causar prurido com desenvolvimento lesional. Desta forma, o diagnóstico não se baseia apenas na sua identificação em exames citológicos, mas, também, deve ser confirmado por uma resposta à terapia antifúngica (Hensel *et al.*, 2015).

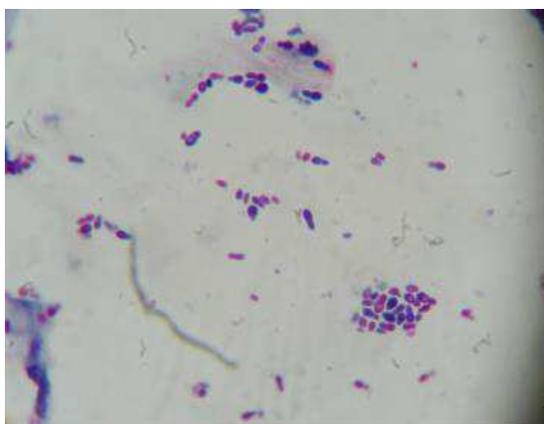


Figura 16- *Malassezias* visíveis ao Microscópio ótico (Fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Doutor Luís Martins)



Figura 17 - Distribuição preferencial das lesões provocadas por *Malassezia* (Adaptado de Hensel *et al.*, 2015)

17.5. Reação Adversa ao Alimento (RAA)

Uma reação adversa a alimentos é definida como “qualquer resposta clínica anormal, atribuída à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares”. Já a intolerância alimentar é a “resposta fisiológica anormal, a alimentos, sem uma base imunológica”. Por fim, a alergia alimentar é a “reação adversa a alimento, imunologicamente mediada”, seja ela uma reação

mediada por IgE ou não, podendo, ainda, ocorrer como uma combinação das duas formas (Jackson, 2014).

A par da sarna sarcótica, a reação adversa alimentar constitui um dos principais diagnósticos diferenciais relativamente à DAc e, ultimamente, muitos dermatologistas vêm mesmo considerado a DAc como uma condição desencadeada por hipersensibilidade a alergénios ambientais e/ou alimentares. Esta separação leva a que a DAc possa ser considerada como dermatite alérgica induzida por alimentos (Food-induced Allergic Dermatitis – FIAD) e/ou não induzida por alimentos, *stricto sensu* (Non-Food-induced Allergic Dermatitis – NFIAD) (Griffin, 2014).

A reação cutânea adversa a alimentos pode, ainda, apresentar várias condições clínicas como distúrbios gastrointestinais, urticária, angioedema e sinais sobreponíveis aos da DAc. Por sua vez, a DAc pode estar associada a sensibilização aos alergénios ambientais, mas também a antigénios alimentares (Favrot *et al.*, 2010). Cães com RAAC podem apresentar sinais indistinguíveis da DAc como lesões faciais, esfregar da face, pododermatite, otite externa bilateral e envolvimento dos pavilhões auriculares e regiões axilares e/ou inguinais (Carlotti, 2014), apresentando-se assim clinicamente como a DAc, ou servindo como um fator de exacerbação na DAc. Sinais gastrointestinais como diarreia, vômitos, tenesmo, flatulência e fezes moles serão mais comuns em cães com DA induzida por alimentos (Hensel *et al.*, 2015). Em cães com RAAC as lesões primárias são erupção papular e eritema, e, mais raramente, hiperidrose. Secundariamente ao autotraumatismo desenvolvem-se lesões como alopecia, escoriações, crostas e, de carácter mais crónico, liquenificação e hiperpigmentação (Carlotti, 2014).

Contudo, algumas diferenças podem ser apontadas entre a DAc *stricto sensu* e a DAc induzida por alimentos: os sinais clínicos de DAc induzida por alimentos tendem a surgir mais precocemente que os da DAc *stricto sensu*. Sinais como o prurido costumam ser não sazonais, no envolvimento alimentar e a eficácia do tratamento com glucocorticoides varia desde má a boa, tornando este um mau critério diagnóstico (Favrot *et al.*, 2010). Não se verifica predisposição sexual ou racial, o envolvimento interdigital é mais comum na DAc *stricto sensu*, os sinais gastrointestinais são mais comuns nos casos de DAc induzida por alimentos e alguns estudos mostraram uma forte relação da apresentação de otite externa como sinal de hipersensibilidade alimentar (Carlotti, 2014).

Para se diagnosticar RAAC ou se descartar esta condição é necessário instituir-se uma dieta de eliminação rigorosa (Hensel *et al.*, 2015). Após a ingestão de alimentos a que um indivíduo é previsivelmente alérgico, na presença de RAA, ocorre exacerbação dos sinais clínicos (DeBoer & Hillier, 2001a) e após a iniciação de uma dieta restrita ocorre a diminuição desses sinais (Zur *et al.*, 2002). Os ensaios dietéticos consistem em fornecer ao animal alimentos a que este nunca foi anteriormente exposto ou com os quais tenha tido muito pouco contacto (Griffin, 2014). Alguns alimentos utilizados nestes ensaios são o arroz e/ou batata, como fonte

de carboidratos, e carne de coelho, peixe, borrego, rã (Griffin, 2014) e canguru, veado, cavalo ou proteína hidrolisada, como fonte de proteína (Hensel *et al.*, 2015). As dietas caseiras são a primeira e a melhor opção para o diagnóstico, uma vez que é mais fácil o controle daquilo que o animal ingere (Griffin, 2014). Também existem no mercado rações hipoalérgicas, de proteína hidrolisada. Contudo, a sua fonte de proteína é, geralmente, frango ou soja. Assim, cães alérgicos a frango e/ou a soja poderão, ainda assim reconhecer algumas componentes alérgicas, não respondendo positivamente (Hensel *et al.*, 2015).

Contudo, muitas destas proteínas, com as quais o animal nunca deveria ter contactado cada vez mais aparecem em dietas comerciais. Para além disso, também é possível a ocorrência de reações cruzadas. A realização de alguns estudos em humanos mostrou que a carne de veado reage de forma cruzada, *in vitro*, com a IgG anti-bovina. Também está relatado que até 85% dos cães alérgicos a alguns alimentos podem reagir à carne de veado (Hensel *et al.*, 2015). Para além disso, alguns animais apresentam intolerância clínica tanto à carne de bovino como à carne de ovino, o que poderá ser explicado pelo facto da IgG bovina da IgG ovina apresentarem elevada homologia estrutural. Outro estudo, demonstrou reatividade cruzada entre o cedro japonês e o tomate (Jackson, 2014). A par disto, as dietas de eliminação prescritas podem apresentar-se contaminadas com outros componentes alimentares (Hensel *et al.*, 2015).

As fontes mais comuns de proteína e de carboidratos são as principais fontes alérgicas registadas (Griffin, 2014) e são, por ordem decrescente, a carne de bovino, lacticínios, frango e trigo, carne de canino, carne de porco, peixe e milho (Hensel *et al.*, 2015). No entanto, a soja, o ovo e o arroz também foram relatados como fontes alérgicas (Gedon & Mueller, 2018).

Os ensaios de dieta de eliminação devem ser realizados por um período mínimo de oito semanas, podendo ir até as 12 semanas (Griffin, 2014). Caso a condição do animal melhore, deve-se continuar com a dieta até se perceber se o controle dos sinais clínicos é completo ou parcial (Hensel *et al.*, 2015). Após esse período deve realizar-se uma exposição provocativa com o alimento anterior, para se identificar origem da hipersensibilidade alimentar. Os sinais clínicos podem retornar passado horas ou dias (Griffin, 2014). Caso isto ocorra, pode-se considerar que a condição é causada pela dieta associada (Hensel *et al.*, 2015). Por outro lado, se o prurido se mantiver durante todo o processo, pode-se concluir que, pelo menos, o animal não apresentará a condição de RAA (Griffin, 2014).

É importante estar ciente de que, muitas vezes, a falha nas dietas de eliminação advém de falta de aderência ao ensaio, por parte do proprietário. Situações em que se disponibiliza a dieta humana, ossos crus, cães que ingerem fezes de outros animais, acedem à alimentação de outros animais, a utilização de alimentos destinados a humanos, para “esconder” medicamentos, o dar petiscos, medicamentos edulcorados, entre outros, podem comprometer a eficácia dos testes. Desta forma, cabe ao médico veterinário responsável explicar ao tutor do animal que quantidades muito pequenas de outros alimentos ou aditivos alimentares, mesmo quando

ingeridos intermitentemente, podem levar a uma resposta desfavorável, devendo o animal ingerir apenas a dieta prescrita pelo clínico e água (Hensel *et al.*, 2015).

17.6. Pênfigo foliáceo

Existe um complexo de “doenças bolhosas” descrito em humanos, cães, cavalos e gatos, conhecido por complexo do pênfigo (Tizard, 2018). Neste complexo incluem-se doenças cutâneas “bolhosas” autoimunes, que levam a separação intraepidérmica, com o descolamento célula-célula por um processo designado acantólise. Cada uma das condições é classificada consoante a localização das lesões, na epiderme. As variantes superficiais classificam-se em pênfigo foliáceo e pênfigo IgA, e as variantes profundas em pênfigo vulgar, pênfigo vegetante e pênfigo paraneoplásico (Olivry, 2006).

O pênfigo foliáceo é a condição autoimune mais comum em cães. Caracteriza-se pela ocorrência de lesões que se desenvolvem superficialmente na epiderme. Em relação a outros pênfigos mais agressivos, como, por exemplo, o pênfigo vulgar, este pênfigo apresenta uma progressão mais lenta. As vesículas presentes em animais com pênfigo foliáceo são frágeis e roturam-se com facilidade. Alguns casos de pênfigo foliáceo podem desenvolver-se devido ao uso de antimicrobianos como sulfadiazina, oxacilina, ampicilina, trimetoprim e cefalexina (Tizard, 2018).

Muito provavelmente estão envolvidos na patogénese da doença fatores genéticos, devido à evidência de que esta se desenvolve mais frequentemente em determinadas raças como Border Collie, Akita, Chow-chow, Newfoundland, Schipperke, Dobermann e Finnish Spitz (Olivry, 2006).

O pênfigo foliáceo é caracterizado pela presença de pústulas que evoluem rapidamente para erosões rasas e crostas, predominantemente na face e extremidades podais. O seu diagnóstico é baseado em critérios clinicopatológicos, com recurso à citologia e à histopatologia e, se necessário, à imunofluorescência indireta. Na citologia observam-se queratinócitos acantolíticos, em esfregaços obtidos por impressão de pústulas intactas. Estes queratinócitos apresentam uma morfologia arredondada, surgindo isolados ou em grupo, “flutuam” livremente, observando-se juntamente com neutrófilos não degenerados ou com eosinófilos. No entanto, a presença de queratinócitos acantolíticos e neutrófilos não é patognomónica de pênfigo foliáceo. É também frequente observarem-se queratinócitos apoptóticos (Olivry, 2006).

O tratamento é feito com recurso a corticosteroides e, em casos refratários, pode-se recorrer a fármacos imunomoduladores como azatioprina, ciclosporina, clorambucil, ciclofosfamida e oclacitinib (Tizard, 2018). O tratamento passa, assim, pela supressão imunológica. Inicialmente, a indução de imunossupressão era feita com glucocorticoides orais como a prednisona ou a prednisolona.

17.7. Linfoma cutâneo - epiteliotrópico e não epiteliotrópico

O linfoma é um tumor linfoide com origem nos órgãos hematopoiéticos sólidos (baço, fígado, linfonodos ou agregados linfoides associados às mucosas) e é caracterizado por uma proliferação descontrolada de linfócitos em diferentes fases de diferenciação (Ribeiro, 2017).

Representam cerca de 7% a 24% das neoplasias caninas e são classificados consoante a sua localização anatômica. Citologicamente, são classificados como um tumor de células redondas, tal como outras neoplasias (histiocitomas, mastocitomas ou plasmocitomas). A sua classificação é facilitada pela presença, ou não, de grânulos citoplasmáticos (Bhang *et al.*, 2006).

Os linfomas cutâneos representam 3-8% das neoplasias cutâneas caninas, acometem mais animais idosos e de raças como Bulldog Inglês, Golden Retriever, Cocker Spaniel e Boxer. Podem ser classificados como não-epiteliotrópicos, quando se originam das células B, e em epiteliotrópicos, quando se originam das células T. Os linfomas mais frequentemente diagnosticados na espécie canina são precisamente os epiteliotrópicos. Os seus sinais clínicos são muito variáveis e podem mimetizar qualquer lesão cutânea. Normalmente, as manifestações são pruriginosas e, mais frequentemente, apresentam-se como nódulos, placas, úlceras e eritema na cabeça, tronco e extremidades (Bhang *et al.*, 2006).

O seu diagnóstico é realizado através de citologia de amostras obtidas por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e/ou exames histopatológicos provenientes de biópsias. Pode-se utilizar técnicas de biologia molecular para a sua classificação imunofenotípica (Ribeiro, 2017).

17.8. Adenite Sebácea Canina

A adenite sebácea é uma afeção cutânea relativamente incomum, que afeta as glândulas sebáceas, destruindo-as. Esta destruição leva a que o sebo que reveste a pele e o pelo deixe de ser produzido, com conseqüente falta de retenção de humidade e desenvolvimento fibrótico em redor dos folículos pilosos. Conduz, assim, a enfraquecimento do pelo com conseqüente alopecia. Em junção, também a diminuição da atividade antimicrobiana facilita o desenvolvimento de infeções secundárias. Os sinais clínicos incluem alopecia em diferentes graus, descamação, eritema, hiperqueratose, seborreia e destruição folicular, em que os folículos pilosos surgem rodeados por uma bainha de detritos queratinosos. Esta última patologia constitui característica típica da adenite sebácea. O prurido é, igualmente um sinal presente, apresentando-se variável e piorando com a presença de infeções secundárias. Inicialmente, as lesões surgem na cabeça ou região cervical e orelhas, com posterior generalização. Também é frequente a queixa dos tutores de que os animais apresentam um odor anormal, devido às mudanças da camada lipídica epidérmica e à possível presença de infeções secundárias (Pye, 2021).

Raças como Akita Japonês, Poodle, Pastor Alemão, Samoyedo e Vizsla apresentam uma maior predisposição para o desenvolvimento desta condição (Pye, 2021).

O seu diagnóstico é histopatológico, sobre preparações de biópsia cutânea. As alterações histopatológicas variam consoante o grau de cronicidade (Pye, 2021).

17.9. Distúrbios de queratinização

A epiderme apresenta várias camadas sendo que a mais profunda – estrato basal – caracteriza-se pela renovação constante, através da divisão celular. A principal célula é o queratinócito que, à medida que perde a sua capacidade de proliferação, migra para a camada mais superficial – estrato córneo – onde passa a denominar-se por corneócitos. Os corneócitos libertam aí o seu conteúdo no espaço intercelular, formando a barreira intercelular (Alves, 2013).

Descamação é o termo utilizado para caracterizar-se o destacamento e acumulação de células do estrato córneo. A seborreia configura a manifestação clínica causada pela descamação excessiva, podendo originar crostas e acréscimo de oleosidade. O aumento da taxa de produção dos queratinócitos ocorre como mecanismo de defesa, perante uma agressão cutânea, tornando todas as camadas da epiderme mais espessas. Contudo, caso este aumento e descamação ocorra de forma anormal, o espessamento torna-se à inspeção direta (Alves, 2013).

Qualquer alteração na proliferação, diferenciação ou descamação leva a que ocorram sinais de seborreia, sendo várias as possíveis causas implicadas, tais como i) inflamação; ii) fatores endócrinos como desequilíbrios hormonais e hiperadrenocorticismo; iii) fatores nutricionais como deficiência em ácidos gordos; iv) fatores ambientais como a humidade do ambiente baixa, excesso de banhos; v) fatores congénitos como seborreia primária, adenite sebácea, síndrome do comedão do Schnauzer ou ictiose (Alves, 2013).

Enquanto afeção, a seborreia ocorre de forma crónica, causada por defeitos na queratinização, com excessiva formação de escamas, oleosidade no pelo e pele, e inflamação secundária (Alves, 2013).

A seborreia, enquanto processo lesional primário, apresentará predisposição genética, com carácter hereditário e acrescida prevalência nas raças West Highland White Terrier, Cocker Spaniel, Springer Spaniel Inglês, Basset Hound, Golden Retriever, Setter Irlandês e Pastor Alemão (Alves, 2013).

Na seborreia seca os pelos e a pele apresentam-se dessecados, com acumulação de escamas esbranquiçadas e não aderentes. Por sua vez, na seborreia oleosa os pelos e a pele apresentam-se oleosos. Por fim, a dermatite seborreica caracteriza-se por descamação e oleosidade (Alves, 2013).

Os sinais clínicos incluem principalmente descamação, formação de crostas, dessecação, oleosidade, pele gordurosa, eritema e alopecia. O prurido, apesar de variável, é frequente, principalmente à medida que o processo seborreico se agrava. As manifestações

associadas observam-se principalmente na face, regiões interdigitais, períneo e, por vezes, no tronco. Apresentam um início precoce, agravando-se com o passar do tempo (Alves, 2013).

As primeiras manifestações são otite hiperplásica ceruminosa, pele “opaca”, com muita descamação, oleosidade e odor desagradável, principalmente nas pregas cutâneas, cilindros foliculares, prurido, hiperqueratose digital e unhas secas e quebradiças. Animais que apresentem seborreia apresentam também uma maior predisposição para infecções bacterianas e sobrecrecimento de *Malassezia*, agravando bastante o quadro clínico (Alves, 2013).

17.10. Hiperadrenocorticismo

O hiperadrenocorticismo (HAC), também conhecido como síndrome de Cushing (Behrend & Kemppainen, 2001), é uma endocrinopatia causada por níveis séricos elevados e persistentes de cortisol. É uma condição relativamente comum em cães com mais de seis anos de idade, manifestando-se, em média, cerca dos 10 anos de idade (Guptill *et al.*, 1997).

A causa pode estar relacionada com as glândulas pituitária ou adrenal. Grande parte (85%) dos casos de hiperadrenocorticismo depende da hipófise (HDP). Nestes casos, existirá um tumor hipofisário que secreta corticotrofina (Adrenocorticotropic hormone – ACTH), estimulando a secreção de cortisol pela glândula adrenal. Os restantes casos de HAC serão causados por tumores adrenais (TAS) que secretam cortisol de forma autónoma (Behrend & Kemppainen, 2001).

Independentemente da forma de HAC, os sinais clínicos são comuns às duas formas (Behrend & Kemppainen, 2001). A primeira queixa mais comum é um quadro de poliúria/polidipsia e polifagia. A poliúria deve-se à interferência do cortisol na secreção e ação da hormona antidiurética. Por sua vez, a polidipsia é consequência da poliúria. A polifagia pode ser devida à ação dos glucocorticoides. Outro sinal, também muito frequentemente, é o abdómen pendular. Associado à atrofia muscular, poliúria e a polifagia levam à distensão da bexiga, que, juntamente com a retenção urinária e a hepatomegalia, pioram a condição do abdómen pendular. Por outro lado, a fraqueza muscular leva a atonia e incapacidade de esvaziar completamente a bexiga. Também se verificam alterações neuromusculares como fraqueza e atrofia muscular devidas aos efeitos metabólicos dos glucocorticoides. Outros sinais observados são os respiratórios como a respiração ofegante ou a taxa de respiração aumentada devido ao aumento da distribuição da gordura torácica (levando a uma diminuição do volume funcional torácico), intolerância ao exercício, com observação de fadiga extrema, após um esforço mínimo. Uma das complicações mais graves desta afeção é a tromboembolia pulmonar. Por fim, também estão presentes sinais dermatológicos como alopecia simétrica ou rarefação da pelagem, que progride para a generalização, exceto na cabeça e nos membros, atrofia da pele, comedões e piodermatite recorrente, hiperpigmentação focal ou difusa, equimoses ou formação de hematomas nos locais de venopunção, devido à fragilidade vascular. Cegueira, miotonia,

paralisia facial e desorientação ou ataxia são sinais menos frequentes, mas que também reportados (Guptill *et al.*, 1997).

Muitas doenças apresentam sinais clínicos semelhantes aos observados em cães com HAC e, como tal, deve-se proceder a vários rastreios de exclusão, para descartar outras possibilidades diagnósticas (Guptill *et al.*, 1997).

O diagnóstico é feito através de testes como a relação cortisol:creatinina na urina, o teste de supressão com baixa dose de dexametasona, o teste de estimulação com corticotrofina e o teste de supressão com dexametasona/estimulação com corticotrofina, combinados. Para distinguir entre PDH e AT utilizam-se testes de diferenciação, que incluem a supressão com dexametasona em doses altas e a medição da corticotrofina endógena. Para além destes testes, pode também recorrer-se a técnicas de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, para complemento diagnóstico (Behrend & Kemppainen, 2001).

O diagnóstico da forma presente é importante na decisão de qual terapia usar, assim como em termos de prognóstico. O tratamento depende da forma presente. Caso seja um TA, pode-se realizar uma adrenalectomia, enquanto para HDP a hipofisectomia será o tratamento mais indicado, pese embora o risco inerente ao procedimento. O prognóstico, em cães com PDH é melhor do que naqueles que apresentam AT (Behrend, 2015).

17.11. Calcinosis Cutis

Calcificação é descrita como sendo a precipitação/deposição de sais de cálcio, insolúveis, nos tecidos. Nas calcificações anormais podem estar envolvidas a hidroxiapatita, o colagénio e a elastina (Scott, 1979).

A calcificação dos tecidos pode ocorrer numa grande variedade de doenças. Para além disso, várias são as causas que podem levar a calcinose cutânea, como a lesões tecidulares locais, elevação do pH tecidular, excesso de secreção de paratormona, presença de certos agentes indutores, concentração de vitamina D, conversão do colagénio em elastina, como resultado da acidose, ou algum outro efeito químico associado a uremia. Também alterações na tensão de oxigénio, elevação de iões cálcio e/ou fosfato séricos, acumulação local de iões de cálcio pelas células do tecido conjuntivo, ou mucopolissacarídeos, presença de certas enzimas como a fosfatase alcalina, estado da matriz óssea orgânica, sensibilização calcifilática, bem como fatores de base hereditária, podem influenciar calcificação tecidular (Scott, 1979).

A calcinose cutânea distrófica afeta geralmente a pele, sendo pouco frequente encontrar-se em órgãos internos. Pode apresentar-se como vários depósitos cutâneos e/ou subcutâneos – calcinose *universalis* – ou como poucos depósitos – calcinose circunscrita. As lesões podem ser nodulares, placas e tumores, que podem ulcerar e drenar (Scott, 1979).

A calcinose cutânea generalizada é de natureza distrófica, uma vez que, nesses casos, os níveis de cálcio e fósforo no sangue encontram-se normais. Apenas relatada em cães, costuma estar associada com o hiperadrenocorticismismo e ao uso prolongado de glucocorticoides sistêmicos. As lesões consistem em pápulas, nódulos e placas firmes, frequentemente ulceradas, de cor branco-amarelada e com presença de infecções secundárias, sendo mais comum ocorrerem na região dorsal. Os sais de cálcio depositam-se ao longo das fibras de colagénio e elastina, na derme, e são envolvidos por uma reação de corpo estranho. A calcinose cutânea ocorre em até 40% dos casos de hiperadrenocorticismismo canino (Scott, 1979).

17.12. Vasculite cutânea

Vasculite significa inflamação dos vasos sanguíneos. Não corresponde a uma doença, mas sim a uma reação que leva à interrupção do fluxo sanguíneo e, conseqüente, à oxigenação dos tecidos (Morris, 2004).

A vasculite cutânea é causada por uma reação imunomediada da pele, dirigida contra os vasos sanguíneos. A sua fisiopatologia não é totalmente conhecida, mas tratar-se-á, provavelmente, de uma condição complexa, envolvendo vários mecanismos que, em conjunto, induzem alterações inflamatórias necrosantes nas paredes dos vasos sanguíneos. Vários são os fatores que podem estar associados, como medicamentos, agentes infecciosos, reações adversas a alimentos e doenças imunomediadas (Innerá, 2013). É uma condição rara e não há evidência de predisposição (Morris, 2004). Aquela condição também pode ocorrer após vacinação. Apesar das vacinas polivalentes terem estado implicadas em alguns dos casos já relatados, a vacinação contra a raiva será a principal causa (Kim *et al.*, 2011, citados por Silva, 2018).

No cão, as vasculites cutâneas são classificadas consoante a natureza do infiltrado celular, visível histologicamente em alterações leucocitoclásticas ou não leucocitoclásticas, subdividindo-se ambas em neutrofílicas, eosinofílicas e linfocíticas, dependendo do infiltrado inflamatório predominante (Innerá, 2013).

Os sinais clínicos dependem da extensão da destruição celular, podendo apresentar-se de forma cutânea ou sistémica. A vasculite pode levar à formação de edema, hemorragia e púrpura, necrose cutânea e úlceras crateriformes. Os animais afetados por esta condição apresentam dor, variando de leve a grave. Para além das lesões provenientes da vasculite, estas predispõem ao desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias. Febre, depressão e anorexia são também comuns nos processos que envolvem vasculite. O seu diagnóstico é baseado na história pregressa e nos sinais clínicos, em conjugação com os resultados da avaliação histopatológica (Innerá, 2013).

17.13. Hiperestrogenismo

O hiperestrogenismo é uma condição endócrina relativamente rara em animais de companhia e caracteriza-se pelo aumento dos níveis séricos de estrogénios. É geralmente causada por ovários quísticos e, menos frequentemente, por tumores. Apesar de não apresentar prurido, apresenta alopecia bilateral simétrica que se inicia no períneo, zona inguinal e tronco frequentemente com comedões a nível ventral e perineal e leva também a alterações no ciclo estral. Suspeita-se de diagnóstico de hiperestrogenismo aquando da coexistência de sinais cutâneos e alterações do ciclo estral. O tratamento passa pela OVH (López, 2003).

18. Diagnóstico

O diagnóstico da doença não é fácil porque, apesar de algumas características como o prurido serem bastante úteis para o efeito, nenhum dos seus sinais são patognomónicos (DeBoer & Hillier, 2001a; Favrot *et al.*, 2010). O diagnóstico realiza-se através, não só de uma anamnese detalhada, onde é necessário obter o histórico do animal, como de um exame físico onde se identifica a existência de prurido e a localização anatómica das lesões. O recurso a exames complementares, para exclusão de outras dermatopatias causadoras de prurido é, também, frequentemente necessário (Scott & Miller, 2001; Silva, 2021). Os testes *in vitro* apresentam baixa especificidade e, por isso, não são verdadeiramente úteis no diagnóstico de atopia (Lucas *et al.*, 2007).

Após a exclusão de todas as condições de pele, que se possam assemelhar à DAC, deve-se proceder à realização dos testes intradérmicos (TID) e aos testes sorológicos para identificação de IgE alérgico-específicas circulantes, para se determinar quais as espécies alérgicas implicadas, e relativamente às quais deve ser evitado o contacto ou devem ser seleccionadas para incorporação nos extratos para imunoterapia (também designada de hipossensibilização). Estes testes não são realizados no início do diagnóstico, quando ainda não se excluíram os outros possíveis diagnósticos diferenciais (DeBoer & Hillier, 2001a) pois uma reação positiva apenas indica que o animal tem IgE com especificidade para os respetivos antígenos, ou seja, que se encontra sensibilizado. Não permite concluir pela alergia a essas espécies. Para além disso, tanto nos testes intradérmicos, como naqueles *in vitro* podem ocorrer reações falso-negativas e falso-positivas (Zur *et al.*, 2002; Hensel *et al.*, 2015).

O recurso a qualquer teste de diagnóstico, de forma isolada, pode conduzir a resultados incorretos e, por essa razão, é aconselhado a não se usar um único teste como meio de diagnóstico, mas sim uma combinação deles (Hensel *et al.*, 2015).

Ao longo dos anos, vários critérios têm surgido para melhorar este diagnóstico. Em 1980, após uma revisão da fisiopatologia, sinais clínicos, diagnóstico, diagnósticos diferenciais e testes intradérmicos ou sorológicos, foi publicado um artigo que apontava as semelhanças entre a dermatite atópica canina e humana, e essa analogia levou a que se transpusessem os critérios

de diagnóstico da dermatite atópica humana para a canina, surgindo, assim, os critérios de Willemse (Olivry, 2010). Contudo, estes nunca seriam avaliados quanto à sua sensibilidade, especificidade e precisão (DeBoer & Hillier, 2001a).

Já em 1998, Prélaud e colaboradores propoeriam uma lista de sintomas (Prélaud *et al.*, 1998) (Tabela 35). Para um cão ser considerado atópico era necessário que apresentasse, no mínimo, três características principais e três secundárias. Contudo, apesar de estes critérios serem úteis para determinar se os sinais de um animal são consistentes com DA, não se podem considerar suficientemente confiáveis, com a combinação dos três critérios principais a revelar apenas 80% de sensibilidade e especificidade para diagnóstico (Lucas *et al.*, 2007). Com 80% de precisão, diagnóstica, um em cada cinco cães seria erradamente diagnosticado. Cães com outras doenças pruriginosas, não atópicas, como alergia alimentar ou sarna, podem satisfazer estes critérios (DeBoer & Hillier, 2001a).

Tabela 35 - Características Maiores e Menores no Paciente Atópica, segundo Prélaud, 1998. (Adaptado de Lucas *et al.*, 2007)

Características Maiores	Eritema bilateral interdigital dos membros torácicos
	Surgimento do quadro entre os 6 meses e os 3 anos de idade
	Eritema da face interna da orelha ou perilabial
	Eritema perianal
	Dermatites recorrentes por mais de 2 anos
	Grande resposta aos corticosteroides
Características menores	Histórico familiar de dermatopatia alérgica
	Piora ao contactar com vegetais
	Rinite
	Crises de urticária ou angioedema
	Lambadura de extremidades
	Hiperidrose
	Liquenificação da prega tibio-társica ou da região cranial do tarso

Em 2010, Favrot e colaboradores, ao caracterizarem os sinais clínicos apresentados por cães com DA, na tentativa de identificar as características que poderiam ser diferentes na FIAD da NFIAD, desenvolveram um conjunto de critérios para diagnóstico daquela condição, que ficaram conhecidos como os critérios de Favrot (Favrot *et al.*, 2010) e que se encontram apresentados na Tabela 36. Estes podem, assim, ser utilizados na clínica, como auxílio no diagnóstico da doença, mas é importante lembrar que não apresentam sensibilidade ou especificidade absolutas, uma vez que 20% dos casos podem ser igualmente diagnosticados erradamente. Em todo o caso, animais que os satisfaçam serão classificados como apresentando DA, clássica, enquanto aqueles que não satisfaçam, serão classificados como expressando DA atípica (Olivry *et al.*, 2010).

Tabela 36 - Critérios de Favrot para Diagnóstico de DAc (Adaptado de Favrot et al., 2010)

Grupo de Critérios 1	Grupo de Critérios 2
1. Início dos sinais antes dos 3 anos	1. Início dos sinais antes dos 3 anos
2. Animais que vivem maioritariamente no interior	2. Animais que vivem maioritariamente no interior
3. Prurido responsivo a glucocorticoides	3. Inicialmente apresenta prurido sem lesões
4. Infecções fúngicas crónicas/recorrentes	4. Membros anteriores afetados
5. Membros anteriores afetados	5. Pavilhões auriculares afetados
6. Pavilhões auriculares afetados	6. Margem das orelhas não afetadas
7. Margem das orelhas não afetadas	7. Área dorsolombar não afetada
8. Área dorsolombar não afetada	

19. Diagnóstico de DAc

Após a exclusão de todos os diagnósticos diferenciais e a implementação de medidas de controlo dirigidas a outras causas possíveis, se o prurido persistir deve-se considerar o diagnóstico clínico de DAc (Hensel *et al.*, 2015). Seguidamente, o diagnóstico prosseguirá no sentido de identificar as fontes alergénicas implicadas, através dos testes intradérmicos (TID) e da determinação sorológica das IgE alergénio-específicas. A interpretação integrada, em termos ambientais, clínicos e de resultados dos exames complementares será, então, o passo seguinte, visando as indicações terapêuticas mais adequadas a cada caso (DeBoer & Hillier, 2001a). Assim, os exames complementares não devem ser utilizados como métodos de diagnóstico inicial, mas sim para confirmar o diagnóstico clínico, identificar os as espécies alergénicas implicadas no processo alérgico e, permitindo a posterior formulação de uma imunoterapia alergénio-específica (ITAE) (Foster *et al.*, 2003).

19.1. Testes intradérmicos (TID)

Os testes intradérmicos avaliam, de forma indireta, a reatividade dos mastócitos cutâneos aos alergénios, devido à presença de IgE a eles ligados (Hensel *et al.*, 2015).

Para a realização dos TID, efetua-se prévia tricotomia da face lateral do tórax e uma correta limpeza da zona, inoculando-se, de seguida, por via intradérmica, um volume padrão dos diferentes extratos alergénicos, igualmente padronizados. Os locais de cada inoculação são previamente marcados com caneta de feltro impermeável, a uma distância mínima de 2 cm entre si. O volume de cada extrato correntemente administrado é de 0,05 a 0,1 mL, e o resultado é avaliado após 15-20 minutos da administração (Hensel *et al.*, 2015). As injeções intradérmicas são realizadas com seringas de 1,0 mL e agulhas de calibre 26-27G (0,5-0,75 mm). A utilização de agulhas rombas ou de maior calibre poderá originar hemorragia a nível local, dificultando a interpretação dos resultados (Hillier & DeBoer, 2001).

Após a administração dos extratos verifica-se uma ligeira elevação dérmica, bem definida, de cor mais clara (esbranquiçada) que significa uma correta administração (Figura 18). Se for injetado demasiado profundamente, ou seja, subcutaneamente, essa elevação não se observará, originando resultados falso-negativos. Para além dos extratos alergénicos, também se inoculam os controlos negativo e positivo, de forma a determinar, quer a própria reatividade cutânea, quer um nível elevado de resposta (positiva), permitindo o estabelecimento da classificação das reações aos alergénios. A reação obtida em cada local de inoculação é comparada com os controlos. Um resultado será considerado positivo quando o diâmetro da pápula obtida for maior que metade da diferença entre a do controlo positivo e a do negativo. Por convenção, as reações podem graduar-se de “0” a “4”, em que “0” corresponde à reação do controlo negativo e “4” à do controlo positivo. Não havendo necessariamente uma correspondência entre a pontuação de “0” a “4” e a dimensão das pápulas obtidas, considera-se uma pontuação igual ou superior a “2” como um resultado inequivocamente positivo (Hillier & DeBoer, 2001; Hensel *et al.*, 2015).

O controlo positivo utilizado nos TID é constituído por uma solução de fosfato de histamina a 0,001%, enquanto o controlo negativo apresentará uma composição igual ao solvente dos extratos, geralmente uma solução salina tamponada, estéril, por vezes fenolada, na medida da sua inclusão no solvente (Hillier & DeBoer, 2001; Hensel *et al.*, 2015).

Uma reação positiva nestes testes não é garantidamente indicativa de alergia, podendo apenas significar que o animal se encontra sensibilizado a alergénios daquela espécie (Hillier & DeBoer, 2001).

Para a realização dos TID é necessário sedar o animal, para uma maior facilidade dos procedimentos e minimização do desconforto induzido ao animal. Os sedativos que não afetam a reatividade cutânea e, por isso, utilizáveis para este fim, são o cloridrato de xilazina, a medetomidina, o halotano, o isoflurano, a tiletamina, o zolazepam e o metoxiflurano, sendo que, mais frequentemente, se recorre à medetomidina, pela facilidade de administração, segurança relativa e disponibilidade de antídoto, permitindo reverter rapidamente os efeitos. Por outro lado, fármacos como propofol, acepromazina, diazepam, quetamina e oximofina são contraindicados (Hillier & DeBoer, 2001).

Os TID não devem ser realizados, em áreas da pele apresentando inflamação ou outras lesões (Marques, 2015).



Figura 18 - Testes Intradérmicos em paciente sedado (Imagem original)

19.1.1. Fatores que afetam a eficácia dos TID

Vários são os fatores que podem influenciar os resultados dos testes intradérmicos. A concentração alergénica dos extratos, a estação do ano e a idade do animal são fatores que podem dar origem a falsos positivos ou falsos negativos. A sensibilidade da pele aumenta após a estação do pólnica e diminui até à estação seguinte, pelo que, por essa razão, o momento ideal para fazer os testes em animais com doença sazonal é depois de dois meses da época em que apresentam os sintomas, ou no final dessa mesma época. Contudo, se o animal apresentar doença não sazonal, poderá ser testado em qualquer estação do ano. Estudos levados a cabo em animais submetidos a indução de sensibilização demonstraram que a variabilidade sazonal pode ter uma maior e mais rápida influência sobre os níveis séricos de IgE, comparativamente com a sensibilidade da pele nos TID (Hillier & DeBoer, 2001).

Para além da estação do ano, a idade do animal também pode levar a falsos negativos, uma vez que animais muitos jovens poderão ainda estar a desenvolver toda a sua gama de sensibilização a alergénios, uma vez que os mecanismos envolvidos na formação das pápulas não estão totalmente funcionais até atingirem uma certa idade (Hillier & DeBoer, 2001).

Por fim, existem outros fatores que também podem levar a falsos positivos ou negativos. Os resultados falso-positivos apresentam-se como pápulas típicas de uma reação mediada por IgE, sem serem IgE-mediados. Alguns fatores que poderão estar na origem serão a contaminação dos extratos com outros alergénios, uma concentração inadequada e uma técnica errada. Já, relativamente aos falsos negativos, técnica inadequada, baixa concentração dos alergénios, interferência de medicamentos, testes realizados muito tempo após a época com mais sintomas e seleção incorreta de alergénios, em relação à localização geográfica, mau manuseio dos alergénios e fatores intrínsecos (do próprio animal), como o *stress* poderão encontrar-se implicados. Caso não se observe reação ao controlo positivo, deve-se suspeitar de interferência medicamentosa ou défice da reatividade cutânea do paciente (Hillier & DeBoer, 2001; Hensel *et al.*, 2015). A ocorrência de dermatite do tipo atópico poderá constituir outro fator de diagnóstico incorreto. Na dermatite do tipo atópico a apresentação clínica é idêntica à DA,

mas não é possível identificar a implicação de IgE específicas. Por fim, a existência de reações cruzadas entre alergénios como ácaros do pó doméstico e de armazenamento, ou entre diferentes pólenes, também tem sido reportada (Hensel *et al.*, 2015).

19.1.2. Reações adversas

Apesar de bastante raras, as reações adversas podem ser fatais e, como tal, devem ser tratadas como emergências. Algumas das reações reportadas são o prurido e a inflamação no local de administração dos extratos, a urticária local ou generalizada e, mais raramente, o choque anafilático, com o colapso. A inflamação local pode ser tratada com glucocorticoides orais, tópicos ou de curta duração, a urticária deverá ser tratada com anti-histamínicos e glucocorticoides sistémicos, e as situações de anafilaxia, com adrenalina (Hillier & DeBoer, 2001).

19.2. Testes sorológicos de doseamento de IgE alergénio-específicas (TS)

Os testes sorológicos de doseamento das IgE alergénio-específicas são realizados a partir do soro ou plasma, identificando aqueles anticorpos em circulação, através do método ELISA (Martins, 2020). São feitos ensaios laboratoriais para detetar IgE específicas em painel incluindo diferentes espécies de ácaros do pó doméstico, fungos e pólenes de gramíneas, ervas e árvores, consideradas mais relevantes para o animal (Hensel *et al.*, 2015). Os anticorpos que não reagem neste teste são removidos por lavagem e os que se ligam aos antigénios são detetados por um sistema de deteção específico para a IgE da espécie em causa, sendo a sua quantidade medida por método radiométrico, colorimétrico ou fluorométrico (DeBoer & Hillier, 2001b). As IgE ligadas aos alergénios são identificadas por marcação com anticorpos monoclonais, policlonais ou ao recetor de alta afinidade para a IgE (FcεR1α – molécula que existe na superfície dos mastócitos e basófilos, à qual as IgE se fixam). Os anticorpos monoclonais são mais sensíveis e específicos que os policlonais e, por essa razão são mais utilizados (Hensel *et al.*, 2015). Alguns autores defendem que a técnica que utiliza o recetor de alta afinidade para a IgE é a mais fiável, porque esse recetor apresenta uma alta afinidade e conseqüente ligação às IgE, ao contrário dos anticorpos (policlonais e monoclonais) que apresentam alguma afinidade também para as IgG, aumentando a probabilidade de falsos positivos. Após a adição do reagente revelador (FcεR1α) das IgE fixadas aos alergénios nas placas de ELISA, e de um substrato gerador de cor, a presença de IgE é revelada, sendo a intensidade da cor produzida, proporcional à IgE existente. A intensidade de cor produzida é medida por espectrofotometria, mas a intensidade do sinal gerado não está relacionada com a gravidade da doença apresentada (Marques, 2015).

A confiabilidade dos testes sorológicos para a determinação se a condição presente é, efetivamente, DA_c, é ainda bastante controversa, uma vez que alguns autores acreditam que

altos níveis séricos de IgE podem dever-se, por exemplo, a uma infestação por ascarídeos e não à existência de IgE alérgico-específicas, associadas à DAC, podendo levar a resultados falso-positivos. Para além disso, alguns estudos demonstraram que os níveis séricos totais de IgE, em animais adultos com DAC, não são significativamente diferentes dos observados em animais saudáveis, sendo a genética, a vacinação e a presença de parasitas, fatores mais relevantes para a sua concentração (DeBoer & Hill, 1999).

Apesar disso, estes testes apresentarão algumas vantagens sobre os TID, uma vez que não é necessário sedar o animal, representando um menor risco para o paciente, são menos traumáticos, eventualmente mais convenientes e apresentarão menor risco de interferência de fármacos. Por outro lado, os testes sorológicos medem apenas a quantidade de IgE circulantes, sem considerarem outras vias imunológicas, sendo frequente a ocorrência de falsos positivos em animais não alérgicos (Hensel *et al.*, 2015). Deve também levar-se em conta que os testes sorológicos não possuirão especificidade e sensibilidade suficientes, uma vez que animais saudáveis podem apresentar resultados positivos e os doentes, resultados negativos. Os falsos negativos podem-se dever ao momento em que o teste foi realizado ser muito depois da época de polinização, seleção inadequada do painel de alérgenos ou interações com medicamentos como glucocorticoides ou anti-histamínicos, enquanto os falsos positivos poderão dever-se a reações cruzadas entre alérgenos ou a influência de fatores sazonais (DeBoer & Hillier, 2001b).

Relativamente ao diagnóstico de alergia alimentar, nem os TID nem as provas sorológicas são confiáveis para a sua identificação, uma vez que a sensibilidade e especificidade apresentadas são baixas. Assim, alergia alimentar e outras reações adversas a alimentos, sem mediação IgE, apresentariam resultados idênticos naquelas provas, tornando-as basicamente inúteis para diagnóstico. Por esse motivo, o diagnóstico de alergia alimentar, através das provas de exclusão, com alimentos comerciais de proteínas extensamente hidrolisadas, de nova fonte proteica ou monoproteicas, constituirão a via diagnóstica mais adequada (DeBoer & Hillier, 2001b; Hensel *et al.*, 2015).

Na Tabela 37 é feita uma comparação entre os TID e os TS.

Tabela 37 - Diferenças entre os TID e os TS (Adaptado de Miller *et al.*, 2013)

Características	TID	TS
Sensibilidade	70-90%	70-100%
Especificidade	>90%	0-90 (consoante o laboratório e os equipamentos)
Risco para o animal	Possível anafilaxia ou reação à sedação	Quase nula
Disponibilidade	Limitado a certas práticas	Excelente
Custo por antigénio testado	Barato	Caro
Sobrecarga clínica	Necessárias algumas pessoas	Quase nula
Tempo para obter resultados	Minutos	Dias a semanas
Rapidez e sensibilidade para obter a amostra	Horas e requer prática	Minutos e fácil

Resultados influenciados por glucocorticoides	Sim	Não
Resultados influenciados por anti-histamínicos	Sim	Não investigado

19.3. Medicamentos que interferem com os resultados dos testes

Medicamentos como glucocorticoides, anti-histamínicos, compostos progestacionais, agonistas β 2-adrenérgicos, antidepressivos tricíclicos e broncodilatadores podem inibir a liberação de histamina e levar a resultados falsos negativos. Estes medicamentos influenciam de forma diferente os diferentes testes. Por exemplo, é necessário que os glucocorticoides de curta duração sejam retirados 14 dias antes da realização dos testes intradérmicos, os de longa duração pelo menos 28 dias antes e os tópicos 14 dias. No caso dos testes sorológicos, medicamentos tópicos e os de curta duração não requerem um período mínimo de retirada, enquanto os de longa duração deverão ser sujeitos a um período de 28 dias. Já no caso dos anti-histamínicos, estes devem ser retirados sete dias antes dos TID, não sendo necessário para as provas sorológicas (Hensel *et al.*, 2015).

Medicamentos como quetoconazol, ácidos gordos essenciais, ciclosporina e oclacitinib podem interferir com os resultados dos TID, mas de forma menos acentuada. Os ácidos gordos essenciais não interferem com os resultados dos TID, mas podem suprimir a reatividade dos testes a alguns alergénios, quando usados por períodos prolongados. Alguns fármacos como quetamina, diazepam, acepromazina, oximorfona, propofol e morfina também não devem ser utilizados para sedação destinada a realização de TID (Hensel *et al.*, 2015; Marques, 2015).

20. Alergénios

Por definição, os alergénios são moléculas indutoras de sensibilização, geralmente com produção de IgE específicas. Em termos de diagnóstico, encontram-se nos extratos utilizados para os TID e nas vacinas imunoterapia alergénio-específica. A concentração é variável de acordo com a espécie em causa, de forma a promover a sensibilidade e a especificidade diagnósticas (Hillier & DeBoer, 2001; Hensel *et al.*, 2015).

Quando armazenados e manuseados cuidadosamente, os extratos alergénicos, na sua forma concentrada, têm uma vida útil de alguns meses, ao passo que, após diluição devem ser armazenados por um período máximo de 8 semanas a +4 °C. Estes últimos só devem ser retirados do frio pouco tempo antes da realização dos TID, para que atinjam previamente a temperatura ambiente (Hensel *et al.*, 2015).

Os alergénios potencialmente implicados na DAc estão presentes em bastantes espécies e a sua prevalência no ambiente depende de características geográficas e condições climatológicas (Subarevic *et al.*, 2014). A seleção apropriada de espécies alergénicas para os

testes é fundamental para obter resultados confiáveis e clinicamente úteis. A sua escolha varia consoante a prevalência em cada área geográfica, mas deve haver uma constante atualização dos possíveis novos alergénios ambientais, principalmente os pólenes sujeitos a uma grande variabilidade geográfica. De facto, algumas espécies que anteriormente não eram importantes, poderão apresentar-se emergentes e, por essa razão, devem ser incluídos no painel de testagem, enquanto outros que apresentem reações positivas cada vez mais raras deverão ser excluídos dos painéis de base (Hillier & DeBoer, 2001; Hensel *et al.*, 2015; Tommaso *et al.*, 2021).

Em Portugal, no inverno, ocorre uma predominância da taxa de Cupressaceae, Urticaceae e Betulaceae (*Alnus glutinosa*). Na primavera, e até início do verão, da taxa de Cupressaceae, *Platanus hispanica*, Poaceae, Parietaria/Urtica, *Olea europaea*, *Plantago* sp e Amaranthaceae, e, no norte e centro, de *Betula* sp. No verão, e até ao outono, da taxa de Amaranthaceae, Poaceae, *Parietaria* sp. e Asteraceae. A incidência dos pólenes de *Artemisia* sp. e de *Ambrosia* é muito baixa em Portugal, ao contrário do que ocorre na generalidade da Europa. Esta predominância também se verifica nas ilhas, com exceção para o género *Olea*, que é raro. A sua incidência varia consoante a região do país (Caeiro *et al.*, 2023).

Outros fatores também contribuem bastante para os níveis séricos de IgE alergénio-específica, como a estação do ano, uma vez que existem diferenças sazonais na polinização e consequente exposição, sendo que amostras sorológicas colhidas no inverno e na primavera apresentam geralmente mais reações positivas (Bjelland *et al.*, 2014). Algumas raças apresentam-se mais predispostas que outras como o Boxer, por exemplo, que apresenta frequentemente mais resultados positivos que outras raças, os Dálmatas, que apresentam um número significativamente maior de reações positivas a alergénios mais sazonais (ex.: gramíneas) do que a ácaros do pó doméstico (Tarpataki *et al.*, 2006; Bjelland *et al.*, 2014). A época do nascimento também influi, uma vez que cães nascidos no início da época de polinização das espécies às quais se encontram sensibilizados e são alérgicos, sofrem mais frequentemente de DA, sugerindo-se que possam ser mais suscetíveis à sensibilização primária durante os primeiros quatro meses de vida (Tarpataki *et al.*, 2006).

Os painéis de alergénios devem incluir um grupo de pólenes de árvores, de gramíneas, de ervas daninhas, de ácaros do pó e de armazenamento, de insetos, de esporos fúngicos e de epiderme de diferentes espécies (Hillier & DeBoer, 2001; Bjelland *et al.*, 2014).

Existe uma fraca correlação entre TS e TID, uma vez que se trata de métodos diferentes e que determinam IgE em diferentes apresentações (Pereira *et al.*, 2015). Os TS medem a IgE específica circulante, sem ter em consideração outros aspetos relacionados com a fisiopatologia da hipersensibilidade, enquanto os TID são uma medida indireta da reatividade dos mastócitos cutâneos, devido à presença de IgE específicas a eles fixadas (Tommaso *et al.*, 2021). A prevalência de positividade nos TS é igual ou superior à dos resultados positivos nos TID (Foster *et al.*, 2003).

Em Portugal, um estudo realizado em cães atópicos da área metropolitana de Lisboa revelou que os ácaros do pó doméstico constituem o grupo de espécies alergénicas com maior taxa de sensibilização, seguido do grupo dos pólenes (Lourenço-Martins *et al.*, 2010).

Na Figura 19 encontram-se alguns dos alergénios utilizados na clínica de pequenos animais.



Figura 19 - Alergénios para Testes Intradérmicos (Imagem original)

20.1. Ácaros do pó doméstico e de armazenamento

As espécies alergénicas com maior relevância na Europa, em termos de sensibilização implicada na DAC pertencem aos designados ácaros do pó doméstico e de armazenamento, com a maior taxa de resultados positivos nos testes alergológicos (Tommaso *et al.*, 2021). Aqueles, pertencem à família *Arachnidae* e vivem nos resíduos epidérmicos humanos, animais, de leveduras e restos de alimentos domésticos (Subarevic *et al.*, 2014). Deste grupo, os mais predominantes são o *Acarus siro*, o *Dermatophagoides farinae* e o *Tyrophagus putrescentiae* (Bjelland *et al.*, 2014). Em climas temperados, a DAC está predominantemente associada às espécies do género *Dermatophagoides* (Tommaso *et al.*, 2021), principalmente *D. farinae* (Mueller *et al.*, 2000) e *D. pteronyssinus*, ácaros do pó doméstico com positividade relevante em vários países. Uma sequência de espécies alergénicas com mais reações positivas em cães, que tem sido reportada em vários estudos na Europa, EUA e Japão é *D. farinae*, epitélio humano e *D. pteronyssinus* (Tarpataki *et al.*, 2006).

Ocorre uma elevada positividade, tanto para o grupo de ácaros do pó doméstico, como para o de armazenamento. Esta elevada co-positividade entre estas espécies de ácaros pode

ser devida a reações cruzadas, ou seja, quando um indivíduo contacta e se sensibiliza a alergénios de uma espécie, as IgE específicas produzidas reconhecem igualmente moléculas alérgicas de espécies análogas, com as quais não contactou (Tommaso *et al.*, 2021)

Ácaros do género *Tyrophagus*, de armazenamento, encontrados em alimentos armazenados como farinha de grãos de cereais, feno, palha e em residências como parte do pó doméstico, são igualmente implicados em sensibilização com expressão alérgica (Foster *et al.*, 2003). Os animais que vivem nas cidades são mais sensíveis a ácaros do pó doméstico, pulgas e fungos, enquanto os que vivem em zonas rurais apresentam uma maior sensibilização a pólenes (Tarpataki *et al.*, 2006).

20.2. Fungos

Os fungos são formas de vida eucariotas, saprófitas primários, ubiqüitários, e, na maioria das vezes, fitopatogénicos. Os seus habitats preferenciais incluem ambientes húmidos e escuros, e também comensais, para humanos e animais. Quando ocorrem condições de suscetibilidade, como barreira cutânea ou mucosa prejudicada, ou imunocomprometimento, estes agentes podem tornar-se patogénicos, infetando, intoxicando ou induzindo sensibilização alérgica. Uma predisposição genética pode igualmente estar subjacente (Nunes *et al.*, 2008; Martins, 2022).

Em Portugal Continental, as regiões do Sul, Lisboa incluída, apresentam uma maior concentração de esporos fúngicos no ar atmosférico, comparativamente com as regiões do Porto e Coimbra. As concentrações dos esporos no ar atmosférico estão sujeitas a flutuações sazonais, sendo os meses de junho, julho, agosto e setembro aqueles em que, tipicamente, ocorre maior concentração fúngica. No entanto, em Portugal, e à semelhança de outros países europeus, o género predominante é o *Cladosporium* (Nunes *et al.*, 2008).

O papel dos fungos em cães atópicos é controverso, pois a sensibilização observada através dos testes sorológicos é inferior à positividade verificada nos TID. Os resultados dos TS não são considerados fiáveis para detetar hipersensibilidade a fungos e as taxas de positividade variam bastante (desde 0 a 44,8%). Esta percentagem também é influenciada por variações de temperatura e humidade, típicas de algumas estações ou localizações geográficas, as quais estarão na origem de variação na prevalência das formas fúngicas no ambiente (Tommaso *et al.*, 2021).

Os animais apresentam alguma positividade para fungos, incluindo para *Malassezia*. Apesar de esta ser comensal das mucosas, tem sido demonstrado que os seus antigénios podem desencadear uma resposta de hipersensibilidade em cães atópicos. A taxa de positividade para *Malassezia* tem mostrado grande variação (entre 0 e 60%) (Tommaso *et al.*, 2021).

Os fungos mais frequentemente associados a alergia pertencem aos géneros *Alternaria* e *Malassezia*, seguidos por *Aspergillus*. Os dermatófitos, geralmente associados a infeção,

podem igualmente causar sensibilização. Relativamente aos fungos, à semelhança do que sucede com os ácaros do pó doméstico, e os insetos, não se conhecem relatos de que os principais alergénios para cães e cavalos difiram substancialmente daqueles para o humano (Martins, 2022).

As principais espécies identificadas como sensibilizantes, dentro do género *Aspergillus*, são *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* e *A. terreus*. Segundo Martins (2022), estas espécies, reconhecidamente implicadas em infeções respiratórias, encontram-se também associadas a condições respiratórias de base alérgica, como asma, sinusite alérgica, que podem ser desencadeadas pela exposição a substâncias produzidas por este grupo de fungos e habitualmente veiculadas pelo ar, tanto em ambientes internos como externos.

No que respeita especificamente às espécies do género *Alternaria*, estas encontram-se frequentemente associadas a reação de hipersensibilidade do tipo I. Já o género *Malassezia*, pertencente a um grupo lipofílico de leveduras, encontra-se também associado ao desencadeamento de reações de hipersensibilidade em cães atópicos, apresentando uma taxa de positividade nos TID de até 60% (Martins, 2022).

20.3. Pólenes

A comparação da taxa de prevalência polínica entre países é difícil, devido à distribuição variável com a área geográfica e também porque aquela têm vindo a variar ao longo dos anos, em face das mudanças climáticas. Na sua escolha para os testes, deve-se ter em conta a distribuição geográfica, as características das plantas, as condições climáticas específicas e a estação do ano (Tommaso *et al.*, 2021).

20.3.1. Ervas daninhas

As ervas daninhas são plantas de desenvolvimento perenal, que crescem de forma selvagem e não apresentam qualquer importância agrícola ou decorativa, mas constituem um grupo alergénico muito importante. A sua polinização ocorre maioritariamente entre julho e novembro. Alguns pólenes de ervas daninhas, que têm revelado positividade um pouco por todo o mundo, são *Rumex acetosa*, *Chenopodium album*, *Plantago lanceolata*, *Malaleuca quinquenervia* (Mueller *et al.*, 2000), *Oxalis stricta* (Bjelland *et al.*, 2014), *Artemisia vulgaris*, *Taraxacum* sp e *Ambrosia artemisiifolia* (Tarpataki *et al.*, 2006). Outra erva daninha bastante difundida é a *Cynodon dactylon*, também com bastantes resultados positivos. Na Europa Oriental e Central, *Ambrósia artemisiifolia* é uma espécie igualmente bastante relevante (Subarevic *et al.*, 2014; Pereira *et al.*, 2015). *Rumex* sp. deve ser incluída no painel de espécies a testar, uma vez que, em vários países, tem sido descrita como uma das principais espécies alergénicas, e é provável que as mudanças climáticas tenham permitido a sua disseminação por todo o mundo

(Tommaso *et al.*, 2021). Uma vez mais, a informação atual não é passível de comparação entre países, devido às diferenças na distribuição geográfica dos pólenes.

A positividade nos testes alergológicos é, igualmente superior nos TS que nos TID, no que respeita aos pólenes, pelos motivos anteriormente aduzidos, não se podendo também afirmar com segurança qual o nível de sensibilidade e de especificidade entre estes métodos, para as diferentes espécies testadas (Tommaso *et al.*, 2021).

20.3.2. Árvores

O pólen das árvores constitui um fator alergénico importante, devendo ser testado, pelo menos como mistura de várias espécies, numa base de *screening*, levando em conta a respetiva época de polinização (Subarevic *et al.*, 2014).

20.3.3. Gramíneas

Alérgenos como o *Triticum aestivum* (trigo), *Anthoxanthum odoratum* (erva-doce), *Agropyron repens* (gramínea inglesa) e *Schinus spp.* (pimenta) apresentam uma grande expressão (Mueller *et al.*, 2000)

20.4. Insetos

São poucas as reações positivas a pulgas (Bjelland *et al.*, 2014), o que pode dever ao facto de os animais passarem por uma profilaxia parasitária regular, havendo uma baixa taxa de sensibilização aos seus alergénios, ou porque os antigénios de pulga, utilizados para as respetivas IgE específicas se degradarem na preparação metodológica, para além de poderem encontrar-se especialmente na saliva do inseto e a extração passar pelo esmagamento do organismo completo. Já as possíveis reações falso-negativas poderão dever-se à falta de sensibilidade dos testes (Tommaso *et al.*, 2021).

20.5. Epitélios

A descamação da pele humana tem uma grande representatividade nas reações positivas, bem como de outras espécies animais, especialmente mamíferas ou avícolas (Tarpataki *et al.*, 2006).

21. Tratamento

A DAc é uma doença crónica e, como tal, requer, frequentemente, abordagem terapêutica ao longo da vida. O objetivo primário do tratamento é fornecer alívio imediato e diminuição do prurido. Pelo facto de o prurido ser exacerbado por outros fatores é necessária uma abordagem multimodal, de forma a identificar e eliminar todos os fatores desencadeadores

de prurido (Outerbridge & Jordan, 2021). Existem três fatores principais, que devem ser considerados quando se realiza a abordagem terapêutica da DAc. São eles: i) o curso da afeição (se as lesões são agudas ou crônicas – a medicação dependerá do caráter agudo ou crônico); ii) se se verifica a presença de prurido e inflamação (a medicação escolhida dependerá da gravidade das lesões) e iii) a existência de infecções secundárias concomitantes (também fator importante de exacerbação, que deve ser objeto de tratamento) (Santoro, 2018). Assim, as opções terapêuticas para esta patologia passam pela evicção do contacto com os alérgenos desencadeadores, pela abordagem tópica e sistêmica com recurso a fármacos anti-inflamatórios e antipruriginosos, glucocorticoides, inibidores da calcineurina, antimicrobianos e imunoterapia específica (Lourenço-Martins, 2010). “Cada individuo é um individuo” e é necessário que o médico veterinário consiga identificar o estágio e a gravidade da doença, de forma a determinar qual a combinação de terapia tópica e sistêmica mais adequada, segura, eficaz e acessível para o tutor (Outerbridge & Jordan, 2021)

Quanto aos fármacos genericamente designados por antialérgicos podem classificar-se, fundamentalmente, em duas categorias: i) aqueles que evitam a desgranulação dos mastócitos (ex.: ciclosporina A) – inibidores da fase de reação alérgica tardia e ii) os que previnem os efeitos vasoativos e pruriginosos da histamina (ex.: anti-histamínicos) – inibidores da fase de reação alérgica imediata. Os fármacos com maior eficácia são os que inibem tanto a fase imediata como a tardia (Olivry & Sousa, 2001).

21.1. Tratamento tópico

A melhoria na higiene da pele e os cuidados com o pelo são fundamentais no tratamento de cães atópicos (Santoro, 2018). Para a terapia tópica estão disponíveis várias formulações diferentes como champôs, espumas, pulverizadores, toalhetes humedecidos, *spot-on*, cremes e pomadas. Estas variedades tópicos agem diretamente na pele afetada, reduzindo a necessidade de medicação sistêmica, agindo sobre a colonização bacteriana e fúngica superficial, reduzindo o efeito patogénico e promovendo a função da barreira epidérmica. Adicionalmente, podem fornecer agentes farmacológicos antipruriginosos e anti-inflamatórios, de forma a ajudar na reparação da barreira cutânea (Outerbridge & Jordan, 2021).

Recomendam-se banhos regulares, para remover alérgenos ambientais da superfície corporal do animal, como também o uso de champôs medicamentosos, para proporcionar alívio do prurido, hidratação da pele e promover a resolução de lesões secundárias, como crostas e a acumulação de exsudado rico em mediadores inflamatórios. Recomendam-se banhos bissemanais com champôs medicamentosos, para tratamento de surtos agudos de DAc. Caso o animal se apresente com lesões extensas e graves podem-se administrar outros produtos tópicos em pulverização ou sob a forma de espumas ou em toalhetes humedecidos, entre os banhos. Aquando do controlo e remissão da doença, deve-se continuar o banho semanal com

um champô não irritante e água morna, nos casos de tratamento a longo prazo (Outerbridge & Jordan, 2021).

A eliminação das espécies alergénicas implicadas deve ocorrer do ambiente onde o animal vive ou, pelo menos, tentar prevenir ao máximo o contacto com as substâncias reconhecidas como nocivas. Quando não é possível eliminar o contacto desses alergénios com o animal, deve-se evitar o seu contacto prolongado e proceder a banhos frequentes com champôs emolientes, assim como a limpeza frequente dos locais onde o animal passa mais tempo (ex.: camas), a limpeza frequente das casas, entre outros locais de permanência (Olivry & Sousa, 2001).

21.1.1. Terapia tópica antimicrobiana

Para além das infeções secundárias concomitantes, principalmente por agentes como o *S. pseudintermedius* e/ou *M. pachydermatis*, também não é incomum a colonização dos canais auditivos externos dos cães com DA, levando, frequentemente, a otites externas de desenvolvimento crónico. Deve-se, por isso, realizar avaliação citológica da pele e dos canais auditivos, de forma a identificar estas infeções (Outerbridge & Jordan, 2021).

A terapia tópica para infeções secundárias passa pelo recurso a agentes antimicrobianos como combinações de clorexidina e antifúngicos azólicos. A terapia antimicrobiana tópica é recomendada na manutenção a longo prazo, para prevenir ou reduzir a frequência de infeções cutâneas secundárias. Esta terapia antimicrobiana tópica pode ser adjuvada por medicação sistémica. Nesses casos, também são aconselhados banhos com formulações medicamentosas como champôs ou em solução contendo agentes antibacterianos como a clorexidina, lactato de etilo ou tricoclosano e/ou antifúngicos como o miconazol ou o cetoconazol. É importante frisar que alguns produtos antimicrobianos tópicos podem ser irritantes ou secantes, agravando a disfunção da barreira epidérmica. Por esta razão as formulações contendo peróxido de benzoílo não são recomendados sem que seja utilizado, em simultâneo, um hidratante tópico. Em lesões localizadas aconselham-se pomadas, cremes, géis ou toalhetas que contenham agentes antissépticos como a clorexidina, ou mesmo antibacterianos (ex.: mupirocina, ácido fusídico, clindamicina, entre outros) ou antifúngicos (ex.: miconazol, clotrimazol, cetoconazol ou terbinafina). Em casos de lesões generalizadas, infetadas, o recurso a antibacterianos e/ou antifúngicos é frequentemente realizado por via sistémica (Olivry *et al.*, 2010; Outerbridge & Jordan, 2021).

21.1.2. Terapia tópica para restaurar a integridade e a função da barreira epidérmica

A reparação da barreira epidérmica deficitária é geralmente feita com recurso a ácidos gordos essenciais, ceramidas e fitoesfingosinas (um precursor da ceramida) em administração “spot-on”, por pulverização e em champôs ou loções. Estes produtos conduzem à diminuição da absorção percutânea de irritantes, alergénios e agentes microbianos, prevenindo a sensibilização alérgica e a inflamação. São também recomendados na manutenção a longo prazo (Outerbridge & Jordan, 2021).

Os ácidos gordos tópicos e as pro-ceramidas têm sido bastante utilizados em terapias adjuvantes, no tratamento da DAc. Contudo, a sua eficácia não foi demonstrada em todos os estudos, sendo considerada leve a moderada. Os ácidos gordos essenciais, na forma de ómega-3 e/ou ómega-6 são utilizados como terapia adjuvante em peles alérgicas e secas, e são administrados como suplementos orais ou por meio de dietas enriquecidas com ácidos gordos essenciais, comercialmente disponíveis (Paixão *et al.*, 2022). Ultimamente, vem-se também recorrendo a produtos tópicos à base de óleos essenciais, com ação coadjuvante a vários níveis do efeito da barreira cutânea (Santoro, 2018).

21.1.3. Terapia tópica com agentes anti-pruriginosos e anti-inflamatórios

O uso de medicamentos tópicos anti-inflamatórios e/ou anti-pruriginosos é crucial no tratamento. Os fatores que se opõem à sua utilização são os custos elevados e potenciais efeitos colaterais. Os glucocorticoides de nova geração e os inibidores de calcineurina são ao medicamentos anti-inflamatórios tópicos mais eficazes no tratamento da DAc. (Santoro, 2018).

A aplicação tópica de agentes anti-inflamatórios é um desafio na medicina veterinária pois os animais removem os produtos ao lambar-se e assim aumentam o risco de absorção sistémica e toxicidade e também diminuem a eficácia terapêutica (Outerbridge & Jordan, 2021).

O uso de corticosteroides, especialmente os de pulverização, são apenas recomendados a curto prazo uma vez que o seu uso continuado, principalmente os de maior potência, pode levar a vários efeitos colaterais, como atrofia epidérmica, alopecia, quistos foliculares superficiais, comedões, estrias, calcinose cutânea, demodecose e mesmo piodermatite, devido à hipercortisolemia iatrogénica, mesmo por absorção percutânea (Outerbridge & Jordan, 2021). Contudo, estudos mostraram que o aceponato de hidrocortisona a 0,0584%, em pulverizador, um esteroide potente e com baixa taxa de absorção sistémica por via percutânea, para além de ser altamente eficaz e bem tolerado no maneio da doença aguda, também se mostrou seguro, eficaz e bem tolerado, quando administrado durante a remissão dos sinais clínicos, para prevenir novas exacerbações (Lourenço *et al.*, 2016).

Uma alternativa aos glucocorticoides tópicos é o tacrolimus, um inibidor tópico da calcineurina, com propriedades anti-inflamatórias semelhantes às da ciclosporina A. Apesar de dispendioso, é um fármaco bastante eficaz no tratamento de lesões localizadas e com efeitos colaterais mínimos. O tacrolimus encontra-se disponível em pomada, numa concentração de 0,1% e de 0,03%. A concentração de 0.1% é eficaz no manejo de DAc, quando administrada em pequenas áreas, BID, reduzindo-se, então, a dose e frequência, conforme necessário. Apresenta-se, no entanto, pouco útil no tratamento de crises agudas, face ao seu início de ação lento, apresentando relevante eficácia terapêutica após quatro a doze semanas de administração (Santoro, 2018; Outerbridge & Jordan, 2021).

21.2. Tratamento sistêmico anti-pruriginoso e anti-inflamatório

As principais limitações das terapias sistêmicas são os custos elevados dos medicamentos, os efeitos colaterais e a fase de atraso. Tendo em conta que a fase de atraso é bastante variável, alguns medicamentos mostram-se mais adequados nas crises agudas como os glucocorticoides e o Oclacitinib, enquanto outros são mais indicados na manutenção e/ou prevenção de crises como a imunoterapia específica para alérgenos e a ciclosporina (Santoro, 2018).

21.2.1. Glucocorticoides

Os glucocorticoides apresentam um início de ação rápido, sendo bastante úteis na ação terapêutica rápida da doença (Outerbridge & Jordan, 2021). Potentes e versáteis, podem ser usados tanto tópicos como sistemicamente. São muito eficazes na redução da inflamação e do prurido, uma vez que interferem com os mediadores pró-inflamatórios e pruriginosos, na redução da hipersensibilidade associada à inflamação e na migração e função das células inflamatórias (Santoro, 2018).

Os glucocorticoides poder-se-ão dividir em “antigos” e “novos”, com base na sua estrutura química. No grupo dos antigos incluem-se hidrocortisona, prednisolona, acetato de triancinolona, betametasona e dexametasona. Já no segundo grupo incluem-se os glucocorticoides tópicos do tipo diéster, como mometasona furoato, aceponato de hidrocortisona e prednicarbato, que apresentam menos efeitos colaterais sistêmicos, uma vez que são metabolizados no local em moléculas inativas. Os glucocorticoides “novos” como o acetato de triancinolona e o acetato de hidrocortisona causam melhorias no prurido, sem apresentarem efeitos adversos clinicamente significativos (Santoro, 2018).

Os glucocorticoides sistêmicos, como aqueles de administração oral, causam vários efeitos adversos como poliúria, polidipsia, polifagia, infeções do trato urinário e atrofia muscular (Santoro, 2018). Para além dos efeitos colaterais, também é comum ocorrerem recidivas dos sinais clínicos, após a sua descontinuação, levando, por vezes, ao seu uso contínuo e lesivo (Neto *et al.*, 2017)

Apesar de bastante eficazes e úteis no tratamento agudo da doença, para o manejo crônico existem outras alternativas mais seguras como a ciclosporina, o maleato de Oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) e o Lokivetmab (Cytoint®, Zoetis) (Outerbridge & Jordan, 2021).

21.2.2. Ciclosporina A (CsA)

Este fármaco inibe a proliferação de células de Langerhans, diminui a sobrevivência e a desgranulação dos mastócitos, induz a apoptose de eosinófilos e inibe a liberação de IL-3, IL-4, IL-5, IL-18 e TNF- α , uma vez que atua inibindo a calcineurina, um fator de transcrição de interleucinas. A inibição destes fatores de inflamação leva a vários efeitos imunomoduladores benéficos e à melhoria dos sinais clínicos e do prurido, sem comprometer significativamente a função imunitária do organismo (Neto *et al.*, 2017).

A CsA apresenta uma grande eficácia clínica em lesões localizadas da DAC moderada a grave e um início de ação moderado (cerca de 21 dias), boa absorção e ação dérmica (Santoro, 2018). Constitui uma terapia eficaz no manejo crônico e está disponível como microemulsão e em cápsulas (Outerbridge & Jordan, 2021).

A CsA é metabolizada pela enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4) a nível hepático. Alguns medicamentos, como antifúngicos azólicos que inibem o CYP3A4, ou como a ivermectina que compete com a P-glicoproteína, podem causar interações medicamentosas com a ciclosporina (Outerbridge & Jordan, 2021).

Possui início de ação ainda assim relativamente lento, apenas demonstrando melhorias na gravidade da DAC após quatro semanas de administração diária. Deve ser administrada SID na dose de 5 mg/kg. Após o início da remissão dos sinais, pode-se diminuir a frequência para dia sim, dia não, podendo chegar à frequência de 2x/semana (Outerbridge & Jordan, 2021).

Os efeitos colaterais são poucos e geralmente discretos, transitórios e não exigem o tratamento ou interrupção da terapia com CsA (Neto *et al.*, 2017). Os mais comuns são alterações gastrointestinais como vômitos e diarreia e, mais raramente, aumento ou proliferação gengival, infecções oportunistas fúngicas ou por micobactérias, papilomatose e hirsutismo (Outerbridge & Jordan, 2021). Por o seu uso não estar associado a efeitos colaterais graves e relevantes pode-se concluir que o uso de CsA é bastante seguro (Neto *et al.*, 2017)

É possível fazer-se a combinação de CsA com baixas doses de corticosteroides orais, até se atingir uma concentração sérica de ciclosporina capaz de sustentar os seus efeitos imunomoduladores, uma vez que os efeitos satisfatórios da CsA só são observados a partir dos 21 a 30 dias de uso contínuo. Outra razão para o seu uso combinado com os corticosteroides ser realizado com especial precaução, é que a metabolização da CsA é realizada pelo citocromo P-450 e os corticosteroides inibem a ação deste citocromo, diminuindo, por sua vez, a depuração da CsA (Neto *et al.*, 2017).

21.2.3. Maleato de Oclacitinib (Apoquel®, Zoetis)

O Oclacitinib é um inibidor de Janus Kinase 1 (JAK 1). A autofosforilação da JAK ocorre quando uma citocina se liga ao seu recetor específico e essa fosforilação leva à ativação das proteínas intermediárias de sinalização transdutora e ativação da transcrição (STAT). A sinalização JAK/STAT é fundamental para a sinalização das citocinas e transdução de sinais de muitas citocinas pró-inflamatórias, pró-alérgicas e pruriginosas como a IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31 (Santoro, 2018).

É um fármaco potente na inibição do prurido. O seu início de ação é rápido e apresenta poucos efeitos adversos. Do ponto de vista clínico, este composto é muito semelhante aos glucocorticoides, uma vez que ambos apresentam início de ação rápido (Santoro, 2018). É capaz de reduzir significativamente o prurido em sete dias, havendo melhorias evidentes logo nas primeiras 24 horas após a sua administração (Santoro, 2018). A dose recomendada é de 0,4-0,6 mg/kg, por via oral, a cada 12 h, por um período de 14 dias, diminuindo a dose a cada 24 horas, para um mínimo eficaz na manutenção a longo prazo. A dose inicial de indução não é recomendável a longo prazo, devido ao risco de possíveis efeitos adversos de supressão imunológica. Deve ser usado apenas em cães de idade superior a 12 meses (Outerbridge & Jordan, 2021).

Os únicos efeitos colaterais reportados na literatura são vômitos e diarreia, e, menos frequentemente, Demodecose e broncopneumonia, em cães com menos de 12 meses. Por raramente ocorrerem complicações aquando do seu uso, pode-se concluir que o Oclacitinib constitui uma boa alternativa, quando comparada com outros fármacos imunomoduladores, como os glucocorticoides e a ciclosporina (Santoro, 2018), tanto nas crises agudas como no maneio da doença crónica (Outerbridge & Jordan, 2021).

21.2.4. Lokivetmab (Cytopoint®, Zoetis)

O Lokivetmab é uma opção de tratamento que, nos últimos anos, tem ganho bastante notoriedade. Este consiste num anticorpo monoclonal, quase totalmente caninizado, contra a IL-31 canina (Tamamoto-Mochizuki & Olivry, 2019).

Apresenta uma semivida de 16 dias, persistindo em circulação por várias semanas (Outerbridge & Jordan, 2021).

Assim que o fármaco é administrado por via parenteral, reconhecendo a IL-31, à qual se liga, tornando-a indisponível para se fixar ao seu recetor celular, o que impede o desencadeamento da cascata pruriginosa. O facto de ser caninizado contribui para evitar o reconhecimento como estranho pelo sistema imunológico do cão, permitindo, prolongar a sua utilização (Santoro, 2018). Administrado mensalmente por via subcutânea, na dose de 2 mg/kg

proporciona uma terapia segura e eficaz nas crises agudas e no manejo crónico da doença, não sendo referenciados efeitos colaterais no respetivo folheto/bula (Outerbridge & Jordan, 2021). Ainda assim, mesmo em Portugal, alguns efeitos adversos foram relacionados com a administração de Lokivetmab (Pinto et al., 2022). Em todo o caso, ao contrário da dosificação americana (2 mg/kg), na Europa a dose recomendada é metade daquela.

21.2.5. Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são baratos e seguros (Santoro, 2018). Exercem os seus efeitos através do antagonismo dos recetores específicos de histamina, nomeadamente os recetores H1. O recetor H1 está principalmente associado aos efeitos de prurido, dor e aumento da permeabilidade vascular, induzidos pela histamina (DeBoer & Griffin, 2001).

O uso de anti-histamínicos no tratamento da DAc era sustentado pela hipótese de que a histamina libertada pelos mastócitos seria uma componente importante na resposta inflamatória cutânea. Contudo, a histamina não é o principal mediador do prurido nesta doença e este grupo de medicamentos não consegue remover a histamina dos seus recetores quando já estão ligados e como tal o sucesso da terapia com anti-histamínicos é bastante fraca (DeBoer & Griffin, 2001) (Santoro, 2018).

21.2.6. Ácidos gordos essenciais

Os ácidos gordos essenciais (*Essential Fatty Acids* – EFA) modulam a produção de prostaglandinas e leucotrienos, inibem a ativação celular e a secreção de citocinas, e, também, alteram a composição e função da barreira lipídica epidérmica (Olivry *et al.*, 2001b). A suplementação oral com EFA tem sido recomendada como uma terapia adjuvante na DAc e demonstrou normalizar os lípidos na pele dos animais afetados. É mais adequada no manejo da DAc crónica, uma vez que os seus benefícios só são evidentes após vários meses de administração (Outerbridge & Jordan, 2021).

21.3. Prevenir recorrências

21.3.1. Terapia Reativa e Terapia Proativa

Na última década, a abordagem tradicional de “terapia reativa” que visa tratar das lesões existentes agudas e/ou crónicas, tem sido complementada com uma “terapia proativa”. Esta terapia proativa surge após a remissão das lesões com o objetivo de prevenir a sua recorrência (Tamamoto-Mochizuki & Olivry, 2019).

Desta forma, durante a terapia reativa são usados fármacos em doses e frequências altas para atingir rapidamente a remissão dos sinais. Os fármacos mais utilizados são os

glucocorticoides orais, para um controlo rápido, seguido de uma redução da sua dose e substituição por outros fármacos com menos efeitos adversos como Lokivetmab ou o Oclacitinib (Figura 22) (Tamamoto-Mochizuki & Olivry, 2019).

Quando o animal já se encontra estabilizado pode-se avançar para a terapia proativa. Esta, tem como objetivo controlar a doença residual com medicamentos anti-inflamatórios numa dose baixa, de forma que a redução da inflamação cutânea residual persista mesmo após a terapia reativa, visando o aumento do intervalo entre recorrências. Objetiva-se, assim, o tratamento das áreas previamente afetadas, com recurso a glucocorticoides tópicos ou inibidores da calcineurina em dois dias consecutivos por semana, independentemente da existência ou não de lesões visíveis nessas áreas. A justificação para esta abordagem proativa é que a disfunção da barreira epidérmica, o infiltrado inflamatório na pele e as alterações imunológicas persistem mesmo que não sejam clinicamente perceptíveis. A terapia proativa prolonga o tempo até à recidiva e permite a redução dos custos do tratamento. Caso ocorra uma recaída, retorna-se ao método reativo (Figura 23) (Lourenço et al., 2016, Tamamoto-Mochizuki & Olivry, 2019).

A variação da frequência de medicação a longo prazo, necessária para manter a remissão clínica, deve adequar-se à gravidade da doença, ao ambiente e/ou diferentes respostas à terapia medicamentosa (Lourenço et al., 2016).

A melhor prevenção possível passa por evitar os alérgenos que desencadeiam a recorrência dos sinais (Olivry & Banovic, 2019).

Se a terapêutica não funcionar, e se se suspeitar de haver uma associação entre os alérgenos a as recorrências, deve-se considerar a imunoterapia específica para alérgenos (Olivry & Banovic, 2019).

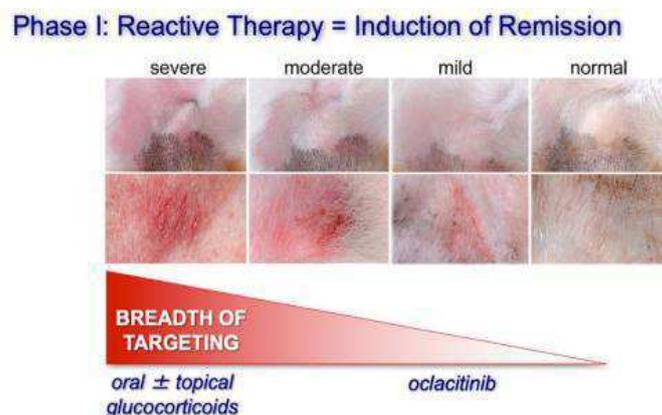


Figura 20 - Terapia reativa – indução da remissão dos sinais (Adaptado de Olivry & Banovic, 2019)

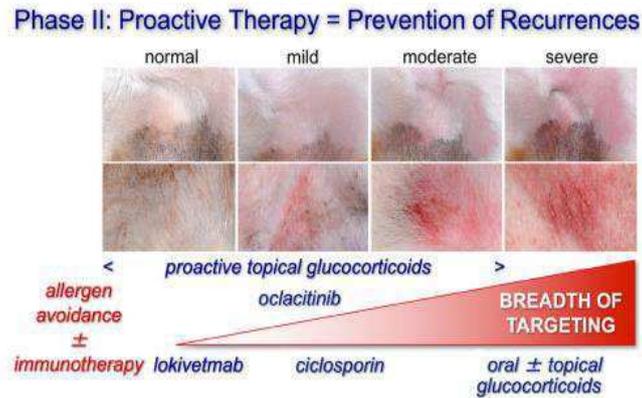


Figura 21 - Terapia proativa – Prevenção de recorrência dos sinais (Adaptado de Olivry & Banavic, 2019)

22. Imunoterapia Específica para Alergénios (ITE)

A imunoterapia específica para alérgenos é o único tratamento da DA em cães capaz de alterar os mecanismos desta doença (Mueller, 2018). Segundo Griffin, 2001, esta terapia consiste na administração gradual de doses crescentes de extratos alérgenos a um animal hipersensibilizado, visando a diminuição dos sintomas resultantes da exposição a esses alérgenos (Griffin, 2001). Depois da sua administração, inicia-se uma resposta imunológica que leva à ativação de células T reguladoras e citocinas imunossupressoras (Mueller, 2018).

A ITE está indicada em casos em que um animal tenha sido diagnosticado com DA, foram identificadas as espécies alérgicas implicadas, os possíveis efeitos colaterais sejam mínimos (Griffin, 2001).

A sua formulação é baseada nos resultados dos testes intradérmicos e nos testes sorológicos (Outerbridge & Jordan, 2021). Inicialmente, a via de administração era apenas a via subcutânea. Contudo, protocolos de imunoterapia por outras vias como a sublingual ou oral foram igualmente descritos e apresentaram o mesmo nível de eficácia (Mueller, 2018; Outerbridge & Jordan, 2021).

Recomenda-se que a ITE seja realizada por um período de, pelo menos, 12 meses, de forma a permitir avaliar o seu benefício (Outerbridge & Jordan, 2021).

Apesar de ser uma terapia demorada e um pouco dispendiosa, é a única capaz de reverter o curso do processo etiopatogénico, para além de oferecer uma esperança de remissão a longo prazo, com uma frequência de administração de manutenção baixa e uma grande taxa de segurança, com raras reações adversas que representem um risco de vida (Griffin, 2001).

22.1. Mecanismos de ação

Em humanos, alguns dos efeitos provocados pelos ITE são a diminuição do número e atividade de várias células inflamatórias como os mastócitos, basófilos e eosinófilos, diminuição das IgE, alteração da resposta imunológica do tipo I (associada à alergia) para uma resposta do tipo II (associada à imunidade contra agentes patogénicos), inibição da resposta alérgica, tanto na fase imediata como na tardia. Alguns destes achados são paralelamente observados na medicina veterinária (Griffin, 2001).

22.2. Seleção dos alérgenos

A seleção dos alérgenos é baseada, tanto nos resultados dos testes intradérmicos como dos testes sorológicos para IgE (Mueller, 2018).

Como os animais, geralmente, apresentam várias reações positivas, os alérgenos não devem ser escolhidos apenas com base nos resultados dos testes, mas também com base na história pregressa. Resultados positivos naqueles testes indicam sensibilização contra determinados alérgenos, com inerente produção de IgE e não necessariamente hipersensibilidade clínica, ou seja, alergia. No caso de um animal que apresente prurido perianual e uma reação positiva a alérgenos de prevalência sazonal, muito provavelmente o prurido não será somente devido a esses alérgenos sazonais. De igual forma, no caso de um animal que apresente sinais clínicos apenas na primavera ou verão e uma forte reação positiva aos ácaros do pó doméstico, é improvável que os sinais clínicos sejam devidos aos ácaros (Mueller, 2018).

Os extratos alérgenos podem-se apresentar precipitados com alumínio ou na forma aquosa. A sua quantidade deve ser definida de modo a poder estabelecer planos de administração otimizados, ou seja, repetíveis e confiáveis. A dose de extratos alérgenos a administrar é fundamental para o sucesso da ITE (Griffin, 2001).

Quanto ao tempo até à avaliação da eficácia da terapia, considera-se que se deve aguardar pela evolução sintomatológica até 12 meses do início da administração (Mueller, 2018).

22.3. Duração da terapia

Como “cada caso é um caso”, em termos de eficácia clínica e de tempo para se observar a esperada melhoria clínica, deve-se informar os tutores do animal que o tratamento pode ser necessário para toda a vida, embora seja igualmente possível ocorrer uma remissão completa dos sinais clínicos, após algum tempo de terapia (Griffin, 2001).

22.4. Eficácia da terapia

Atualmente, aponta-se para que cerca de 20% dos cães com DA apresentem uma resposta francamente positiva, com remissão completa dos sinais clínicos, permitindo a

interrupção de todas as outras terapias; 40 a 50% apresentam uma resposta satisfatória, com melhoria dos sinais clínicos e/ou diminuição da necessidade de outras terapias, e 30 a 40% mostram uma resposta insuficiente à ITE (Outerbridge & Jordan, 2021).

22.5. Fatores que influenciam a eficácia

A eficácia da ITE em cães com DA pode ser afetada por fatores como a idade no início da doença, a idade no início da ITE, a duração da doença, a gravidade dos sinais clínicos, a raça, a intensidade da reação nos TID, o número de respostas positivas nos TID e o tipo de alérgenos aos quais o paciente é hipersensível (Griffin, 2001).

22.6. Medicação adicional

Alguns pacientes submetidos a ITE podem necessitar de medicação antipruriginosa adicional, durante os primeiros meses. Medicamentos como ácidos gordos essenciais, anti-histamínicos, Lokivetmab e banhos com champôs apropriados podem ser utilizados sem interferirem na indução da tolerância. Outros, como glucocorticoides, ciclosporina e Oclacitinib devem ser evitados (Mueller, 2018).

22.7. Vias de administração

Geralmente, a ITE em cães é realizada através de sucessivas administrações por via subcutânea (Griffin, 2001). Contudo, outras vias também são possíveis como, por exemplo, a sublingual (Mueller, 2018). Atualmente, considerando as vantagens e desvantagens de cada tipo, não se pode assegurar que um protocolo é superior a outro (Outerbridge & Jordan, 2021).

22.7.1. Via subcutânea (Subcutaneous immunotherapy – SCIT)

Os alérgenos são administrados pela via subcutânea, durante o período de indução, em concentrações progressivamente crescentes, com algumas variações, de acordo com o protocolo. Assim que se atinge a dose de manutenção, mantém-se a dose administrada, com uma periodicidade de poucas semanas a uma vez por mês, ao longo de vários anos. No entanto, em função da resposta de cada paciente individual, a dose de alérgenos administrados e a frequência de administração deve sofrer o melhor ajuste (Mueller, 2018).

Se o animal apresentar aumento do prurido logo após a administração, com subsequente diminuição após alguns dias, a administração seguinte deverá conter uma dose inferior. Se o prurido melhorar após as administrações e aumentar novamente algum tempo antes da administração seguinte, o intervalo de tempo entre administrações deve ser encurtado (Mueller, 2018).

O tratamento por esta via apresenta uma boa resposta, levando a melhoria da condição clínica em aproximadamente dois terços dos cães, independentemente da idade, sexo, raça, tipo de alergénios, duração dos sinais clínicos e dose administrada (Mueller, 2018).

O número limitado de estudos que avaliaram a variante *Rush Immunotherapy* (RIT) e a imunoterapia sublingual (*Oral immunotherapy* – OIT) permitiu reportar taxas de sucesso semelhantes. No entanto, a maioria dos estudos incluiu um pequeno número de cães, sob a forma de estudos de caso e apenas alguns estudos foram randomizados e duplamente cegos. Assim, os resultados requerem, ainda, interpretação com alguma prudência. Mais estudos são necessários para determinar os fatores que otimizam os resultados do tratamento. Além disso, estudos de determinação da dose raramente foram realizados em cães e os seus resultados não foram conclusivos (Mueller, 2018).

22.7.2. Via oral ou sublingual

Nos animais aplica-se uma pequena quantidade do extrato entre os lábios e as gengivas, uma a duas vezes por dia. Esta via de administração apresenta uma taxa de sucesso razoável quando comparada com a via subcutânea. Também há relatos de casos que em que se regista melhoria clínica associada a esta via, após ensaio terapêutico sem sucesso, com recurso à via subcutânea (Mueller, 2018).

22.7.3. Via intralinfática

Em cães, constitui uma alternativa segura ao tratamento por via subcutânea ou sublingual. Realiza-se pela administração de uma baixa dose de alergénios (geralmente 0,1 mL), mensalmente, num linfonodo mandibular ou poplíteo. A maioria dos pacientes requer administrações sucessivas ao longo do tempo, para apresentar melhorias. Alguns cães melhoram com esta variante de terapia, após terem sido submetidos a terapia subcutânea sem expressão de melhoria clínica (Mueller, 2018). No entanto, já em 2019, Ralf Mueller afirmaria, com base em diferentes estudos reportados, que a via intralinfática não apresentava vantagens relativamente às outras, nomeadamente no que se refere consistência e duração do efeito terapêutico proporcionado (Mueller, 2019).

22.7.4. Imunoterapia Rush (Rush Immunotherapy – RIT)

Usada em casos de manifesta urgência, o período de indução de várias semanas é abreviado para um dia e as administrações injetadas são efetuadas a cada hora. Requer uma constante monitorização dos pacientes em ambiente hospitalar, em face dos possíveis efeitos adversos, potencialmente mais graves. Recomenda-se a administração de um anti-histamínico, uma a duas horas antes da administração dos alergénios. O principal efeito adverso é o aumento apreciável do prurido, embora as reações mais graves sejam raras (Mueller, 2018).

22.8. Reações adversas da imunoterapia

As reações adversas à ITE são bastante raras, podendo ser divididas em locais e sistêmicas (Griffin, 2001).

22.8.1. Reações adversas locais

As mais comuns são o edema e/ou eritema. Ocasionalmente pode ocorrer dor no local de inoculação e prurido, mais ou menos intenso e generalizado (Griffin, 2001).

22.8.2. Reações adversas sistêmicas

O efeito adverso mais comum é o aumento do prurido, logo após a administração. Reações adversas sistêmicas, mais expressivas, que têm sido relatadas, incluem depressão, ansiedade, sonolência, hiperatividade, diarreia, vômitos, urticária/angioedema e, raramente, colapso ou anafilaxia. A reação adversa mais comum é constituída pelo agravamento dos sinais clínicos e do prurido, os quais podem ocorrer imediatamente após uma administração injetável, ou até uma a duas horas depois, podendo persistir por horas ou dias (Griffin, 2001).

Para evitar algumas das reações adversas mais frequentes pode-se administrar um anti-histamínicos duas horas antes da injeção dos extratos alergênicos ou mesmo glucocorticoides (Mueller, 2018).

Na Tabela 38 estão apresentadas as vantagens e desvantagens associadas à ITAE.

Tabela 38 - Imunoterapia Específica para Alergênicos: Vantagens e Desvantagens (Adaptado de Griffin & Hillier, 2001)

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none">• Administrações do tratamento menos frequentes do que terapia sintomática• Menos mão de obra e tempo necessários• Nenhum risco de efeitos colaterais a longo prazo relatado• Efeitos colaterais a curto prazo de baixo risco• Alguns cães aceitam injeções mais facilmente do que medicamentos orais• Pode alterar permanentemente o curso da doença com possível cura• Muitas vezes mais rentável em cães de raças grandes• Tratamento preventivo e não reativo• Não são necessários testes de monitoramento	<ul style="list-style-type: none">• Seringas e agulhas são uma despesa para o proprietário• Medo do proprietário de dar injeções• Risco de anafilaxia• Disponível apenas em frascos de vidro, risco de partir e custos acarretados• Alguns cães não toleram injeções• Educar o proprietário e fornecer o suporte necessário• Inicialmente mais caro e com risco de a despesa não ter benefício

Após a análise de vários estudos levados a cabo nos últimos anos sobre a doença e as opções terapêuticas disponíveis, o Grupo de Trabalho Internacional dedicado ao estudo da Dermatite Atópica Canina (*International Task-force on Canine Atopic Dermatitis – ITFCAD*) elaborou um conjunto de recomendações para o tratamento, tanto das crises agudas como das crónicas, que serve de base para o tratamento de qualquer caso. Resumem-se, de seguida, essas recomendações (Olivry *et al.*, 2010):

1. Tratamento das crises agudas de DAc
 - a. Identificação e evicção dos fatores que desencadeiam as crises:
 - i. Identificação e eliminação, sempre que exequível, dos fatores alergénicos que desencadeiam as crises (pulgas, alergénios alimentares e ambientais).
 - ii. Avaliação da utilização de terapêutica antimicrobiana, em presença de sinais clínicos de infeção ou de colonização cutânea (incluindo ouvido) por bactérias ou leveduras.
 - b. Otimização da higiene e condição da pele e do pelo:
 - i. Banhos com champôs não irritantes.
 - c. Redução do prurido e das lesões cutâneas com recurso a agentes farmacológicos:
 - i. Tratamento com glucocorticoides tópicos, especialmente para lesões localizadas, conforme necessário, para controlar os sinais clínicos.
 - ii. Tratamento com glucocorticoides orais, especialmente para lesões generalizadas ou graves, conforme necessário, para controlo dos sinais clínicos.
2. Tratamento da DAc crónica
 - a. Identificação e evicção dos fatores que desencadeiam as crises:
 - i. Realização de dietas de eliminação, seguidas de testes de provocação, em cães com sinais não sazonais.
 - ii. Implementação de um regime de controlo das pulgas eficaz, em áreas onde estes parasitas são endémicos.
 - iii. Realização de testes intradérmicos alergénio-específicos e/ou serológicos, para pesquisa de IgE específicas, de modo a identificar alergénios ambientais como possíveis fatores de desencadeamento de crises alérgicas.
 - iv. Possível implementação de medidas de controlo dos ácaros do pó doméstico, se relevantes e exequíveis.
 - v. Avaliação da utilização de terapêutica antimicrobiana, em caso de manifestações clínicas de infeção ou de colonização por bactérias ou leveduras da pele ou ouvidos.
 - b. Otimização da higiene e condição da pele e do pelo:

- i. Banhos com champôs não irritantes e com champôs antisseborreicos/antimicrobianos, dependendo das lesões cutâneas observadas.
 - ii. Suplementação alimentar com ácidos gordos essenciais.
 - c. Redução do prurido e das lesões cutâneas com recurso a agentes farmacológicos:
 - i. Tratamento com formulações tópicas de glucocorticoides ou de tacrolimus, principalmente no caso de lesões localizadas, conforme necessário para controlar os sinais clínicos.
 - ii. Tratamento com glucocorticoides orais, ciclosporina ou interferão por subcutânea, principalmente no caso de lesões generalizadas ou graves, conforme necessário para controlar os sinais clínicos. Normalmente, estes agentes não devem ser utilizados em associação, sobretudo por períodos prolongados, pelas razões anteriormente aduzidas.
 - iii. Utilização de agentes “poupadores de esteroides”, tais como os ácidos gordos essenciais, preparações à base de “plantas chinesas” e os anti-histamínicos, no caso de os glucocorticoides serem considerados como opção de tratamento a longo prazo.
 - d. Implementação de estratégias para prevenir a recorrência dos sinais clínicos:
 - i. Evicção de fatores reconhecidamente responsáveis pelas crises, como anteriormente referido.
 - ii. Considerar a utilização de farmacoterapia preventiva, caso seja exequível e relevante.
 - iii. Implementação de imunoterapia alérgico-específica, caso seja exequível. Esta opção pode ser utilizada em conjunto com todas as opções de tratamento já descritas, numa tentativa de proporcionar modificação da resposta imunitária indesejável, a longo prazo.

23. Conclusão

A primeira publicação relatando um caso de atopia num cão é datada em 1941 e desde então vários têm sido os estudos realizados que possibilitaram a expansão do conhecimento sobre a Dermatite Atópica canina.

A DA_c canina é uma doença dermatológica complexa, de carácter crónico e é a segunda alteração cutânea mais frequente em clínica de animais de companhia. Semelhantemente à DA_h, também esta é uma dermatite alérgica, inflamatória e pruriginosa. Apesar de a sua patogénese não ser totalmente compreendida, acredita-se que envolva interações entre fatores ambientais e fatores genéticos.

A sua incidência e prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos. Este aumento deve-se, para além de um estilo de vida cada vez mais *indoor*, a um maior contacto com os alérgenos e com alérgenos novos devido às alterações climáticas e níveis de poluição, mas também a maior procura de raças puras pode provocar um agravamento na quantidade de casos de DA_c ao se cruzarem animais acometidos com esta afeção.

O seu diagnóstico requer a exclusão prévia de todos os diagnósticos diferenciais. Os diagnósticos diferenciais mais frequentes são as infeções/infestações por ectoparasitas como, por exemplo, pulgas e Demodex, ou bactérias e fungos como Malassezia.

Após a exclusão de causas não relacionadas com alergia, deve-se pesquisar quais as espécies alérgicas às quais o animal apresenta hipersensibilidade, para se poder equacionar o recurso a Imunoterapia Específica para Alérgenos. Esta pesquisa é realizada através dos testes intradérmicos assim como dos testes sorológicos para identificação de IgE alérgeno-específicas circulantes. Os alérgenos que mais frequentemente apresentam positividade são os ácaros, fungos e pólenes. Os painéis de alérgenos devem incluir um grupo de pólenes de árvores, de gramíneas, de ervas daninhas, de ácaros do pó e de armazenamento, de insetos, de esporos fúngicos e de epiderme de diferentes espécies.

Como a DA_c é uma doença crónica, o tratamento é para a vida e tem como objetivo primário o alívio imediato dos sintomas e a diminuição do prurido. O tratamento deve envolver combinações de terapias tópicas e sistémicas adaptadas tanto ao animal como ao dono. A imunoterapia é o único tratamento com potencial curativo.

As técnicas que surgiram, como estudos de associação em todo o genoma e as descobertas de genes-alvos envolvidos na patogénese, permitiram melhorar o conhecimento sobre a doença e identificar polimorfismos genéticos relevantes assim como o desenvolvimento de novos tratamentos. São necessários estudos adicionais de associação em todo o genoma, de genes candidatos e estudos que investiguem as interações ambientais com o sistema imunológico inato de forma a modular a doença e identificar novos alvos terapêuticos. Por fim, é crucial o desencorajamento do acasalamento entre indivíduos com DA_c.

III. Trabalho de Investigação “Estado Atual da Abordagem Diagnóstica em Imunoalergologia Veterinária em Portugal – Análise de um Questionário Dirigido a Médicos Veterinários”.

No domínio da imunoalergologia veterinária, a estagiária teve oportunidade de participar num trabalho de investigação, no âmbito do Plano de Atividades do Grupo de Interesse de Imunoalergologia Comparada e Veterinária da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), coordenado pelo seu orientador. Este trabalho objetivou conhecer a atual abordagem diagnóstica de alergias no cão, em Portugal, através da elaboração e análise de resultados de um questionário. Em termos de metodológicos, este questionário apresentou duas partes: uma relativa aos dados profissionais dos clínicos veterinários e outra relativa às principais etapas do protocolo diagnóstico de alergia no cão. Tal como o questionário, as respostas, anónimas, foram efetuadas em formato digital, por médicos veterinários exercendo clínica de animais de companhia em Portugal.

Em termos de resultados obtidos, obtiveram-se 115 questionários válidos, a maioria dos quais (63,48%) de clínicos exercendo em clínicas, maioritariamente na área da medicina interna (54,78%) (Gráfico 2). A maioria dos clínicos (60%) encontrava-se formada há 5-20 anos (Gráfico 3). A zona Centro foi aquela com maior expressão (40,87%), seguida pelo Sul (29,57%), pelo Norte (25,22%) e pelas Ilhas (4,35%) (Gráfico 4). Apenas 14,78% exercia maioritariamente em dermatologia e somente 0,87% em imunoalergologia.

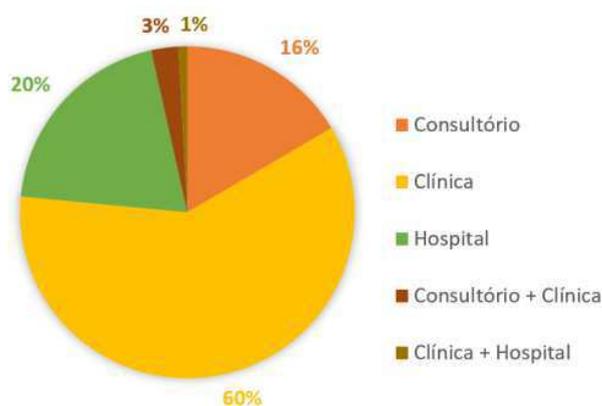


Gráfico 2 - Tipo de CAMV em que exerce

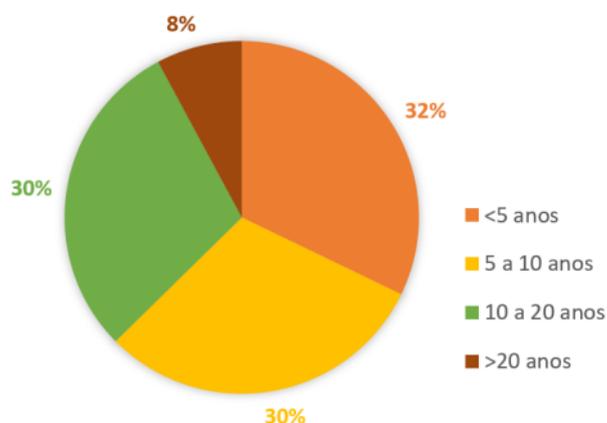


Gráfico 3- Tempo a exercer

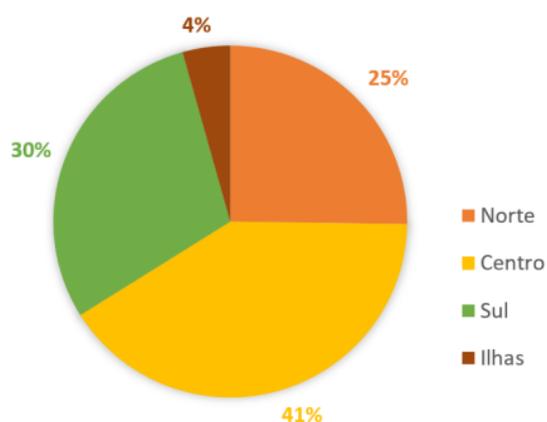


Gráfico 4 - Região em que exerce

Uma expressiva maioria (93,91%) identificou o prurido como a principal manifestação de alergia (Gráfico 5) e as endocrinopatias como não incluídas (67,83%) no diagnóstico diferencial de DAc (Gráfico 6). A hipersensibilidade à picada de insetos e as ectoparasitoses foram consideradas para fins diagnósticos diferenciais de DAc, em, respetivamente, 13,91% e 10,43% das respostas. Para diagnóstico de Reação Adversa a Alimentos (RAA) foram considerados os testes sorológicos em 11,3% das respostas, a dieta comercial hipoalergénica em 83,48% e a opção de dieta de eliminação, caseira ou monoproteica, em apenas 4,35% dos casos (Gráfico 7). A citologia cutânea, como exame complementar, observou-se associada ao tipo de Centro de Atendimento em que o clínico exercia.

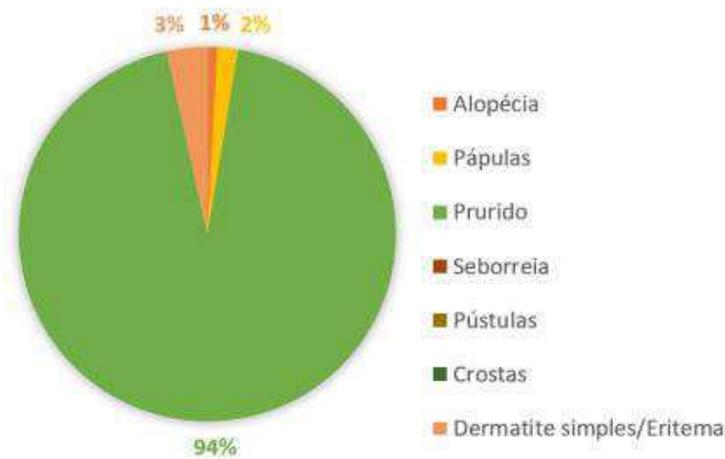


Gráfico 5- Principal manifestação de alergia

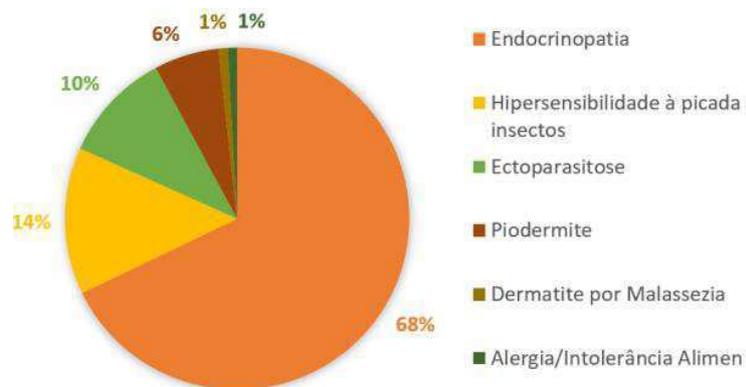


Gráfico 6 - Condição não incluída no diagnóstico diferencial de DAC

Em termos conclusivos, a avaliação alergológica revelou-se maioritariamente efetuada pela medicina interna. O prurido foi corretamente reconhecido como a principal manifestação associada. Os testes sorológicos ainda persistem para diagnóstico de RAA, apesar da baixa especificidade e sensibilidade. A dieta de eliminação caseira, apesar de recomendada, revelou-se um recurso pouco recomendado pelos clínicos, para diagnóstico de alergia alimentar. Estes primeiros dados obtidos apontam para a utilidade da formação contínua específica dos clínicos, na área da imunoalergologia veterinária.

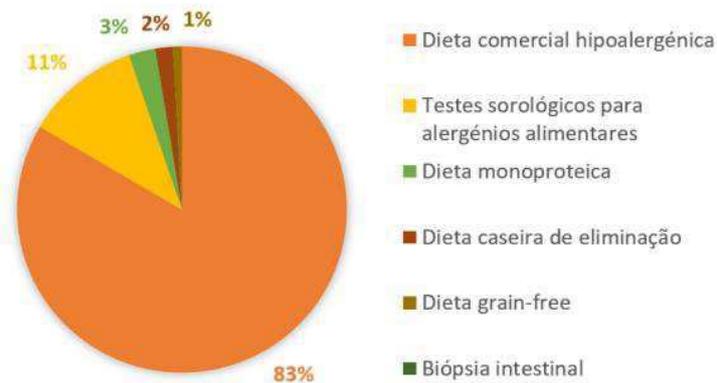


Gráfico 7 - Diagnóstico de RAA

Este trabalho foi já objeto de comunicação científica como:

Matias D, Cabrita D, Martins L. Estado atual da abordagem diagnóstica em imunoalergologia veterinária em Portugal: Análise de um questionário dirigido a médicos veterinários. P015; 43ª Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) – O Doente Alérgico no Centro dos Cuidados. Porto, 6-9 de outubro de 2022. Rev Port Imunoalergologia. 2022; 30(1):35. <https://fliphtml5.com/zxyqc/yrrm>

IV. Bibliografia

1. Abbott JA (2015). Acquired Valvular Disease. In Manual of Canine and Feline Cardiology ed. Jr FW, Tilley MA & Sleeper MM, Elsevier, St Louis Missouri. ISBN 978-0-323-18802-9, pp. 111-140.
2. Afonso IS (2017) Emergência oculares em pequenos animais – estudo retrospectivo de 72 casos. Universidade de Lisboa, faculdade de Medicina Veterinária.
3. Akihiko I, Ferda C, Cordula K & Martin S (2011). Anatomy and Neurophysiology of Pruritus. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 30(2), 0-70. doi:10.1016/j.sder.2011.04.001
4. Alves FS (2013). Diagnóstico e tratamento das alterações de queratinização. In Cadernos técnicos de Veterinário e Zootecnia. 71 (0)
5. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V & Stepien R (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 23: 1142–1150
6. Balch A, Mackin A. (2007a). Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Diagnosis. *Md State Med J*.
7. Balch A, Mackin A. (2007b). Canine immune-mediated hemolytic anemia: treatment and prognosis. 35(5):381-387. doi:10.1055/s-0038-1622642
8. Behrend EN (2015). Canine Hyperadrenocorticism. *Canine and Feline Endocrinology*. 377–451. doi:10.1016/B978-1-4557-4456-5.00010-9
9. Behrend EN & Kemppainen RJ (2001). Diagnosis of Canine Hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 985–1003. doi:10.1016/S0195-5616(01)50009-1
10. Bell SM, Evans JM, Evans KM, Tsai KL, Noorai RE & Famula TR (2022) Congenital idiopathic megaesophagus in the German shepherd dog is a sex-differentiated trait and is associated with an intronic variable number tandem repeat in Melanin-Concentrating Hormone Receptor 2. *PLoS Genet* 18(3): e1010044.
11. Bevier D (2004) Flea allergy Dermatitis. In Karen, L.; Campbell, D. V. M. *Small Animal Dermatology Secrets*,
12. Bhang DH, Choi U, Kim MK, Choi E, Kang M, Hwang C, Kim D, Youn HY, Lee CW (2006). Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. *Journal of Veterinary Science*, 7(1), 97–. doi:10.4142/jvs.2006.7.1.97
13. Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MNC, Marsella R, Nuttall T & Santoro D (2015). Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 95–e26.
14. Bjelland AA, Dolva FL, Nødtvedt A. & Sævik BK (2014). Prevalence of and risk factors for increased serum levels of allergen-specific IgE in a population of Norwegian dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56(1), 81–. doi:10.1186/s13028-014-0081-z

15. Bruet V, Bourdear PJ, Roussel A, Imperato L & Desfontis JC (2012). Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis
16. Burns P (1933) Allergic reactions in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 83, 627-634 citado por Nuttal & Halliwell (2013)
17. Caeiro E, Tavares B, Morais-Almeida M, Camacho IC (2023). Incidência dos principais tipos polínicos em Portugal (continente e ilhas). *Revista Portuguesa de Imunologia*, 2024; 32
18. Calesso JR (2021). Caracterização da população canina com dermatite atópica e correlação entre a gravidade da doença e nível sérico de IL-31 antes e após aplicações de Lokivetmab. Universidade geral de Minas Gerais
19. Carlotti DN (2013). Cutaneous manifestations of food hypersensitivity. In Noli, C.; Foster, A.; Rosenkrantz, W. *Veterinary Allergy. Service de Dermatologie, Aquivet Clinique Vétérinaire, Eysines, Bordeaux, France*
20. Casimiro T (2017). Caracterização do fenótipo do cão de água português com dermatite atópica canina. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
21. Chung T, OH J, Lee Y, Kang K, Jung J, Youn H, Hwang C (2010). Elevated Serum Levels of S100 Calcium Binding Protein A8 (S100A8) Reflect Disease Severity in Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 72(6), 693–700.
22. DeBoer DJ & Griffin CE (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. 81(3-4), 0–329. doi:10.1016/s0165-2427(01)00306-3
23. DeBoer DJ & Hill PB (1999). Serum immunoglobulin E concentrations in West Highland White Terrier puppies do not predict development of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 10:275- 281.
24. DeBoer DJ. & Hillier A (2001a). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. 81(3-4), 0–276.
25. DeBoer DJ & Hillier A (2001b). The ACDV task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based “allergy” tests. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(2001), 277-287.
26. DeBoer DJ (2004). Canine Atopic Dermatitis: New Targets, New Therapies. 134(8 Suppl):2056S-2061S. doi: 10.1093/jn/134.8.2056S. PMID: 15284402
27. Favrot C (2009). Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. *EJCAP*, 19 (3), 219-221.
28. Favrot C, Steffan J, Seewald W & Picco F (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. 21(1), 23–31. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x
29. Foster AP, Littlewood JD, Webb P, Wood L, Rogers K & Shaw S (2003). Comparison of intradermal and serum testing for allergen-specific IgE using a FcεR1α-based assay in atopic dogs in the UK. 93(1-2), 0–60. doi:10.1016/s0165-2427(03)00052

30. Franco MF, Silva ASA, Franco AJ (2011) Atualidades no tratamento da dermatite atópica canina. *Anais III SIMPAC*: 3(1):52-57. Citados por Silva et al. (2021).
31. Fundão J., Almeida T. (2018). Dermatite atópica canina, Atualizações terapêuticas: revisão de literatura. *Revista V & Z*. v. 136, p. 34-40
32. GARCIA CZ (2008) Doença Periodontal em cães. *Revista Científica eletrônica de medicina veterinária*, São Paulo, n.11
33. Gedon N, Mueller R. (2018). Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational Allergy*, 8(1), 41–. doi:10.1186/s13601-018-0228-5
34. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA & et al. (2013). Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(1): 48-53.
35. Griffin CE (2006). *Saunders Manual of Small Animal Practice || Flea Allergy Dermatitis.*, 474–480. doi:10.1016/b0-72-160422-6/50047-4
36. Griffin CE (2013) Diagnosis of canine atopic dermatitis.. In Noli, C.; Foster, A.; Rosenkrantz, W. *Veterinary Allergy. Animal Dermatology Clinic*, San Diego, CA, USA
37. Griffin CE, DeBoer DJ (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 255-269.
38. Griffin CE, Hillier A (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy.
39. Guptill L, Scott M, Widmer WR. (1997). Diagnosis of Canine Hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(2), 215–235. doi:10.1016/S0195-5616(97)50028-3
40. Halliwell R (2006) Revised nomenclature for veterinary allergy, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 207-208, 114(3-4)
41. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11(1). doi:10.1186/s12917-015-0515-5
42. Hensel P, Saridomichelakis M, Eisenschenk M, Tamamoto-Mochizuki C, Pucheu-Haston C, Santoro D (2023) Update on the role of genetic factors, environmental factors and allergens in canine atopic dermatitis. For the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)
43. Hill PB, Lau P, Rybnicek J (2007). Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. 18(5), 301–308
44. Hillier A, DeBoer DJ (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. 81(3-4), 0–304. doi:10.1016/s0165-2427(01)00313-0
45. Innerå M (2013). Cutaneous Vasculitis in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(1), pp. 113–134.

46. Jackson HA (2013). The pathogenesis of food allergy. In Noli, C.; Foster, A.; Rosenkrantz, W. *Veterinary Allergy. Dermatology Referral Service Ltd, Glasgow, UK*
47. Jaeger ML, Power HT, Bettenay SV, Zabel S, Rosychuk RAW, Mueller RS (2010). Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *21(1)*, 119–123.
48. Johnson SE (2006). *Saunders Manual of Small Animal Practice || Diseases of the Esophagus and Disorders of Swallowing*. 636–654. doi:10.1016/B0-72-160422-6/50067
49. Kelman M, Barrs VR, Norris JM, Ward MP (2019). *Canine parvovirus prevention and prevalence: veterinarian perceptions and behaviors. Preventive Veterinary Medicine*, 104817–. doi:10.1016/j.prevetmed.2019.104817
50. Kim HJ, Kang MH, Kim JW, Kim DY & Park HM (2011). Long-Term Management of Vaccine Induced Refractory Ischemic Dermatopathy in a Miniature Pinscher Puppy. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73, pp. 1237–1240 citados por Silva (2018)
51. Kumar KS, Srikala D (2015) Hypothyroid associated megaesophagus in dogs: Four years (2009-2013) study in Hyderabad, India. *J Adv Vet Anim Res*. 2(2):221-224. doi:10.5455/javar.2015.b69
52. Loeffler A (2013) Complicating microbial skin infections in allergic dogs. In Noli, C.; Foster, A.; Rosenkrantz, W. *Veterinary Allergy. Royal Veterinary College, University of London, London, UK* doi:10.1002/9781118738818.ch26
53. Lourenço-Martins AM (2010). Contribuição para o estudo da dermatite atópica canina na área metropolitana de Lisboa. Tese de Doutoramento em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
54. Lourenço-Martins AML, Peleteiro MC, Correia JHD & Morais-Almeida M (2010). Será o cão o melhor amigo de um atópico? *Revista Portuguesa de Imunologia*, 18 (5), 405-418
55. Lourenço AM, Schmidt V, São Braz B, Nóbrega D, Nunes T, Duarte-Correia JH, Matias D, Maruhashi E, Rème CA, Nuttall T (2016). Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo controlled pilot study. *Veterinary Dermatology*, 27(2), 88–e25. doi:10.1111/vde.12285
56. López JR (2003). Acedido em 9 Outubro de 2023 em <https://dermatologiveterinaria.unileon.es/dermatopatias/hiperestrogenismo.htm>
57. Lucas R, Cantagallo K, Beviani D (2007). Diagnóstico diferencial das principais dermatopatias alérgicas. Parte II - Atopia: diagnóstico e estratégias terapêuticas. *Revista nosso clínico*, n. 56, p. 6-14,
58. Mace S, Shelton GD, Eddlestone S (2012) Megaesophagus. *Compend Contin Educ Vet*. 34(2):E1. PMID: 22488663.
59. Macedo CM, Silva WC, Carmargo Jr, R. N. C. (2021). Dermatofitose em cães e gatos: aspetos clínicos, diagnóstico e tratamento. *Vet e Zootec*. v28:001-013
60. Marques SIS (2015). Avaliação da relação entre o estilo de vida e a presença de IgE em cinquenta e sete cães com dermatite atópica em Portugal. Dissertação de Mestrado

apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

61. Martins M (2020). Estudo dos níveis séricos de interleucina31 (IL-31) em cães com dermatite atópica e sob tratamento com lokivetmab (Cytopoint®). Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
62. Martins L (2022) Allergy to fungi in Veterinary Medicine: *Alternaria*, *Dermatophytes* and *Malassezia* pay the bill! *J Fungi*. 2022; 8(3):235.
63. Mazzaferro EM. (2020). *Update on Canine Parvoviral Enteritis*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50(6), 1307–1325. doi:10.1016/j.cvsm.2020.07.008
64. McFadden T, Marretta SM (2013). Consequences of untreated periodontal disease in dogs and cats. *J Vet Dent*. 30(4):266-275. doi:10.1177/089875641303000413
65. Metz M, Grundmann S, Ständer S (2011). Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol*. 22(2):121-31. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00945.x
66. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL, Muller G, Kirk R (2012) Structure and Function of the Skin. Atopic Disease. In Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*; 7 ed. Elsevier, EUA, ISBN: 9781416000280, pp. 365-388.
67. Morris DO (2004) Vasculitis and Vasculopathy. In *Small Animal Dermatology Secrets*, 1st Edition, ed. Campbell K, Elsevier, Philadelphia, EUA, ISBN 978-1-560-53626-0, p. 254.
68. Mueller RS (2018). Update on Allergen Immunotherapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, S0195561618300913–. doi:10.1016/j.cvsm.2018.08.001
69. Mueller RS (2019) Update on Allergen Immunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 49(1):1-7.
70. Mueller RS, Bettenay SV, Tideman L (2000). Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. 78(6), 392–399. doi:10.1111/j.1751-0813.2000.tb11824.x
71. Neto AS, Farias RF, Pimpão CT, Quitzan JG, Anater A (2017) Eficácia da ciclosporina no controle da dermatite atópica em cães. *Pesq. Vet. Bras*. 37(7):729-733, DOI: 10.1590/S0100-736X2017000700013
72. Nóbrega DRF (2010). Abordagem proactiva à terapêutica da dermatite atópica canina. Dissertação de Mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa.
73. Nunes C, Câmara I, Ferreira MB, Almeida MM, Gaspar A, Loureiro C, Falcão H (2008). Fungos na atmosfera de Portugal. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 16(4), 377-394
74. Nuttall T (2013). The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable?. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 10–e4.

75. Nuttall T, Halliwell R (2013). Canine atopic dermatitis - what have we learned?. *Veterinary Record*, 172(8), 201–207. doi:10.1136/vr.f11134
76. Olivry T (2010). International Task Force of Canine Atopic Dermatitis. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 21(1):123-6. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00776.x. PMID: 20187919.
77. Olivry T (2006). A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I – Superficial pemphigus. ,17(5), 291–305. doi:10.1111/j.1365-3164.2006.00540.x
78. Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE, Halliwell RE, Hill PB, Hillier A, Sousa CA (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 143–146. doi:10.1016/s0165-2427(01)00343-9
79. Olivry T, Sousa CA (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 81(3-4):311-6. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00347-6. PMID: 11553393.
80. Olivry T, Marsella R, Hillier A (2001). The ACVD Task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are fatty acids effective? *Veterinary Immunology and Immunopathology.* (1 (3-4): 347 – 62 DOI: 10.1016/S0165-2427(01)00316-6
81. Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R (2007). Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *The International Task Force On Canine Atopic Dermatitis.* 18(2), 78–86
82. Olivry T, Mueller R, Nuttall T, Favrot C, Prélaud P (2008). Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. *International Task Force on Canine Atopic Dermatitis.* 19(3), 115–119.
83. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P (2010). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. 21(3), 233–248. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x
84. Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB (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(2), 77–e25.
85. Olivry T & Banovic F (2019). Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy? *Veterinary Dermatology*, 30(2): 87-90.
86. Outerbridge CA, Jordan TJM (2021). Current Knowledge on Canine Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Treatment. *Small Anim Care.* 2: 101–115. doi:10.1016/j.yasa.2021.07.004.
87. Paixão A, Caldeira J, Leocádio J, Martins L. (2022). A importância da integridade da barreira cutânea na prevenção da alergia veterinária – The importance of skin barrier

- integrity for the prevention of veterinary allergy. *Rev Port Imunoalergologia*. 30(1):9-20; doi: 10.32932/rpia.2022.03.074
88. Palmer CN, Irvine AD, Terron A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ. (2006). Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*. 38(4):441–6.
 89. Payan RC (2013). Insights from Veterinary Medicine || *Dermatology in Dogs and Cats*. , 10.5772/56196 (Chapter 1)
 90. Pelc J, Operacz MC, Admski Z(2018). Structure and function of the epidermal barrier in patients with atopic dermatitis – treatment options. Part one. *Adv Dermatol Allergol*. (1): 1-5
 91. Pereira DT, Cunha VES, Schmidt C, Magnus T, Krause A (2015). Sensitization study of dogs with atopic dermatitis in the central region of Rio Grande do Sul. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 67(6), 1533–1538. doi:10.1590/1678-4162-8224
 92. Pinto M, Silva MA, Fernandes B, Bizarro AF, Pereira H, Lourenço AM (2022) Eficácia e segurança de lokivetmab (Cytopoint®) no controlo do prurido e lesões cutâneas em cães com dermatite atópica. *Rev Port Imunoalergologia*, 30(1):21-30.
 93. Plant JD, Gortel Ki, Kovalik M, Polissar NL, Neradilek MB (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(6), 515–e103.
 94. Prelaud P (1998). Reevaluation des criteres de diagnostic de la dermite atopique. *Rev Med Vet (Toulouse)*. 149(11):1057–64.
 95. Pye C (2021). Canine sebaceous adenitis. *Veterinary Dermatology*. volu 62
 96. Ribeiro RCS, Aleixo GAS & Andrade LSS (2017). Linfoma canino: revisão de literatura. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, 9(1-4), 10–19.
 97. RIBEIRO JFA (2019) Avaliação da resposta inflamatória dermatológica em cães atópicos com a utilização de maleato de oclacitinib. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu
 98. Robson CD, Burton GG (2003a) Cyclosporin: applications in small animal dermatology. *Veterinary Dermatology*, vol.14, 1-9
 99. Santoro D (2018). Therapies in Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, S0195561618300925–. doi:10.1016/j.cvsm.2018.08.002
 100. Santoro D, Marsella R, Ahrens K, Graves TK, Bunick D (2013). Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(3), 329–e73.
 101. Schwartzman R (1965) Atopy in the dog. In *Comparative Physiology and Pathology of the Skin*. Eds A. Rook, G. Walton. FA Davis & Co. pp 557-559 citado por Nuttal & Halliwell (2013)

102. Scott DW (1979). Calcinosis Cutis. Spontaneous Animal Models of Human Disease, 34–36. doi:10.1016/b978-0-12-058502-1.50025-6
103. Scott DW, Miller Jr, Griffin CG (2001). Small animal dermatology. Philadelphia: Saunders, 1528p. 1528p citado por Lucas et al. (2001)
104. Shaw SC, Wood JLN, Freeman J, Littlewood JD, Hannant D (2004). Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *American Journal of Veterinary Research*, 65(7), 1014–1020
105. Silva IA (2018). Dermatopatias isquémicas em cães. Relatório de Estágio, Escola de Ciências e Tecnologias, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade de Évora
106. Silva JBB, Ribeiro MR, Ribeiro DSF (2021) Alternativas Mais Recentes No Tratamento da Dermatite Atópica Canina. V Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar. III congresso Nacional da Pesquisa Multidisciplinar e II Feira de Empreendedorismo da Unifimes.
107. Sousa C, Marsella R (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. 81 (3-4), 0-157
108. Subarevic NS, Stevanovic O, Milcic N, Popovic N (2014) Examination of the most common allergens of canine atopic dermatitis – a retrospective study. *Archives of Veterinary Medicine*, 7 (1): 39-47 DOI: 10.46784/e-avm.v7i1.123
109. Tamamoto-Mochizuki C, Paps JS & Olivry T (2019). Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? *Veterinary Dermatology*, 30(2): 98.
110. Tarpataki N, Pápa K, Reiczigel J, Vajdovich P, Vörös K (2006). Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica*, 54(3), 353–366. doi:10.1556/AVet.54.2006.3.6
111. Tengvall K, Kozyrev S, Kierczak M, Bergvall K, Farias FHG, Ardesjö-Lundgren B, Olsson M, Murén E, Hagman R, Leeb T, Pielberg G, Hedhammar Å, Andersson G, Lindblad-Toh K (2016). Multiple regulatory variants located in cell type-specific enhancers within the PKP2 locus form major risk and protective haplotypes for canine atopic dermatitis in German shepherd dogs. *BMC Genetics*, 17(1), 97
112. Tegvall K, Sundstrom E, Wang C, Bergvall K, Wallerman O, Perderson E, Karlsson A, Harvey ND, Blott SC, Olby N (2022) Bayesian model and selection signature analyses reveal risk factors for canine atopic dermatitis. *Communications Biology*, 5(1). DOI: 10.1038/s42003-022-04279-8
113. Tizard I (2018). *Veterinary Immunology*, 10e, Elsevier. Department of Veterinary Pathobiology. Texas A&M University, 1251-1286
114. Tommaso MD, Luciani A, Crisi PE, Beschi M, Rosi P, Rocconi F, Miglio A (2021). Detection of Serum Allergen-Specific IgE in Atopic Dogs Tested in Northern Italy: Preliminary Study . *Animals*, -. doi:10.3390/ani11020358

115. Weck AL, Mayer P, Stumper B, Schiessl B, Pickart L (1997). Dog Allergy, a Model for Allergy Genetics. *International Archives of Allergy and Immunology*, 113(1-3), 55–57.
116. Wilhem S, Kovalik M, Favrot C (2011). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, v.22, n.2, p.143–149,
117. Willemse T (1986). Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Pract.* 27(11):771–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.1986.tb02119.x>.
118. Wittich FW (1941). Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal. *Journal of Allergy*, 12(3), 247–251. doi:10.1016/s0021-8707(41)80008-2
119. Wood SH, Ke X, Nuttall T, MacEwan N, Ollier WE, Stuart DC (2009b). Genome-wide association analysis of canine atopic dermatitis and identification of disease related SNPs. 61(11-12), 765–772
120. Wood SH, Clements DN, Ollier WE, Nuttall T, McEwan NA, Stuart D. (2009a). Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *Journal of Dermatological Science*, 55(1), 27–33.
121. Zur G, Ihrke P, White S (2002). Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology*. 13, 89 – 102