

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS
MEDICINA VETERINÁRIA
SABRINA ERBST BELATO

**CARACTERIZAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DO TEGUMENTO
COMUM DE CÃES COM DERMATITE ATÓPICA: revisão de literatura**

Varginha – MG
2021

SABRINA ERBST BELATO

**CARACTERIZAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DO TEGUMENTO
COMUM DE CÃES COM DERMATITE ATÓPICA: revisão de literatura**

Trabalho apresentado ao curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS-MG como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel sob orientação do Prof. M.e Sávio Tadeu Almeida Junior e sob co-orientação do Médico Veterinário Breno Henrique Alves.

**Varginha – MG
2021**

SABRINA ERBST BELATO

**CARACTERIZAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DO TEGUMENTO
COMUM DE CÃES COM DERMATITE ATÓPICA: revisão de literatura**

Monografia apresentada ao curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS-MG, como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel pela Banca Examinadora composta pelos membros:

Aprovada em 25 de junho de 2021.

Prof.^a Dr.^a Laís Melício Cintra Bueno

Prof. M.e Sávio Tadeu Almeida Júnior

Médico Veterinário Breno Henrique Alves

OBS.:

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e **pessoas incomparáveis**” as quais dedico este trabalho.

(Maria Julia Paes da Silva)

AGRADECIMENTO

Primeiramente agradeço a Deus por ser essencial em minha vida, por me proporcionar sonhos, ter me guiado e amparado nos obstáculos que passei nestes 5 anos; Agradecimento especial aos meus pais, José Geraldo Belato Júnior e Suelena Erbst Cândido Belato, por me acompanharem durante toda a minha trajetória, sempre com energias positivas, carinho e todo apoio; Sou grata a minha irmã Suellen Erbst Belato por me aconselhar nos momentos difíceis e pela confiança depositada em mim; Ao meu namorado, Maycon Douglas Lemes Pereira, por sempre estar ao meu lado me ajudando, me incentivando a superar os desafios: obrigada, amor, por aguentar e segurar minha mão até nos momentos de ansiedades e, também, das Vitórias!

Com certeza, não estaria realizando mais esta etapa da minha vida sem a base e suporte que recebi e continuo recebendo dos meus familiares e amigos. Agradeço aos amigos que fiz na universidade, pois construímos uma amizade linda e desejo sorte nesta nova etapa e que todos possam alcançar seus objetivos;

Sou grata aos meus queridos professores, pela cumplicidade, respeito e ajuda: sentirei muitas saudades;

Agradeço ao Professor Mestre Sávio Tadeu Almeida Júnior por depositar paciência e por ter me orientado neste estudo;

Àqueles amigos que construí nos estágios e aos profissionais da Medicina Veterinária agradeço pelas vivências e por tanta dedicação: espero poder transmitir o que foi ensinado para mim da melhor forma possível sempre em busca do bem-estar dos meus pacientes.

Gratidão!

RESUMO

A Dermatite Atópica Canina (DAC) é uma afecção recorrente na dermatologia veterinária. A DAC é uma doença cutânea crônica, pruriginosa e inflamatória. A variação nas apresentações clínicas, devido a fatores genéticos, extensão das lesões, estágio da doença, infecções secundárias, bem como a semelhança com outras doenças cutâneas, podem complicar o diagnóstico dessa enfermidade. A inflamação da DAC é desencadeada por alérgenos ambientais e microrganismos da pele que são responsáveis para o agravamento das lesões cutâneas. Esta ativação contínua do processo inflamatório da pele pode induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para o dano celular. Uma melhor compreensão da patogênese da DAC possibilitou protocolos de tratamento mais eficazes, incluindo o reparo da barreira cutânea e novos tratamentos direcionados para o manejo do prurido e da inflamação associadas à alergia. O objetivo desta pesquisa é fornecer atualizações da caracterização, diagnóstico e terapêutica da dermatite atópica que acometem os cães.

Palavras-chave: hereditariedade, microbioma cutâneo, prurido.

ABSTRACT

Canine Atopic Dermatitis (CAD) is a recurrent condition in veterinary dermatology. CAD is a chronic, pruritic and inflammatory skin disease. Variation in clinical presentations, due to genetic factors, extent of lesions, disease stage, secondary infections, as well as similarity to other skin diseases, can complicate the diagnosis of this disease. The inflammation of CAD is triggered by environmental allergens and skin microorganisms that are responsible for the aggravation of skin lesions. This continuous activation of the skin's inflammatory process can induce the production of pro-inflammatory cytokines that contribute to cell damage. A better understanding of the pathogenesis of CAD has enabled more effective treatment protocols, including skin barrier repair and new treatments aimed at managing allergy-associated pruritus and inflammation. The objective of this research is to provide updates on the characterization, diagnosis and treatment of atopic dermatitis that affect dogs.

Keywords: *heredity, cutaneous microbiome, itching.*

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Histologia da epiderme e camadas primárias do tegumento comum de um cão ... | 13 |
| Figura 2 – Melanócitos e células de Langerhans..... | 15 |
| Figura 3 – Histologia da hipoderme do tegumento comum de um cão..... | 17 |
| Figura 4 – Paciente com lesões multifocais da DAC | 21 |
| Figura 5 – Fotografia de um cão com dermatite atópica crônica | 22 |
| Figura 6 – Desenho esquemático da distribuição das lesões cutâneas e prurido associados à DAPP (Lesões agudas: máculas eritematosas, pápulas, pápulas com crosta, pontos quentes. Lesões crônicas: alopecia auto-induzida, liquenificação e hiperpigmentação)..... | 24 |
| Figura 7 – Desenho esquemático da distribuição de lesões cutâneas e prurido associados a Piolhos / Cheyletiella. Piolhos: Sem lesões visíveis ou escamação e escoriação leves. Cheyletiella: seborreia dorsal marcada..... | 25 |
| Figura 8 – Desenho esquemático da distribuição das lesões cutâneas e prurido associados à sarna sarcóptica. As lesões incluem erupção papular, eritema, descamação, escoriações | 25 |
| Figura 9 – Desenho esquemático da distribuição das lesões cutâneas e prurido associados à demodicose. As lesões incluem alopecia focal, multifocal ou generalizada, descamação, eritema, cilindros foliculares, comedões, furunculose | 26 |
| Figura 10 – Desenho esquemático da distribuição das lesões cutâneas e prurido associados à dermatite por Malassezia. As lesões incluem eritema e hiperpigmentação | 27 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Diagnósticos diferenciais importantes para pele pruriginosa em cães..... | 24 |
|--|----|

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 ANATOMOFISIOLOGIA DO TEGUMENTO COMUM..... | 12 |
| 2.1 Epiderme..... | 12 |
| 2.2 Derme | 16 |
| 2.3 Hipoderme ou Tecido Subcutâneo | 17 |
| 3 DERMATITE ATÓPICA CANINA (DAC)..... | 18 |
| 3.1 Estudos genômicos em cães com dermatite atópica (DA) | 18 |
| 3.2 Microbioma cutâneo em cães com dermatite atópica..... | 19 |
| 4 CARACTERIZAÇÃO DA DERMATITE ATÓPICA NOS CÃES..... | 20 |
| 5 DIAGNÓSTICO | 22 |
| 6 TRATAMENTO | 27 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 29 |
| REFERÊNCIAS | 29 |

1 INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica Canina (DAC) é uma doença cutânea crônica, pruriginosa e inflamatória, que envolve uma variação de fatores, podendo estar associada, principalmente, à predisposição genética e alterações na barreira epidérmica (CORK et al., 2019; SANTORO et al., 2019). Esses fatores ativam o sistema imunológico, desencadeando um processo inflamatório que culmina em danos aos tecidos e, por fim, leva a alterações sistêmicas (THIJS et al., 2018; WEIDINGER et al., 2018). O prurido é a principal manifestação clínica da DAC, mas eritema, alopecia, hiperpigmentação e liquenificação também podem estar presentes (FAVROT et al., 2019).

O processo inflamatório na DAC contribui para alterar e reduzir a diversidade da microbiota cutânea, o que facilita o estabelecimento de infecções cutâneas recorrentes (PIEREZAN et al., 2018). O supercrescimento bacteriano e fúngico, conhecido como disbiose, são as manifestações mais comumente observadas, principalmente, por *Staphylococcus pseudintermedius* e *Malassezia* spp. e estão associados à exacerbação e manutenção do processo inflamatório (CHERMPRAPAI et al., 2019). A ativação de células inflamatórias induz a produção de radicais livres, que podem oxidar a membrana celular e potencialmente contribuir para a imunopatogênese da DAC (ALMELA et al., 2018; BERTINO et al., 2020). Para controlar o dano oxidativo à pele, moléculas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas são ativadas a fim de melhorar os sistemas de defesa e neutralizar os radicais livres (LI et al., 2018).

Esta pesquisa se justifica nos sinais clínicos presentes na DAC e que são descritos há mais de anos. Além disso, os estudos publicados durante esse período variam notavelmente na prevalência relatada de características como a idade (78% em cães aos 3 anos), fêmeas são predispostas 2,5 mais do que o esperado, localização e descrição de alterações cutâneas visíveis, e extensão ou distribuição do prurido. Apenas recentemente foram propostas diretrizes clínicas uniformes (ALMELA et al., 2018) e, atualmente, a DAC é bem definida como uma síndrome do que apenas como uma condição inflamatória da pele isoladamente e sua prevalência tem sido analisada por vários pesquisadores (FERREIRA et al., 2021).

Considerando toda a população canina, os autores estimam prevalências de 3 a 15%, e entre cães com alguma dermatopatia aonde os resultados obtidos variam entre 3,3 a 30%. No Brasil, pesquisas mostram resultados variados, com prevalências de DAC de 1,9% na cidade de Formiga – Minas Gerais (ALVES et al., 2018), 3,88% em Bandeirantes – Paraná (CARDOSO et al., 2011), 10,5% em Cuiabá – Mato Grosso (GASPARETTO et al., 2013) e 16,7% em Santa Maria – Rio Grande do Sul (SOUZA et al., 2009). Ainda, nos três primeiros trabalhos citados,

as análises de casos dermatológicos por raça indicam que a dermatite atópica é mais prevalente em cães de raça pura. O objetivo desta pesquisa foi fornecer atualizações da caracterização, diagnóstico e terapêutica da dermatite atópica que acometem os cães.

2 ANATOMOFISIOLOGIA DO TEGUMENTO COMUM

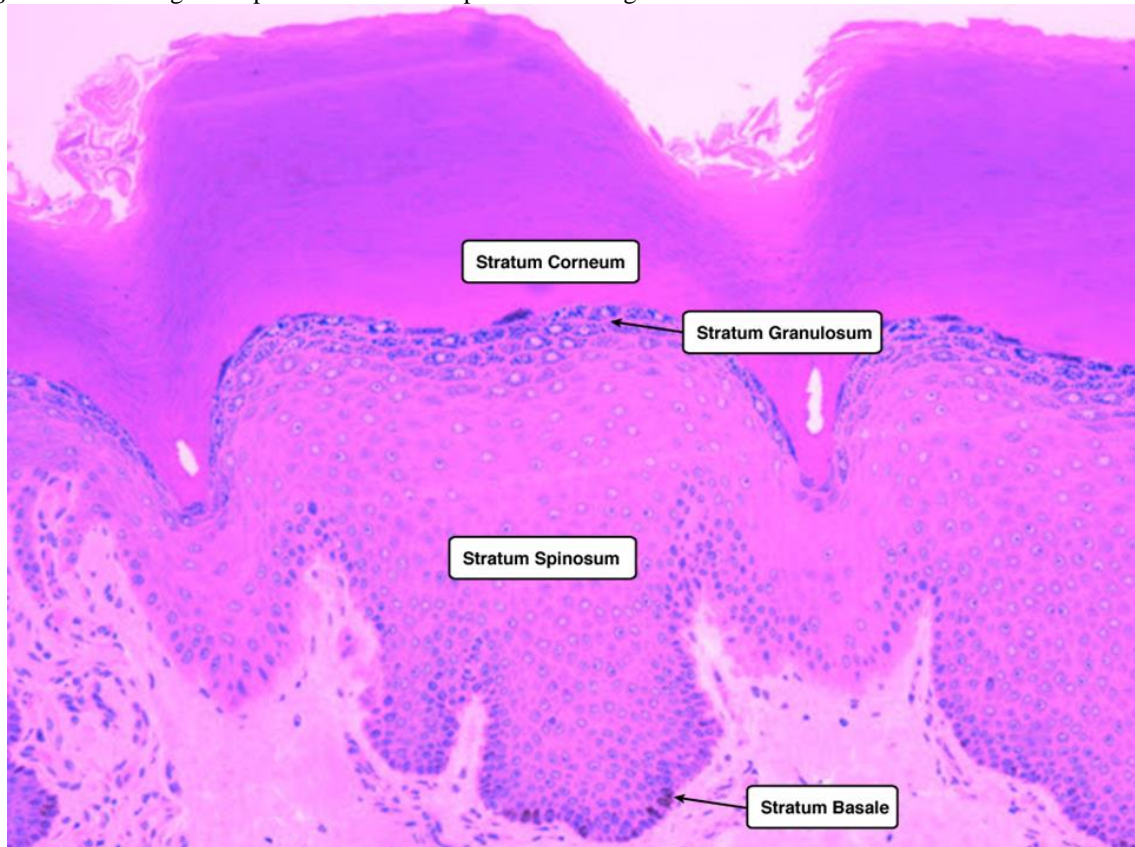
Para König e Liebich (2016), o tegumento comum, muitas vezes erroneamente referido como “pele”, constitui a barreira externa do organismo e a forma de contato com o meio ambiente. Trata-se do maior órgão de todos os mamíferos e desempenha várias funções: proteção do corpo contra fatores mecânicos, químicos, físicos e biológicos presentes no ambiente; receptores para a percepção de pressão, dor, calor e frio; armazenamento e excreção de água, eletrólitos, vitaminas e gordura; termorregulação; defesa imunológica e comunicação.

Uma perda de 25% do tegumento resulta em complicações fatais, o que indica sua função vital para o organismo. Além disso, o tegumento comum pode refletir o estado de saúde do animal ou indicar uma doença interna, manifestando-se como icterícia, cianose ou edema (SISSON e GROSSMAN, 2015).

2.1 Epiderme

A epiderme é formada por um epitélio escamoso estratificado e queratinizado. Ela é contínua com as membranas mucosas nas junções mucocutâneas e pode ser diferenciada da mucosa pela presença de pelos e de glândulas sebáceas e sudoríparas. A espessura da epiderme varia, consideravelmente, entre as regiões do corpo, embora ela seja fina na pele, com pelo, entre 10 a 100 micrômetro, e chega a ser 10 a 20 vezes mais espessa na pele, onde não há pelos, por exemplo, no plano nasal. A epiderme pode ser dividida em camadas primárias: camada basal, camada espinhosa, camada granulosa e camada córnea (Figura 1), e camada lúcida (KÖNIG e LIEBICH, 2016).

Figura 1 – Histologia da epiderme e camadas primárias do tegumento comum de um cão



Fonte: König e Liebich (2016)

A figura 1 mostra as quatro camadas primárias da epiderme e são imagens visíveis. Deve-se distinguir a epiderme da derme, visível na figura como as cristas dérmicas de cor mais clara. O estrato basal é a primeira camada da epiderme e fica no topo da membrana basal superficialmente à derme. Superficialmente ao estrato basal está o estrato espinhoso. As células do estrato granuloso tornam-se mais achatadas e ficam visivelmente mais escuras do que as das camadas inferiores. O estrato córneo tem a aparência mais achatada, exibindo lâminas de queratina (SISSON e GROSSMAN, 2015).

A camada mais superficial, a camada córnea, da qual descamam células continuamente, por vezes, recebe a denominação de camada disjunta. A camada lúcida é, na realidade, um resquício de células córneas jovens. Nos mamíferos domésticos, ela está presente na epiderme dos coxins digitais e no plano nasal do cão (SISSON e GROSSMAN, 2015).

O componente principal da epiderme são os queratinócitos, cerca de 85%. A camada mais profunda é a camada basal, que repousa sobre uma membrana de base sob a qual se situa a derme. Nessa camada, os queratinócitos sofrem divisão celular mitótica, seguida por migração em direção à superfície (SISSON e GROSSMAN, 2015). No caminho da camada basal para a superfície, os queratinócitos passam por uma série de processos de diferenciação

(queratinização e cornificação), cujo produto final é a célula cornificada morta. Esse processo contínuo de proliferação, migração, queratinização, cornificação e descamação final das células é regulado por mecanismos de retroalimentação. Um distúrbio dos mecanismos reguladores, observado constantemente em doenças de pele, resulta com frequência em hiperqueratose (KÖNIG e LIEBICH, 2016).

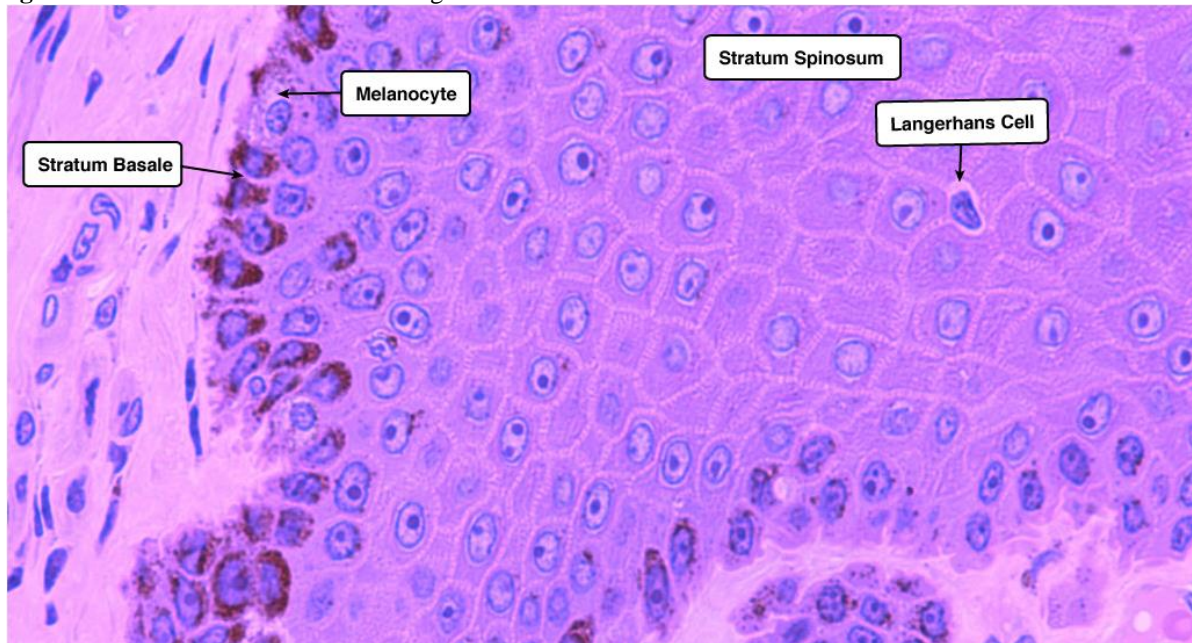
Um ciclo completo desde a célula nova até sua descamação normalmente leva de 20 a 30 dias, dependendo da espécie. A qualidade da queratinização e da cornificação depende em grande parte da nutrição recebida pelas células. A superfície disponível para difusão entre a derme e a epiderme é maior nos lados das papilas (peripapilar) do que na extremidade pontiaguda (suprapapilar) ou entre as papilas (interpapilar) (SISSON e GROSSMAN, 2015).

Desse modo, o corno peripapilar é diferente dos cornos suprapapilar e interpapilar quanto à sua estrutura e possui propriedades mecânicas melhores. De modo geral, dois tipos diversos de cornificação podem ser identificados: a cornificação macia e a cornificação dura. A cornificação macia ocorre em associação à camada granulosa e é o processo típico para a pele. O tipo duro é uma modificação do processo de cornificação e é característico para a epiderme da falange distal onde não há camada granulosa (KÖNIG e LIEBICH, 2016).

Queratinócitos totalmente cornificados, as células córneas, são unidos por material de cobertura da membrana (MCM). Dessa forma, a estrutura do corno pode ser comparada a um muro de tijolos: as células são os tijolos, o MCM, a argamassa. O MCM inclui lipídeos, como a ceramida, que é responsável pelas propriedades semipermeáveis da camada córnea com relação a água e a moléculas hidrossolúveis, enquanto moléculas lipossolúveis conseguem penetrar a epiderme facilmente (SISSON e GROSSMAN, 2015).

A característica de resistência à água da camada córnea é essencial para mamíferos terrestres e aves, e foi um pré-requisito para a saída dos animais do meio aquático para a vida terrestre. Vários tipos de células são responsáveis pelos 15% restantes da epiderme. Embora estejam em menor quantidade, essas células têm um papel importante na grande variedade de funções do tegumento, sendo elas: melanócitos; células de Langerhans (Figura 2); e células de Merkel (KÖNIG e LIEBICH, 2016).

Figura 2 – Melanócitos e células de Langerhans



Fonte: König e Liebich (2016)

A figura 2 mostra os melanócitos onde se localizam no estrato basal e estendem os processos entre os queratinócitos do estrato basal e espinhoso, e as células de Langerhans que são células apresentadoras de antígenos no sistema imunológico.

Para König e Liebich (2016), os melanócitos são responsáveis pela pigmentação da pele. Produzem grânulos amarelados ou pretos (melanossomos) que são assimilados por queratinócitos vizinhos. Esses melanossomos se agrupam ao redor dos núcleos dos queratinócitos e, desse modo, os protegem do efeito mutagênico da radiação UV. Os melanossomos são os responsáveis pela cor da pele e propiciam camuflagem e coloração de regiões específicas da pele que expressam sinais para outros animais. Já as células de Langerhans integram o componente celular do sistema imune e pertencem ao sistema de fagocitose mononuclear (MPS). Desempenham uma função importante na defesa do corpo contra infecções virais, tumores cutâneos e alergias de contato (SISSON e GROSSMAN, 2015).

Por fim, as células de Merkel são particularmente numerosas ao redor das elevações táteis e funcionam como receptores ao toque. São células epiteliais neuroendócrinas que reagem a estímulos mecânicos e conduzem as informações recebidas para as terminações nervosas livres no interior do epitélio (KÖNIG e LIEBICH, 2016).

2.2 Derme

Para Sisson e Grossman (2015), a derme representa a estrutura de tecido conectivo do tegumento e constitui a parte da pele da qual se obtém o couro após o processo de curtição, e é a parte do tegumento que mais contribui para sua espessura. A espessura da derme varia de acordo com a espécie e com a área do corpo. A espessura da derme diminui desde a face dorsal para a face ventral no abdome, e da face proximal para o distal nos membros. A derme é mais desenvolvida no lado extensor das articulações que no lado flexor.

A derme é amplamente composta por fascículos de fibras colágenas dispostos paralelamente à superfície da pele. As fibras entrelaçadas formam uma rede densa que responde pelo aumento da força de tensão do tegumento. Fibras elásticas que formam uma rede adicional deixam o tegumento maleável, e essas fibras se entrelaçam com o tecido mole dos corpos do pelo e proporcionam uma suspensão estável e elástica do folículo piloso inserido na epiderme (KÖNIG e LIEBICH, 2016).

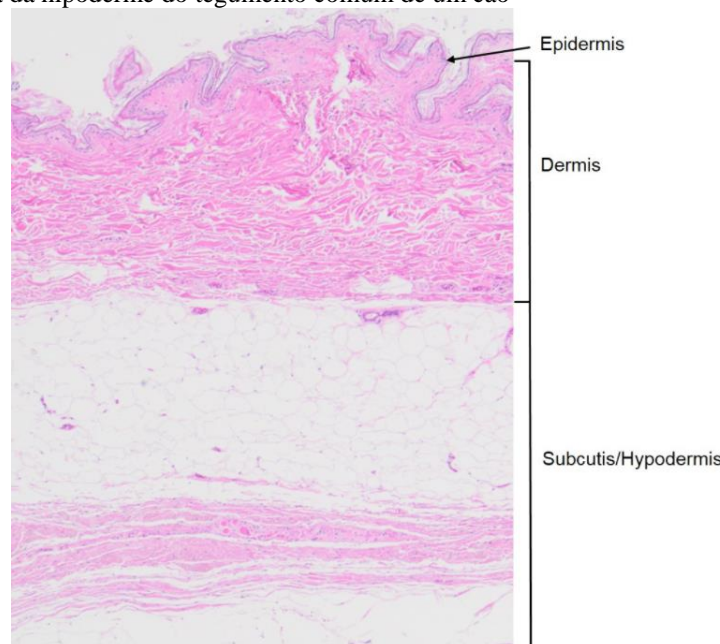
A orientação das fibras colágenas e elásticas difere de acordo com a região do corpo, criando as chamadas linhas de fenda. Essas linhas de fenda podem ser demonstradas ao se criar uma incisão circular, a qual irá resultar em uma fenda na direção dessas fibras. O conhecimento da orientação geral dessas fibras é essencial para o cirurgião, de modo que ele possa realizar incisões paralelas e reduzir a tensão na incisão. Incisões e ferimentos perpendiculares às fibras resultam em feridas abertas largas. A derme pode ser subdividida em: camada reticular e camada papilar (KÖNIG e LIEBICH, 2016).

A densa camada reticular é rica em fibras e pobre em células, situando-se diretamente na tela subcutânea. A camada papilar sob a epiderme é rica em vasos sanguíneos e células. O contato entre a camada papilar e a epiderme aumenta com o desenvolvimento de cristas e papilas. Essas estruturas são tratadas de forma conjunta como o corpo papilar, o qual desempenha duas funções principais: aumentar a aderência mecânica entre a derme e a epiderme, e intensificar a difusão de substâncias nutritivas da derme intensamente vascularizada para a epiderme pouco irrigada (SISSON e GROSSMAN, 2015). O corpo papilar é, consideravelmente, desenvolvido em áreas sem pelos onde o tegumento se expõe a desgaste intenso como, por exemplo, os lábios e os coxins digitais. A ausência de maior demanda por substâncias nutritivas pela epiderme leva a uma crescente diferenciação do corpo papilar (SISSON e GROSSMAN, 2015).

2.3 Hipoderme ou Tecido Subcutâneo

A hipoderme ou também denominada de tecido subcutâneo é uma camada espessa que reside abaixo da derme (Figura 3) (SISSON e GROSSMAN, 2015). É uma camada frouxa de tecido areolar rica em gordura, vasos sanguíneos e linfáticos, e nervos. Além disso, ela contém um tipo de receptor de pressão denominado corpúsculo de Paccini. O corpúsculo de Meissner na derme é sensível a pressão delicada, enquanto o corpúsculo de Paccini na hipoderme é sensível a pressão mais forte (COLVILLE e BASSERT, 2017).

Figura 3 – Histologia da hipoderme do tegumento comum de um cão



Fonte: Colville e Bassert (2017)

A figura 3 mostra um abundante tecido lipídico na hipoderme ou tecido subcutâneo. Os adipócitos que compõem a gordura subcutânea são células poliédricas com citoplasma abundante e sem coloração (COLVILLE e BASSERT, 2017). Os núcleos são periféricos e difíceis de discernir (devido à compressão pelo lipídio intracelular). O lipídio é eliminado durante o processamento de rotina, o que é responsável pela ausência de coloração do lipídio nessas células. Tratos finos de tecido conjuntivo colágeno fornecem estrutura à hipoderme (COLVILLE e BASSERT, 2017).

As fibras da hipoderme e as da derme são contínuas umas às outras, tornando indefinida a distinção entre estas duas camadas. A hipoderme é importante, porque permite que a pele se movimente livremente sobre o osso e o músculo subjacente sem colocar tensão na pele que resultaria em rompimento (COLVILLE e BASSERT, 2017).

3 DERMATITE ATÓPICA CANINA (DAC)

3.1 Estudos genômicos em cães com dermatite atópica (DA)

Os sinais clínicos da DAC refletem uma interação complexa entre as características genéticas do paciente e o ambiente em que vive. Os sinais clínicos e as respostas ao tratamento podem variar entre cães da mesma raça e entre diferentes raças de cães (BIZIKOVA et al., 2021; CECHI, 2018). Existem vários genes envolvidos na patogênese da doença e que afetam as respostas imunológicas inatas e adaptativas, bem como o desenvolvimento e a manutenção da barreira cutânea. Por meio da genotipagem e subconjuntos clínicos da DAC, melhorias nos testes de diagnóstico e a capacidade de prever respostas aos agentes terapêuticos estão sendo realizados (FERREIRA et al., 2021).

Jaeger et al. (2020) e Shaw et al. (2020), apoiam que raças caninas possuem uma base genética para a DA, embora a predileção varie entre as regiões. A herdabilidade média em cães-guia britânicos como o Labrador Retrievers e Golden Retrievers é de 0,47% indicando que 50% do risco de desenvolver DA é determinado pelo genótipo de um indivíduo. O risco é maior quando ambos os pais têm DA e quando apenas 1 dos pais é afetado, e esse risco é menor quando nenhum dos pais tem essa afecção.

Até o momento, as análises identificaram genes incluindo a filagrina e genes que afetam a função dos linfócitos, que afetam as concentrações circulantes de Imunoglobulina E (IgE) e que afetam o receptor de citocina para linfopietina estromal tímica (TSLP) (NUTTALL et al., 2019). A filagrina é uma proteína multifuncional presente na pele e, quando anormal, contribui para a não funcionalidade da barreira cutânea e está envolvida no desenvolvimento de DA. A falta de envolvimento da filagrina pode ser uma das razões para o fenótipo variável da doença entre as raças (NUTTALL et al., 2019).

Nuttall et al. (2019) cita como exemplo as descobertas de 3 genomas em cães da raça West Highland White Terrier e informa que o gene da filagrina não está envolvido no desenvolvimento da DA, enquanto o mesmo gene da filagrina está associado à DA em Golden Retrievers. Aparentemente, West Highland White Terrier com DA podem ter disfunção na barreira cutânea, mas essas disfunções podem envolver genes que diferem daqueles que mediam a não funcionalidade da barreira cutânea em outras raças de cães portadores da doença (JAEGER et al., 2020 e SHAW et al., 2020).

Até o momento, apenas o gene para o receptor de linfopietina estromal tímica parece estar envolvido na DAC. A linfopietina estromal tímica é uma citocina produzida por

queratinócitos após o dano epidérmico. Ela inicia as respostas das células Th2 e estimula o prurido. Uma mudança na expressão ou afinidade do receptor de linfopoietina estromal tímica pode permitir que esta citocina pró-inflamatória se ligue mais firmemente estimulando, assim, a inflamação (FERREIRA et al., 2021). Outros genes potencialmente envolvidos incluem a proteína tirosina fosfatase que modula as respostas das células T e B aos antígenos e a placofilina-2, uma proteína envolvida na adesão epidérmica. Juntas, as análises genômicas desregulam o sistema imunológico e afetam a barreira cutânea (JAEGER et al., 2020 e SHAW et al., 2020).

A DA é claramente uma doença hereditária, embora a interação com fatores ambientais como a exposição a alérgenos, poluentes e estilo de vida urbano e rural, também influenciam o risco da doença e do fenótipo entre os cães (BIZIKOVA et al., 2021). Novas técnicas genômicas têm o potencial para permitir a identificação de polimorfismos de genes relevantes associados à doença e, no entanto, a base genética é complexa e varia entre as raças e regiões geográficas. Essa complexidade pode explicar diferenças na clínica e nas respostas ao tratamento de cães que são afetados, o que dificulta o diagnóstico da DA (FERREIRA et al., 2021).

Ferreira et al. (2021), Bizikova (2021) e Nuttall et al. (2019) defendem que avanços na bioinformática devem ajudar a vincular certos genótipos e fenótipos clínicos. Algoritmos preditivos podem, então, ser usados para identificar cães em risco de desenvolver DA, selecionar intervenções para prevenir o desenvolvimento de doenças, elaborar programas de tratamento eficazes e prever a probabilidade de sucesso ou risco de efeitos adversos associados a diferentes tratamentos. No entanto, programas de reprodução seletiva que evitam a propagação por cães com DA devem ser realizados com cuidado para evitar a seleção de outras características deletérias, particularmente se o pool genético é restrito. Embora a análise genômica para DAC esteja em seus estágios iniciais, irá, sem dúvida, contribuir para abordagens diagnósticas e opções de tratamento no futuro (FERREIRA et al., 2021).

3.2 Microbioma cutâneo em cães com dermatite atópica

Cães com DA são predispostos a infecções estafilocócicas e *Malassezia* recorrentes na pele e nas orelhas (SARIDOMICHELAKIS e OLIVRY, 2018). Estafilococos e *Malassezia* podem estimular a liberação de pruritogênicos e citocinas inflamatórias das células da pele. Esses microrganismos também produzem alérgenos convencionais que resultam em desgranulação de mastócitos mediada por IgE, ativação clonal de células T induzida por superantígenos e danos da barreira cutânea associados a proteases (OLIVRY et al., 2019).

A compreensão completa de todos os organismos na pele tornou-se recentemente crítica. O microbioma cutâneo inclui todos os microrganismos e suas características genéticas que vivem na pele, e as interações entre a microbiota e o hospedeiro afetam a patogênese de DAC. A microbiota comensal é vital para a saúde e elas podem prevenir a invasão de patógenos e interagir com o sistema imunológico inato e adaptativo para induzir a tolerância a estímulos ambientais inofensivos (OLIVRY et al., 2019). Perda de biodiversidade na microbiota da pele e do trato gastrointestinal tem sido associada ao desenvolvimento de doenças inflamatórias e alérgicas crônicas em pacientes caninos (FERREIRA et al., 2021).

Em comparação de cães saudáveis, há diminuição da biodiversidade entre a microbiota cutânea com um aumento notável no número de estafilococos em cães com DA (FERREIRA et al., 2021). A inflamação de baixo grau pode ser um fator de seleção que favorece mais bactérias patogênicas e diminui a sobrevivência de bactérias residentes e inofensivas na pele. Cães alérgicos têm maior número e proporção de estafilococos em relação a outras bactérias e tem diversidade reduzida entre microrganismos cutâneos (OLIVRY et al., 2019).

A proporção de estafilococos parece se correlacionar com a gravidade da doença. A resposta ao tratamento antimicrobiano é complexa e não elimina todas as bactérias, mas restaura a diversidade bacteriana, diminuindo a população de estafilococos e melhorando a função da barreira cutânea. As interações entre o sistema imunológico, a microbiota e a barreira cutânea justificam muito mais estudos, com potencial para gerar novas ideias em relação ao tratamento para a DA (OLIVRY et al., 2019).

4 CARACTERIZAÇÃO DA DERMATITE ATÓPICA NOS CÃES

Segundo Nuttall et al. (2019), a DA tem características históricas e características clínicas, embora a distribuição das lesões e os sinais clínicos variam entre os cães e raças de cães. Uma característica fundamental da doença é o prurido (Figura 4), que é o motivo mais comum que os tutores buscam a assistência do profissional médico veterinário dermatologista.

Figura 4 – Paciente com lesões multifocais da DAC



Fonte: Nuttall et al. (2019)

A figura 4 mostra um cão que apresentava uma exacerbação aguda de sinais anteriores à DA. Eritema, edema, escoriações e pápulas podem ser observados nas axilas (b, c), região esternal (b), regiões inguinais (a, b, d) e coxas medial (exemplo do cenário b).

O prurido está associado a lesões de pele com uma distribuição característica ao redor da boca, olhos (especialmente na presença de conjuntivite), orelhas, flexura de articulações do cotovelo, do carpo e tarso, dígitos e pele interdigital, abdome ventral, períneo e face ventral da cauda proximal (SARIDOMICHELAKIS e OLIVRY, 2018). E Bizicova et al. (2020) completa dizendo que o prurido parece preceder outros sinais clínicos e é responsivo a ação de esteroides. Algumas raças apresentaram fenótipos mais específicos, incluindo o Shar-pei e West Highland White Terrier, com prurido mais frequente e lesões na região dorso lombar ou cães Pastores Alemães, com lesões que afetam os cotovelos, membros pélvicos e torácicos (BIZIKOVA et al., 2020). As lesões perioculares e perinasais podem refletir a coexistência de uma conjuntivite ou rinite atópica prurítica, respectivamente (OLIVRY et al., 2019).

A maioria dos pacientes, contudo, apresenta lesões que são secundárias a um traumatismo auto induzido, tais como escoriações, alopecia auto induzida, liquenificação e hiperpigmentação. Uma distribuição das lesões cutâneas da DAC é variável e depende provavelmente do caráter crônico da doença e dos alérgenos afetados (OLIVRY et al., 2019). Além disso, leveduras e infecções bacterianas têm sido relatadas como complicações afetando cães com DA. Algumas características menos comuns, tais como urticária (2-3%), dermatite

úmida aguda (1-11%), hiperidrose (4-13%), fístulas interdigitais (13-22%) e seborreia (8-14%), foram avaliadas em estudos recentes (BIZIKOVA et al., 2020).

5 DIAGNÓSTICO

Para Nuttall et al. (2019), não existe nenhum teste de diagnóstico para esta enfermidade. O diagnóstico depende da história, dos sinais clínicos (Figura 5) e da exclusão de outras possíveis causas do prurido.

Figura 5 – Fotografia de um cão com dermatite atópica crônica



Fonte: Nuttall et al. (2019)

Pode-se observar na figura 5 a distribuição das lesões na região ventral, face e no membro pélvico da paciente, principalmente nos pés (NUTTALL et al., 2019). O conjunto de critérios mais recente do diagnóstico para DA que foram desenvolvidos inclui o prurido inicial sem lesões em cães jovens com menos de 3 anos de idade, estilo de vida dentro de casa, pés afetados, aspectos côncavos das orelhas e inicial responsividade à administração de glicocorticoides (FERREIRA et al. 2021). A menos que o cão tenha dermatite alérgica a pulgas, por ácaros, piolhos ou sarnas, a região caudal do dorso e as margens da orelha não são afetadas (Figura 5) (HENSEL et al., 2019).

Ferreira et al. (2021), diz que a abordagem de quatro etapas para facilitar a identificação de doenças subjacentes em cães com prurido referente à DA tem sido proposta. Para chegar a um diagnóstico da DA, causas curáveis subjacentes do principal sinal clínico devem ser regulamentadas com o tratamento administrado. As quatro principais causas de prurido, em

ordem de dificuldade de tratamento, são: infestações parasitárias, piodermites ou infecções fúngicas, alergia por alimentos e, por fim, a DA.

Cechi (2018) expõe que na maioria das regiões do mundo, as pulgas e infestações de *Sarcoptes scabiei* são mais importantes. No entanto, em algumas regiões geográficas, as infestações por outros ácaros, sarnas e/ou piolhos devem ser consideradas. A piodermite estafilocócica e infecções fúngicas causadas por *Malassezia* spp. são as infecções mais comuns da pele e das orelhas, e requerem gerenciamento. Além dos parasitas, a alergia alimentar deveria ser considerada para cães com prurido não sazonal na presença ou ausência de sintomatologia clínica no trato gastrointestinal. O tratamento e o controle de infestações ectoparasitárias e infecções de pele permitem a avaliação de qualquer prurido não resolvido (FERREIRA et al., 2021).

Cecchi (2018) ainda diz que testes de alimentos devem ser avaliados, cuidadosamente, e devem ser realizados em cães com prurido não sazonal. A alergia alimentar, em que todos os sinais clínicos são controlados apenas pela dieta, é incomum em cães, porém pode ser um dos gatilhos para o desenvolvimento de prurido e de inflamação nos cães atópicos, o que levará para o desenvolvimento da DA induzida pela alimentação. Tendo descartado ou eliminado outras causas potenciais, o diagnóstico de DA poderá ser confirmado (FERREIRA et al., 2021).

A avaliação de um paciente pruriginoso requer conhecimento e um passo a passo que leve a um diagnóstico definitivo. Os diagnósticos diferenciais (Quadro 1) precisam ser restringidos usando informações derivadas da história, das descobertas no exame físico, testes de diagnóstico, quando necessário, e resposta ao tratamento. Métodos básicos de amostragem e testes de diagnóstico, podem ser importantes para descartar a maioria dos diferenciais, como: identificação das pulgas, raspado de pele e exame citológico de amostras da pele e orelha do paciente (HENSEL et al., 2019).

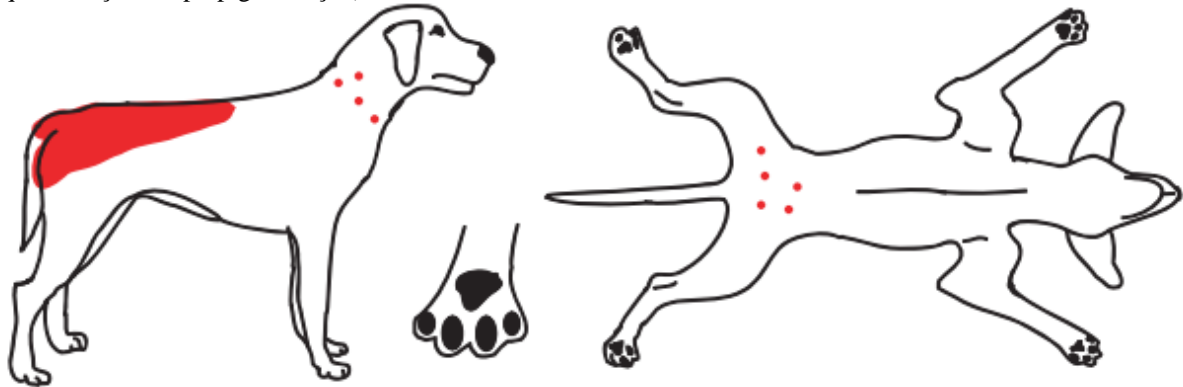
Quadro 1 – Diagnósticos diferenciais importantes para pele pruriginosa em cães

| | |
|---|--|
| Doenças cutâneas por ectoparasitas | Pulgas Sarna (<i>Sarcoptes scabiei</i>) Demodicose Cheyletiellosis Pediculose Otoacarias (<i>Otodectes cynotis</i>) Trombiculíase Ácaros nasais (<i>Pneumonyssus caninum</i>) |
| Infecções microbianas da pele | Piodermite estafilocócica Dermatite Malassezia |
| Doenças alérgicas de pele | Dermatite alérgica a picada de pulgas (DAPP) Dermatite atópica Intolerância / alergia alimentar Hipersensibilidade à picada de inseto Dermatite de contato |

Fonte: Adaptado de Hensel et al. (2019)

Dependendo da complexidade do caso, algumas etapas podem ser realizadas ao longo dos retornos ou realizadas de uma só vez. Essas etapas incluem a possibilidade de pulgas embora os sinais clínicos em um cão com infestação por pulgas sejam variáveis. A localização das lesões cutâneas e prurido associados à dermatite alérgica a picada de pulgas (DAPP) são mais comumente encontradas na área lombossacral, base da cauda e coxas caudomedial (Figura 6) (BRUET et al., 2019). Uma infestação por pulgas está associada ao aumento da contagem de pulgas, enquanto que em cães com DAPP pode não ser o caso. Além disso, os médicos veterinários devem estar cientes de que muitos cães atópicos podem sofrer de DAPP concomitante, o que pode complicar o diagnóstico clínico (HENSEL et al., 2019).

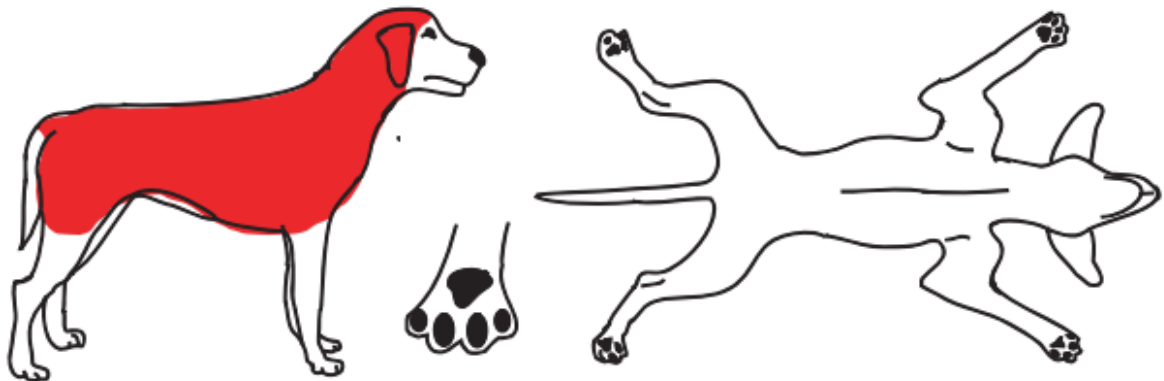
Figura 6 – Desenho esquemático da distribuição das lesões cutâneas e prurido associados à DAPP (Lesões agudas: máculas eritematosas, pápulas, pápulas com crosta, pontos quentes. Lesões crônicas: alopecia auto-induzida, liquenificação e hiperpigmentação)



Fonte: Bruet et al. (2019)

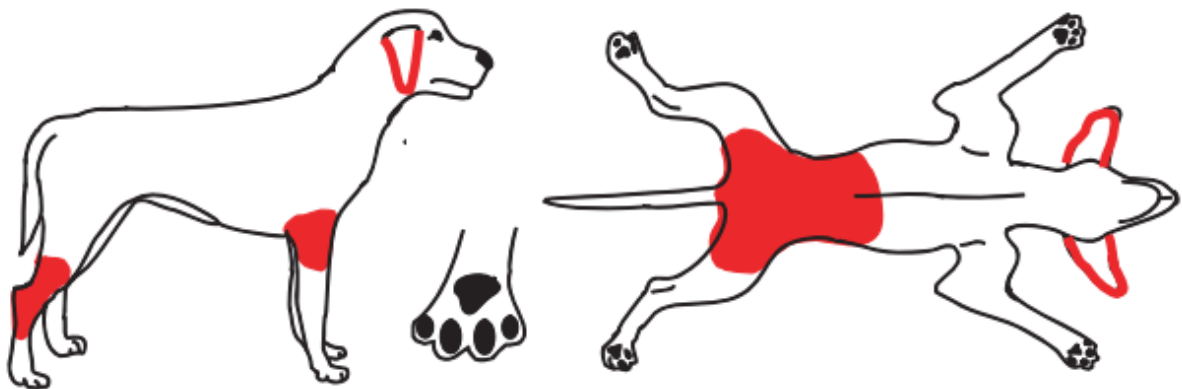
Além das pulgas, outros ectoparasitas podem estar associados a prurido, por exemplo: sarna sarcóptica, queiletielose, pediculose, trombiculíase, otoacariose, ou pode ser encontrada uma doença concomitante, como a demodicose. Embora a maioria desses parasitas favorecem áreas específicas do corpo (Figuras 7, 8, 9, 10 e 11), eles podem ser difíceis de distinguir clinicamente HENSEL et al., 2019.

Figura 7 – Desenho esquemático da distribuição de lesões cutâneas e prurido associados a Piolhos / Cheyletiella. Piolhos: Sem lesões visíveis ou escamação e escoriação leves. Cheyletiella: seborreia dorsal marcada



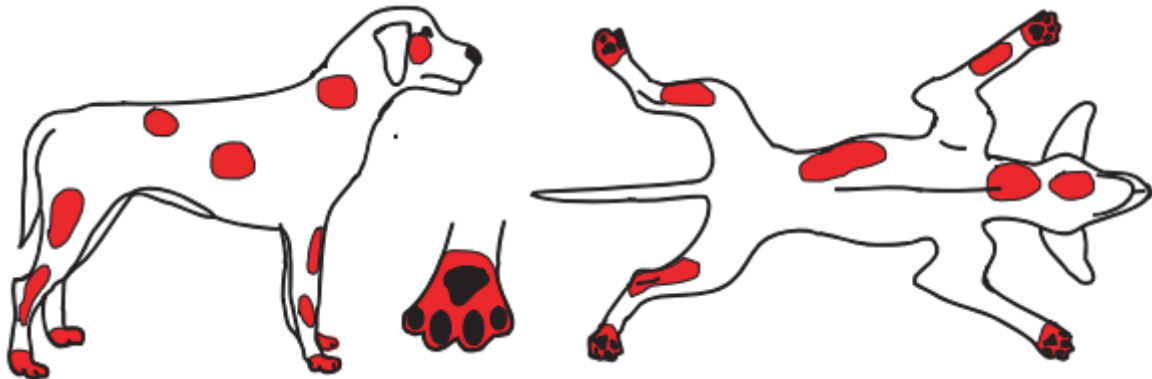
Fonte: Hensel et al. (2019)

Figura 8 – Desenho esquemático da distribuição das lesões cutâneas e prurido associados à sarna sarcóptica. As lesões incluem erupção papular, eritema, descamação, escoriações



Fonte: Hensel et al. (2019)

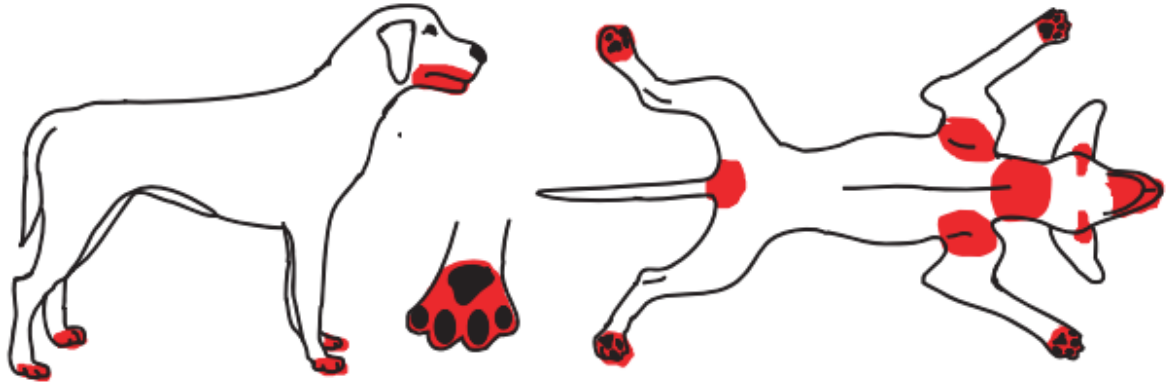
Figura 9 – Desenho esquemático da distribuição das lesões cutâneas e prurido associados à demodicose. As lesões incluem alopecia focal, multifocal ou generalizada, descamação, eritema, cilindros foliculares, comedões, furunculose



Fonte: Hensel et al. (2019)

É importante, também, considerar a possibilidade de infecção por estafilococos e crescimento excessivo de *Malassezia*. As infecções bacterianas da pele causadas por *Staphylococcus pseudintermedius* são comuns em cães com DA. As lesões típicas de pioderma superficial, como erupção papulopustular e colarinhos epidérmicos, são frequentemente distintos o suficiente para fazer um diagnóstico clínico. No entanto, o diagnóstico inicial deve ser confirmado pelo exame de amostras citológicas, coradas com Diff-Quik®, retirando manchas da pele por impressão ou por impressões de fita de acetato (MILLER 2021, GRIFFIN e CAMPBELL, 2021). O teste de diagnóstico mais eficaz para a identificação da *Malassezia* é a citologia da pele em áreas afetadas como as dobras cutâneas, áreas com liquenificação e seborreia oleosa (Figura 12) (HENSEL et al., 2019; MILLER 2021, GRIFFIN e CAMPBELL, 2021). A *Malassezia pachydermatis* é um microrganismo de levedura em brotamento (3-5 micrômetro de diâmetro) com forma oval, permitindo facilmente a sua identificação. Em geral, os sinais clínicos associados à presença citológica de leveduras refletem um crescimento excessivo de infecção (MILLER 2021, GRIFFIN e CAMPBELL, 2021).

Figura 10 – Desenho esquemático da distribuição das lesões cutâneas e prurido associados à dermatite por *Malassezia*. As lesões incluem eritema e hiperpigmentação



Fonte: Hensel et al. (2019)

Por fim, considerar a alergia cutânea pelo alimento. O prurido relacionado a alimentos pode ser causado por dois diferentes mecanismos: reação mediada não imune (intolerância pelo alimento), a outra imunomediada que inclui hipersensibilidade mediada por IgE (alergia alimentar) (HILLIER e GRIFFIN, 2020). Além disso, a presença de sinais gastrointestinais, como diarreia, êmese, tenesmo, fezes moles, flatulência e o aumento do número de evacuações é tipicamente visto na DAC induzida por alimentos (HILLIER e GRIFFIN, 2020).

Um plano de manejo vitalício para cães afetados deve ser desenvolvido, porque a DA não é curável. O plano de gestão precisa ser adaptado para cada tutor do paciente e para cada paciente. Os objetivos do tratamento são para maximizar a qualidade de vida do paciente com esta dermatopatia diminuindo a alergia do paciente em crise, minimizando o custo e os efeitos adversos das medicações. Com isso, algumas diretrizes de tratamento para esta afecção foram estabelecidas (NUTTALL et al., 2019).

6 TRATAMENTO

Para Miller, Griffin e Campbell (2021), dadas as informações disponíveis até o momento, surge a pergunta sobre a melhor forma de tratar cães com DA. Resultados de estudos genômicos indicam que a abordagem de tratamento deve ser ajustada para cada cão individualmente com base em sua raça, sinais clínicos e respostas às intervenções. Estudos da microbiota da pele sugere que a carga do patógeno na pele dos cães afetados deve ser reduzida com tratamentos tópicos e uso criterioso de antimicrobianos sistêmicos de amplo espectro (HILLIER, 2020).

Na base das descobertas das investigações de barreira cutânea, nutrição ideal e tratamentos tópicos com lipídios devem ser considerados. Todas as informações acumuladas

reforçam o fato de que a DA é mais do que apenas uma doença baseada em alergia mediada por IgE. As diretrizes de tratamento para cães com DA enfatizam a necessidade de uma abordagem multimodal que é personalizado para cada cão afetado. Para qualquer cão com DA, o primeiro passo no regime de tratamento é proporcionar alívio do prurido e da inflamação. Quase todos os cães exigirão alguma forma de tratamento com anti-inflamatório e antiprurítico (MILLER 2021, GRIFFIN E CAMPBELL, 2021).

Com mais tratamentos direcionados disponíveis atualmente, a administração de glicocorticoides não se faz necessária para o tratamento da maioria dos cães com DA, mas os corticoides ainda são utilizados na terapia reativa da DAC. A ciclosporina tem sido usada no tratamento de cães com essa afecção por mais de uma década com razoável eficácia e segurança (FERREIRA et al., 2021). O oclacitinib, que é um inibidor de JAK e um anticorpo monoclonal anti-IL-31, fornece potencial alívio dos sinais clínicos em cães com a DA. O desenvolvimento dessas opções de tratamento estava diretamente relacionado à melhor compreensão do papel das citocinas na patogênese desta enfermidade (NUTTALL et al., 2019).

O uso do processo de diagnóstico em 4 etapas descritos para identificar a DAC com prurido pode maximizar sucesso do tratamento (FERREIRA et al., 2021). A etapa 1 incentiva o controle de ectoparasita. As novas isoxazolinas de amplo espectro administradas por via oral podem fornecer excelente resultados contra pulgas, carrapatos e ácaros, reduzindo o prurido em cães alérgicos a picada de pulgas, como também pela DA (FERREIRA et al., 2021). A etapa 2 defende o uso tópico como tratamento para controlar infecções bacterianas e fúngicas, pois o banho reduz prurido, o odor, a exsudação e crostas associadas à infecção. O banho, também, remove alérgenos da pele e proporciona alívio temporário do prurido, e quando combinado com tratamentos tópicos de lipídios, a qualidade da barreira cutânea também melhora (BRUET et al., 2019).

A etapa 3 envolve o diagnóstico e a prevenção de cães com DA induzida por alimentos e várias dietas foram desenvolvidas para facilitar o reparo da barreira cutânea. No entanto, cães com DA que foram alimentados com uma dieta enriquecida com ácidos graxos essenciais teve reduções no prurido e redução da inflamação na pele (CHERMPRAPAI et al., 2019). A etapa 4 leva ao diagnóstico da DA. Porém, isso é difícil porque a natureza genética da doença e a incapacidade para controlar a exposição a muitos fatores desencadeadores, como pólen, ácaros ou bolores, uma vez que um diagnóstico da DA é realizado para um determinado paciente canino, e as opções de tratamento precisam ser consideradas (BRUET et al., 2019).

Até o momento, a imunoterapia específica para alérgenos é o único tratamento para DAC e que parece ter o potencial de normalizar a resposta imunológica desregulada, no entanto,

a duração desse tratamento é longa e, infelizmente, é ineficaz em alguns cães, e quando eficaz, pode reduzir substancialmente a necessidade de anti-inflamatório ao longo da vida do paciente afetado (BERTINO et al., 2020). A interpretação dos resultados do teste de alergia requer experiência e habilidade, e a imunoterapia, nesse contexto, pode ser difícil, pois são necessários ajustes frequentes da dosagem para que se tenha resultados ideais, sendo possível que a resposta depende de paciente para paciente e as opções de tratamento incluem administração de medicamentos pelas vias subcutânea, sublingual e intralinfática, mas faltam evidências sobre qual abordagem é a melhor (ALMELA et al., 2018).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da pesquisa realizada, o diagnóstico da DAC é baseado no cumprimento de critérios clínicos e na exclusão de outras possíveis causas com sinais clínicos semelhantes. O raspado da pele e a citologia devem ser considerados, quando necessário, como parte de um exame minucioso para que os alérgenos sejam identificados. O paciente tem como principal sinal o prurido, fazendo com que o seu tutor procure a assistência médica e por ser uma afecção crônica, a terapêutica, muito das vezes, exige dois fatores importantes como a conscientização e a dedicação no tratamento, o que impacta no dia a dia do mesmo. Considera-se, ainda, que este trabalho deve ser um estudo continuado, assim sendo sugere-se um relato de caso com acompanhamento desde o início do atendimento/assistência médica descartando as hipóteses que causam o prurido por alérgenos como ácaros, sarnas, pulgas, piolhos, alimentação, com intuito ao chegar ao diagnóstico da DA e realizando a terapêutica como forma paliativa para o conforto e bem-estar do paciente.

REFERÊNCIAS

- ALMELA, R. M.; RUBIO, C. P.; CERON, J. J.; ANSON, A.; TICH, A.; MAYER, U. Selected serum oxidative stress biomarkers in dogs with non-food-induced and food-induced atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 29: 229-e82, 2018.
- ALVES, B. H. et al. Dermatite atópica canina: Estudo de caso. *PUBVET*, [S. l.], v. 12, n. 8, p. 1-6, ago. 2018.
- BERTINO, L.; GUARNERI, F.; CANNAVÒ, S. F.; CASCIARO, M.; PIOGGIA, G., GANGEMI, S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxidants*. 9: 196, 2020.

BIZIKOVA, P.; PUCHEU-HASTON, C. M.; EISENSCHENK, M. N.; MARSELLA, R.; NUTTALL, T.; SANTORO, D. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, v.26, p.95-e26, 2020.

BIZIKOVA, P.; PUCHEU-HASTON, C. M.; EISENSCHENK, M. N. et al. Review: role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*; 26:95–103, 2021.

BRUET, V.; BOURDEAU, P.J.; ROUSSEL, A.; IMPARATO, L.; DESFONTIS, J. C. Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. *Vet Dermatol*; 23(6):487–e493, 2019.

CARDOSO, M. J. L. et al. Dermatopatias em cães: revisão de 257 casos. *Archives of Veterinary Science*, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 66-74. 2011.

CECCHI, L.; D'AMATO, G.; ANNESI-MAESANO, I. External exposome and allergy respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*; 141:846–857, 2018.

CHERMPRAPAI, S.; EDERVEEN, T. H. A.; BROERE, F.; BROENS, E. M.; SCHLOTTER, Y. M.; SCHALKWIJK, S. V.; BOEKHORST, J.; VAN HIJUM, S. A. F. T.; RUTTEN, V. P. M. G. The bacterial and fungal microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an exploratory study. *Veterinary Microbiology*. 229: 90-99, 2019.

COLVILLE, T.; BASSERT, J. M. **Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária**. - 2 ed. São Paulo: Elsevier, 2017.

CORK, M. J.; DANBY, S. G.; VASILOPOULOS, Y.; HADGRAFT, J.; LANE, M. J.; MOUSTAFA, M.; GUY, R. H.; MACGOWAN, O. L.; TAZIAHNINI R.; WARD, S. J. Epidermal Barrier Dysfunction in Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 129: 1892-1908, 2019.

FAVROT, C.; FISCHER, N.; OLIVRY, T.; ZWICKL, L.; AUDERGON, S.; ROSTAHER, A. Atopic dermatitis in West Highland white terriers – part I: natural history of atopic dermatitis in the first three years of life. *Veterinary Dermatology*. 31(2): 106-110, 2019.

FERREIRA, T. C.; VERDE-LIMA, J. F.; JÚNIOR, J. A. S.; FERREIRA, T. M.; VIANA, D. A.; PINHEIRO-NUNES, D. C. S. Analysis of Systemic and Cutaneous Inflammatory Immune Response in Canine Atopic Dermatitis. *Acta Scientiae Veterinariae*, 49: 1782, 2021.

GASPARETTO, N. D. et al. Prevalência das doenças de pele não neoplásicas em cães no município de Cuiabá, Mato Grosso. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, v. 33, n. 3, p. 359-362, mar. 2013.

HENSEL, P.; SANTORO, D.; FAVROT, C. *et al.* Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res* 11, 196, 2019.

HILLIER, A.; GRIFFIN, C. E. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Vet Immunol Immunopathol*; 81(3-4):227–31, 2020.

- JAEGER, K.; LINEK, M.; POWER, H. T. et al. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol*; 21:118–122, 2020.
- KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H-G. **Anatomia dos animais domésticos**: texto e atlas colorido. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
- LI, W. C.; MO, L. J.; SHI, X.; LIN, Z. Y.; LI, Y. Y.; YANG, Z.; WU, C. L.; LI, X. H.; QIN, L. Q.; MO, W. N. Antioxidant status of serum bilirubin, uric acid and albumin in pemphigus vulgaris. *Clinical and Experimental Dermatology*. 43:158-163, 2018.
- MILLER, W.H.; GRIFFIN, C. E; CAMPBELL, K. L. In: *Small Animal Dermatology*. 7th ed. St. Louis: W.B. Elsevier; 2021. p. 57–107.
- NUTTALL, T. J.; MARSELLA, R.; ROSENBAUM, M. R.; GONZALES, A. J.; FADOK, V. A. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1291–1300, 2019.
- OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRELAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, v.21, p. 233-248, 2019.
- PIEREZAN, F.; OLIVRY, T.; PAPS, J. S.; LAWHON S. D.; WU, J.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI, J. S.; RODRIGUES-HOFFMANN, A. The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 27(5): 332-e82, 2018.
- SANTORO, D.; MARSELLA, R.; PUCHEU-HASTON, C. M.; EISENSCHENK, M. N.; NUTTALL, T.; BIZIKOVA, P. Review: pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*. 26: 84-e25, 2019.
- SARIDOMICHELAKIS, M. N.; OLIVRY, T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, v.207, p.29-37, 2018.
- SHAW, S.C.; WOOD, J.L.; FREEMAN, J. et al. Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *Am J Vet Res*; 65:1014–1020, 2020.
- SISSON, S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos animais domésticos**. - 5 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- SOUZA, T. M. et al. Prevalência das dermatopatias não-tumorais em cães do município de Santa Maria, Rio Grande do Sul (2005-2008). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 157-162, fev. 2009.
- THIJS, J. L.; STRICKLAND, I.; BRUIJNZEEL-KOOMEN, C. A. F. M.; NIERKENS, S.; GIOVANNONE, B.; KNOL, E. F.; CSOMOR, E.; SELLMAN, B. R.; MUSTELIN, T.; SLEEMAN, M. A.; BRUIN-WELLER, M. S.; HERATH, A.; DRYLEWICZ, J.; MAY, R. D.; HIJNEN, D. Serum biomarker profiles suggests that atopic dermatitis is a systemic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 141(4): 1523-1526, 2018.

WEIDINGER, S.; BECK, L. A.; BIEBER, T.; KABASHIMA, K.; IRVINE, A. D. Atopic Dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 4: 1-20, 2018.