



Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

Curso de Medicina Veterinária

Trabalho de Conclusão de Curso

O uso de imunoterapia para o tratamento da dermatite atópica canina

Gama-DF
2023

BIANCA MARTINS DE SOUZA FARIAS

**O uso de imunoterapia para o tratamento da dermatite atópica
canina**

Artigo apresentado como requisito para conclusão
do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária
pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa Dra. Veridiane da Rosa Gomes.

Gama-DF

2023

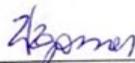
BIANCA MARTINS DE SOUZA FARIAS

O uso de imunoterapia para o tratamento da dermatite atópica canina

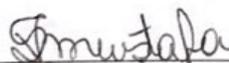
Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 21 de junho de 2023.

Banca Examinadora



Prof. Veridiane da Rosa Gomes
Orientadora



Prof. Vanessa da Silva Mustafa
Examinadora



Prof. Tatiana Guerrero Marçola
Examinadora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, toda a minha gratidão ao meu Deus pelas incontáveis bênçãos recebidas, por me sustentar em todas as coisas e não deixar nada faltar, mesmo sendo eu tão falha, ainda assim as suas misericórdias tem me alcançado todos os dias. Durante o decorrer da graduação me vi muitas vezes cansada e triste, mas ao ler a palavra do Senhor eu encontrava forças para continuar aquilo que ele começou em minha vida. *“O que me consola na minha angústia é isto: que a tua palavra me vivifica” Salmos 119. 50.*

Agradeço aos meus pais por tudo que eles me ensinaram, pelo incentivo que me deram de me dedicar aos estudos e a fazer aquilo que eu gosto, e por todo o amor para comigo. Ao meu querido irmão que muitas vezes foi minha companhia nos momentos de desânimo, sou grata a todos os meus familiares que sempre me apoiaram. Agradeço ao meu esposo que na correria do último semestre esteve ao meu lado, com muita paciência e compreensão. A todos os irmãos da minha igreja que sempre orarão por mim quando eu estive triste e preocupada.

E nesse momento, com lágrimas nos olhos, eu deixo a gratidão a minha amada vizinha, que infelizmente não irá ler esse texto nem participar dessa nova conquista em minha vida, porém tenho a certeza que estaria muito orgulhosa. A minha vó que foi um exemplo de mulher batalhadora, e que mesmo em um leito expressou uma fé grandiosa, me ensinando que nos momentos difíceis e que não tem mais solução é preciso crer em Cristo e ser forte.

Ao meu cachorro Lion que sempre percebia quando eu estava pra baixo e me alegrava com as suas lambidas e seus pulos. Aos meus professores, colegas e supervisores de estágios, que sempre me acolheram, encorajaram e por todo o conhecimento que adquiri de vocês. Muito obrigada a todos!

O uso de imunoterapia para o tratamento da dermatite atópica canina

Bianca Martins De Souza Farias¹
Veridiane da Rosa Gomes²

Resumo:

A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença alérgica, de caráter crônico, inflamatória e pruriginosa que tem acometido cada vez mais cães geneticamente predispostos. Sua patogênese é complexa e ainda mal esclarecida, sabe-se que a não integridade da barreira cutânea e a presença de alérgenos ambientais geram uma reação de hipersensibilidade do tipo I mediada principalmente por IgE. A DAC não tem cura, sendo necessário o tratamento por toda a vida do animal para controle dos sinais clínicos. Dentre os diversos tratamentos existentes, a imunoterapia vem ganhando destaque devido aos poucos efeitos adversos e a maior capacidade de prevenir uma nova reação alérgica, diminuindo a sintomatologia, e oferecendo mais qualidade de vida aos pacientes. As vias de administração mais utilizadas para a imunoterapia é a via subcutânea através de injeções e a sublingual feitas com um spray oral.

Palavras-chave: Alergia; Prurido; Alérgenos.

Abstract:

Canine atopic dermatitis (CAD) is an allergic, chronic, inflammatory and pruritic disease that has increasingly affected genetically predisposed dogs. Its pathogenesis is complex and still unclear, it is known that the non-integrity of the skin barrier and the presence of environmental allergens generate a type I hypersensitivity reaction mediated mainly by IgE. There is no cure for CAD, requiring treatment throughout the animal's life to control clinical signs. Among the various existing treatments, immunotherapy has been gaining prominence due to the few adverse effects and the greater capacity to prevent a new allergic reaction, reducing symptoms, and offering more quality of life to patients.

Keywords: Allergy; Itching; Allergens.

¹Graduanda do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: biancam.souza@hotmail.com.

²Docente do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: veridiane.gomes@uniceplac.edu.br.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG – Antígeno

DA – Dermatite atópica

DAC – Dermatite atópica canina

EC – Extrato córneo

GC – Glicocorticoides

IgE – Imunoglobulinas E

IgG – Imunoglobulinas G

ITAE – Imunoterapia alérgeno específica

TEWL – Transepidermal Water Loss

Th2 – T helper 2

SCIT – Imunoterapia subcutânea

SLIT – Imunoterapia sublingual

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Ilustração das camadas da pele. Na imagem é possível visualizar a epiderme (camada mais superficial) e seu estrato córneo, bem com a composição celular. A derme sendo mais interna apresenta glândulas sudoríparas e os folículos capilares além de ter maior vascularização. 10
- Figura 2 – Esquema da patogênese da dermatite atópica canina. O antígeno (Ag) consegue ultrapassar a barreira epidérmica, é fagocitado pelas células de Langerhans e levado ao linfonodo. Os linfócitos T se diferenciam para linfócitos Th2, ocorre a indução de linfócitos B para produzirem IgE específica, e a liberação de citocinas. Os IgE's irão se ligar aos receptores de mastócito gerando a degranulação e liberação de histaminas, leucotrienos e fatores de necrose tumoral. As citocinas também induzem a degranulação eosinofílica..... 13
- Figura 3 – Fêmea da raça Poodle diagnosticada com DAC apresentando alopecia de região peri-ocular (A) e da parte distal dos membros (B), eritema, hiperpigmentação e liquenificação no abdômen ventral (C). 14
- Figura 4 – Teste intradérmico para avaliação de possível alergia a carne bovina. Na imagem contém os 5 graus de avaliação do teste, eles se baseiam na intensidade do eritema, urticária e turgor cutâneo. Foram avaliados a sensibilidade a carne de vaca, porco, borrego e de frango, além de *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Acarus siro* (Aca s), *Tyrophagus putrescentiae* (Tyrp), *Lepidoglyphus destructor* (Lep d), *Dactylis glomerata* (Dac g), *Phleum pratense* (Phl p)..... 16
- Figura 5 – Imagem de frasco para vacina subcutânea de imunoterapia (A) e de spray oral para imunoterapia sublingual (B). 20

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1	DERMATITE ATÓPICA CANINA	9
2.2	ANATOMIA E FISIOLOGIA TEGUMENTAR	10
2.3	ETIOPATOGENIA	11
2.4	SINAIS CLÍNICOS.....	13
2.5	DIAGNÓSTICO	14
2.6	TRATAMENTO.....	16
2.6.1	IMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA.....	17
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) está entre as doenças de pele que mais afeta a população canina, sendo os sinais clínicos mais comuns o prurido e a presença de eritemas (SANTORO, 2018). Um dos fatores importantes na etiologia da doença é a predisposição hereditária e/ou familiar em algumas raças (RHODES, WERNER, 2014).

Algumas evidências demonstram que defeitos na barreira cutânea e modificações no sistema imunológico também estão associados a origem desta dermatopatia (GEDON, MUELLER, 2018). Os ácaros de poeira domiciliar, pólenes e antígenos de insetos estão entre os principais alérgenos ambientais envolvidos na dermatite atópica canina (CUNHA et al, 2012; FERREIRA e PEREIRA, 2015).

O protocolo terapêutico para dermatite atópica melhorou ao longo dos anos devido pesquisas em busca de novas medicações e métodos que ocasionem menos efeitos colaterais. Os glicocorticoides (GC) continuam sendo os fármacos mais utilizados, juntamente com os anti-histamínicos, contudo, o uso dessas medicações a longo prazo gera efeitos indesejados e danosos aos pacientes. A imunoterapia alérgeno específica (ITAE) está entre uma das abordagens atuais para o tratamento da dermatite atópica canina (DAC), apresentando bons efeitos terapêuticos, neste método são administradas pequenas doses de extratos alérgenos de forma crescente para a formação de anticorpos (SILVA, et al, 2021).

A imunoterapia deve atender a individualidade de cada animal, avaliando o histórico clínico, ambiente, além de ser acompanhada de testes intradérmicos e sorológicos (PEREIRA et al., 2015; MARTINS,2018). Apesar dos bons resultados da ITAE, é notório que falta mais conhecimento e informação por parte dos médicos veterinários, o que gera impasse para os proprietários no momento da escolha de tratamento. Em vista disso, objetiva-se com esta revisão de literatura reunir as informações mais atualizadas sobre a utilização da imunoterapia alérgeno específica como forma de tratamento e controle da dermatite atópica canina.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DERMATITE ATÓPICA CANINA

A dermatite atópica é uma doença multifatorial que acomete animais e pessoas, são muitas as semelhanças entre a espécie canina e humana (MARSSELA, 2021). A atopia pode ocorrer de forma sazonal e não sazonal (ALVES et al., 2019; SANTORO, 2018). Um estudo feito com cães nos Estados Unidos, demonstrou que a maior parte dos animais apresentam sinais clínicos da DAC no período da primavera ao outono e uma pequena porcentagem no inverno, sendo então os dias quentes mais favoráveis para a manifestação clínica da doença (GRIFFIN; DEBOER, 2001). As condições climáticas, fauna e flora devem ser consideradas para ocorrência da DAC, principalmente em relação aos ácaros domiciliares, o seu desenvolvimento aumenta em temperaturas mais altas e umidade relativa. O Brasil apresenta clima tropical o que implica no aumento da presença desses micro-organismos ligados diretamente no surgimento da DAC (CUNHA et al., 2012).

Gatos e cavalos também são acometidos, porém existem poucos estudos, sabe-se que nesses animais podem ocorrer sinais cutâneos e respiratórios (MARSSELA, 2021; MARTINS, 2018). Em humanos também se observa a chamada “marcha atópica”, a qual é caracterizada pela evolução para quadros respiratórios, normalmente se inicia na infância junto com o desenvolvimento da dermatite atópica (MARSSELA, 2017; HAN et al., 2017). Já nos cães a sintomatologia é na maior parte das vezes cutânea, entretanto sinais respiratórios também podem ser observados (BIZIKOVA et al., 2015).

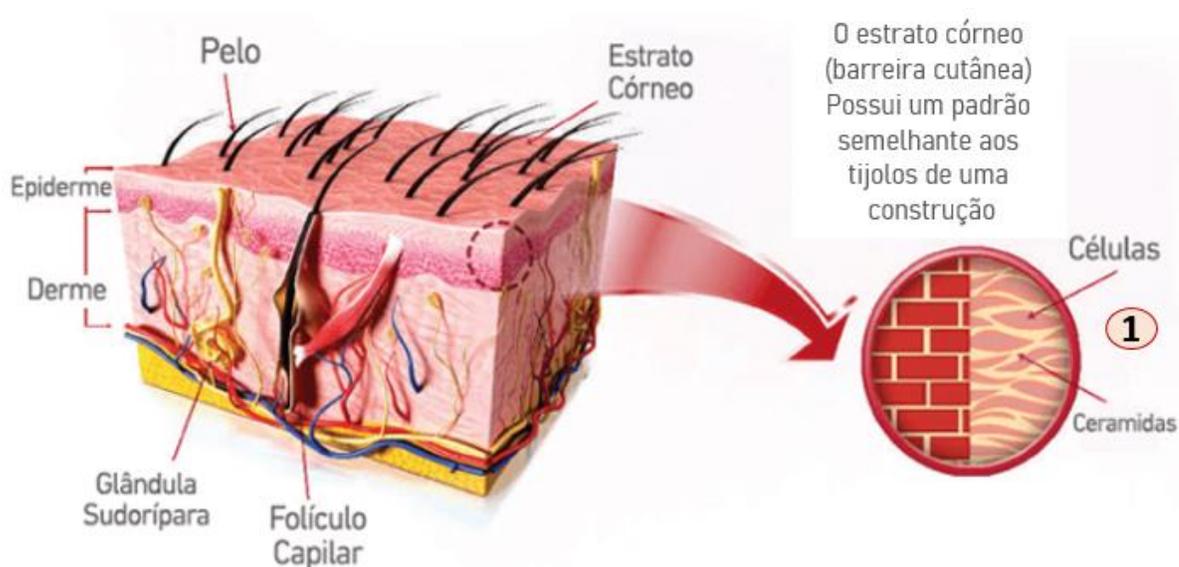
Segundo Santoro (2018) a frequência da doença na população canina está entre 3% a 15%, sendo o início dos sinais clínicos entre um e três anos de idade. A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença crônica, que não possui cura e que afeta a qualidade de vida dos cães devido a sintomatologia pruriginosa, e a presença de lesões de pele que podem predispor a infecções secundárias (SILVA et al., 2021).

2.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA TEGUMENTAR

A pele é o maior órgão do corpo e tem função de barreira protetora contra agentes químicos, físicos e microbiológicos, função sensorial, termorreguladora, e realiza a estocagem de água, eletrólitos, vitaminas e outros componentes, além de evitar a formação de neoplasias por meio da secreção do fator de necrose tumoral (TNF) e auxiliar no controle de infecções por meio das células (JUNIOR, 2015; LUCAS, 2004).

Este órgão é formado por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é a camada mais externa, a qual é composta por células de Langerhans (função imunológica), células de Merkel (função sensorial), além de queratinócitos e melanócitos. A derme fornece a nutrição das células, possui muito colágeno, e é onde encontramos os folículos pilosos e as glândulas anexas (Figura 1). Já a hipoderme tem a função de unir os tecidos, ela é composta por tecido conjuntivo e células adiposas (SILVA, 2010).

Figura 1- Ilustração das camadas da pele. Na imagem é possível visualizar a epiderme (camada mais superficial) e seu estrato córneo, bem com a composição celular (1). A derme sendo mais interna apresenta glândulas sudoríparas e os folículos capilares além de ter maior vascularização.



FONTE: Adaptado de Zaneli, 2010.

A camada mais superficial da epiderme é chamada de extrato córneo (EC), ela é formada principalmente por lipídeos e tem papel importante para prevenção de perda de água transdérmica ou TEWL (*Transepidermal Water Loss*), além de evitar a entrada de substâncias externas na pele. A TEWL e o nível de hidratação da pele vem sendo alvos de estudos para ajudar a destrinchar a patogênese da DAC. Conforme estudo em humanos realizado por Hon (2008) observou-se que a TEWL tem correlação com o nível de gravidade da doença a longo prazo. A pele atópica também está ligada a diminuição de lipídeos e ceramidas (MARSSELA et al., 2011).

Atualmente já se sabe da relação entre a proteína filagrina e a DAC, mutações na codificação desta proteína podem ser um risco para a ocorrência da doença (MARSSELA et al., 2011). A filagrina ajuda na formação do EC por meio do agrupamento da queratina a outras proteínas (VILLALOBOS, BELTRÁN, 2016; MACHADO et al., 2015).

2.3 ETIOPATOGENIA

A origem e patogênese da dermatite atópica canina ainda não foi completamente elucidada, contudo, sabe-se que a doença está associada a mutações genéticas, desbalanço no sistema imunológico e anormalidade na barreira cutânea (GEDON, MUELLER, 2018).

As mutações genéticas podem se expressar entre as gerações, por isso algumas famílias e raças são mais acometidas pela DAC. Cães das raças Golden Retriever, Bullterrier, Westhighland White Terrier, Labrador Retriever, Pastor Alemão, Boxer e alguns braquicefálicos estão entre os mais predispostos (SANTORO, 2018; MEDEIROS, 2017). Um estudo feito com pastores alemães atópicos observou que uma alteração no gene da proteína plancofilina 2 pode ser o motivo dos casos na raça, essa proteína está relacionada as células epiteliais e imunes (GEDON, MUELLER, 2018).

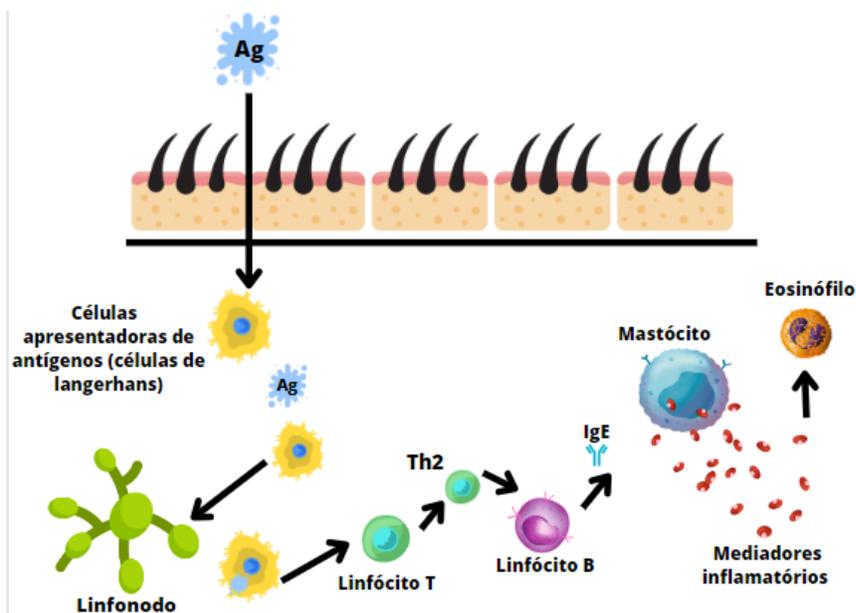
A a perda de hidratação é um dos fatores relacionados a fragilidade do tegumento, ela pode ocorrer devido alterações nos lipídeos e ceramidas presentes na barreira e por mutações nos genes relacionados a proteína filagrina, a qual tem a função de agregar e organizar os filamentos de queratina dentro da camada epitelial da pele, a barreira epidérmica danificada facilita a penetração

de alérgenos e o contato com as células imunes possibilitando então a reação alérgica (GEDON, MUELLER, 2018; HAN et al., 2017).

As imunoglobulinas do tipo E (IgE) estão envolvidas na maioria dos casos, porém outras células como as imunoglobulinas G (IgG) também podem estar envolvidas. A reação de hipersensibilidade do tipo I ocorre após a exposição prévia ao alérgeno, sendo a pele a principal porta de entrada (OLIVRY e HILL, 2001), a inalação e digestão também podem ser um meio de exposição, os principais alérgenos ambientais são os pólenes de plantas, e os ácaros de poeira domiciliar (CUNHA et al., 2012). A vacinação com vírus ativo modificado, infecções virais e doenças parasitárias também podem favorecer o aumento de IgE e o surgimento da DAC (ALVES et al., 2019).

Após a entrada do alérgeno no organismo, as células de Langerhans realizam a captura do mesmo e os levam até os linfonodos para apresentá-los aos linfócitos T alérgenos específicos (SILVA, 2010). Seguidamente, os linfócitos T se diferenciam para Linfócitos T- *helper* 2 (Th2) e induzem os linfócitos B a aumentarem a produção de IgE específica, os alérgenos começam a se ligar as células IgE, causando degranulação dos mastócitos, que têm como função produzir e liberar mediadores inflamatórios que incluem citocinas, histamina e leucotrienos (Figura 2) (ALVES et al., 2019). As citocinas produzidas pelos linfócitos T acarretam em ativação e degranulação eosinofílica, liberando proteínas que geram as lesões cutâneas (SILVA, 2010; OLIVRY, 2010).

Figura 2 - Esquema da patogênese da Dermatite Atópica Canina. O antígeno (Ag) consegue ultrapassar a barreira epidérmica, é fagocitado pelas células de Langerhans e levado ao linfonodo. Os linfócitos T se diferenciam para linfócitos Th2, ocorre a indução de linfócitos B para produzirem IgE específica, e a liberação de citocinas. Os IgE's irão se ligar aos receptores de mastócito gerando a degranulação e liberação de histaminas, leucotrienos e fatores de necrose tumoral. As citocinas também induzem a degranulação eosinofílica.



FONTE: Adaptado de SILVA, 2010.

2.4 SINAIS CLÍNICOS

O principal sinal clínico da DAC é o prurido, o qual pode ocorrer de forma generalizada ou localizada, principalmente nas regiões da face, pavilhão auricular, abdômen, virilha, extremidade de membros e espaços interdigitais (Figura 3). A manifestação do prurido é evidenciada no ato de coçar, arranhar, esfregar e lamber o corpo, o que aumenta as lesões na pele, acarreta em eritemas e predispõe a infecções secundárias, bem como alopecia, pústulas, hiperpigmentação, edema e liquenificação (ZANON et al., 2008; FONSECA, 2013).

Lesões secundárias devido a automutilação são comuns, podendo ocorrer piodermatites, dermatites por *Malassezia pachydermatis* e otites (HNILICA, 2012 apud NETO, 2022, p.9). Apesar de em cães a maior parte dos sinais ser cutâneo é possível ocorrer outras alterações como asma, rinite, problemas gastrointestinais além de problemas oculares como catarata e ceratoconjuntivite seca (MILLER et al., 1996 apud ALVES et al, 2019, p.4).

Figura 3 - Fêmea da raça Poodle diagnosticada com DAC apresentando alopecia de região peri-ocular (A) e da parte distal dos membros (B), eritema, hiperpigmentação e liquenificação no abdômen ventral (C).



FONTE: Figueiredo et al, 2020.

2.5 DIAGNÓSTICO

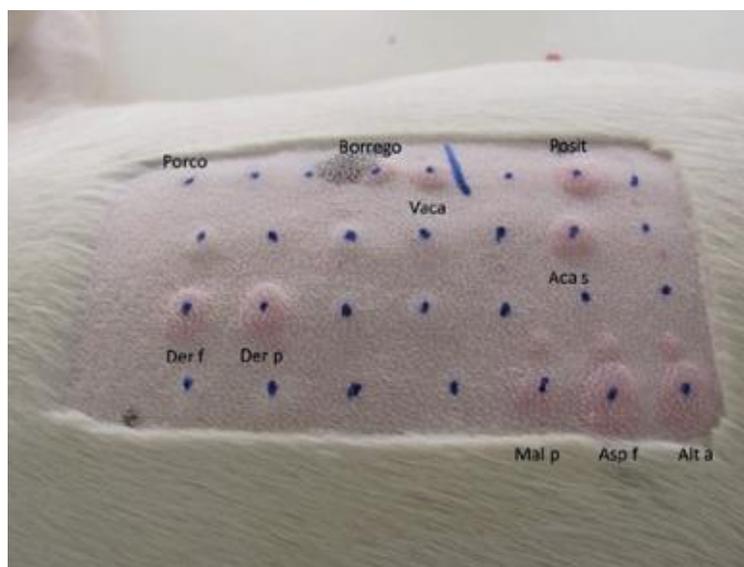
Para chegar no diagnóstico definitivo da DAC é necessário avaliar a anamnese, a presença dos sinais clínicos, e fazer diagnósticos diferenciais para hipersensibilidade a picada de ectoparasitas (DAPE), hipersensibilidade alimentar, sarna sarcóptica, dermatite por contato, dermatite por *Malassezia spp* e piodermites bacterianas (SILVA, 2010). Durante a busca do histórico deve ser questionado a idade em que se iniciou os sinais clínicos, o ambiente em que o

animal vive, se existe outros animais, qual alimentação e se é feito o controle de pulgas (SILVA, 2010). O controle de pulgas em locais endêmicos deve ser feito com parasiticidas, após a verificação da alimentação pode ser realizado restrição dietética, e avaliar a presença de plantas que contenham poléns prejudiciais em ambientes próximos ao que o animal vive, reduzir os ácaros de poeira através da limpeza do ambiente e observar as respostas a essas ações (OLIVRY, 2010). Os critérios de Favrot também podem ajudar a interpretar os achados clínicos, o critério demonstra 85% sensibilidade e 79% especificidade para diferenciação de cães que tenham a DA e de cães que tenham prurido sem DA, isto para a presença de cinco critério, aumentando a especificidade em caso de mais um critério adicionado, os critérios são: sinais clínicos antes dos três anos de idade, infecções fúngicas recorrente, prurido responsivo aos glicocorticoides, cães que ficam na maior parte do tempo dentro de casa, patas e orelhas afetadas, margens das orelhas sem afecção, região dorso-lombar na não afetada (OLIVRY, 2010; BIZIKOVA et al., 2015).

Os testes intradérmicos e os testes sorológicos para IgE específica são muito realizados nos casos de suspeita de DAC, porém não deve ser utilizado como meios principais de diagnóstico (OLIVRY, 2010; GEDON, MUELLER, 2018). Os testes intradérmicos auxiliam na identificação do agente etiológico gerando reação de hipersensibilidade, contudo as formas de realização deste teste podem apresentar muitos resultados falsos-negativos e falsos-positivos (Figura 4), (FUNDAÇÃO, ALMEIDA, 2019). Nesse teste são aplicados na pele do animal os alérgenos suspeitos para observar alguma resposta inflamatória exacerbada, e posteriormente será associado ao histórico e sinais clínicos (SCOTT et al, 1996 apud ALVES et al., 2019, p.5).

O teste sorológico se baseia na junção do soro sanguíneo do animal a placas contendo alérgenos específicos para avaliar a ligação de IgE (SILVA, 2010). Os testes sorológicos podem ser o ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays) e RAST (Radio-Allergosorbent Test) (LITTLEWOOD, 2003 apud SILVA, 2010, p. 28)

Figura 4 - Teste intradérmico para avaliação de possível alergia a carne bovina. Na imagem contém os 5 graus de avaliação do teste, eles se baseiam na intensidade do eritema, urticária e turgor cutâneo. Foram avaliados a sensibilidade a carne de vaca, porco, borrego e de frango, além de *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Acarus siro* (Aca s), *Tyrophagus putrescentiae* (Tyrp), *Lepidoglyphus destructor* (Lep d), *Dactylis glomerata* (Dac g), *Phleum pratense* (Phl p).



FONTE: Martins et al, 2018.

2.6 TRATAMENTO

A escolha do tratamento da DAC será baseada na condição clínica do animal, gravidade das lesões, grau de prurido, efeitos colaterais das medicações, facilidade de administração e a preferência do tutor. Sabendo que o tratamento é vitalício conforme a remissão, o animal deve sempre ser reavaliado para que o tratamento seja adaptado (GEDON, MUELLER, 2018; SANTORO, 2018).

Entendendo que a barreira epidérmica é um dos fatores importantes para a DAC, o tratamento tópico com hidratantes ajudam a reduzir a TEWL, a higiene e o uso de shampoo específico que contém lipídeos e açúcares auxiliam na restauração da pele e diminuição de prurido.

A suplementação com ácidos graxos essenciais também é importante para restabelecer a função da pele e diminuir o processo inflamatório (SANTORO, 2018; MEDEIROS, 2017).

Os glicocorticoides (GC) são muito usados para a terapia sistêmica, apresentam absorção rápida e bom efeito na redução da inflamação e prurido, devido sua ação para inibir a síntese de citocinas (GUIDOLIN, 2009), por isso o seu uso oral é feito em casos de lesões cutâneas agudas e/ou crônica existentes, o uso tópico é feito em casos de lesões cutâneas locais (OLIVRY E BANOVIC, 2019). O uso de GC prolongado demonstrou diversos efeitos adversos como poliúria, polidipsia, polifagia, calcinose cutânea, atrofia muscular, imunossupressão, infecções secundárias, hiperadrenocorticismismo e outros (GEDON, MUELLER, 2018). Os anti-histamínicos auxiliam na diminuição do prurido, são comumente associados aos GC fazendo com que a dosagem do mesmo seja menor devido a combinação, porém o seu uso também pode gerar efeitos colaterais no sistema gastrointestinal e no sistema nervoso central (SILVA, 2010)

A ciclosporina é outro fármaco usado para a DAC e age inibindo as células de Langerhans e linfócitos além de possuir poucos efeitos adversos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN; 1996 apud FUNDÃO, ALMEIDA, 2019, p.12). Dentre as medicações mais atuais estão a oclacitinibe e lokivetmab (anticorpo monoclonal caninizado com ação contra a interleucina-31 de cães) ambos veem demonstraram eficácia na diminuição do prurido (SANTORO, 2018). Hoje em dia o tratamento que mais tem potencial de prevenir as recidivas da DAC é a imunoterapia alérgeno específica (ITAE), uma opção eficaz e que apresenta baixo risco de reações adversas (GEDON, MUELLER, 2018).

2.6.1 IMUNOTERAPIA ALÉRGENO ESPECÍFICA

A imunoterapia alérgeno específica é considerada o único tratamento capaz de alterar a patogênica da DAC, gerando diminuição dos sinais clínicos, reduzindo o uso dos GC e seus possíveis efeitos colaterais (SANABRI et al., 2022). Outra vantagem importante da imunoterapia é o seu potencial preventivo para outras crises de atopia (SILVA,2010). A ITAE faz com que o organismo aumente sua tolerância imunológica frente a exposição ao alérgeno (FUNDÃO, ALMEIDA, 2019).

Na ITAE é administrado no paciente doses crescentes e graduais do AG, as injeções crescentes possuem o extrato mais diluído, já as injeções menos crescentes possuem o extrato mais concentrado como forma de manutenção (FUNDÃO, ALMEIDA, 2019; DEBOER, 2017).

De acordo com MUELLER (2018a) a primeira imunoterapia com alérgenos realizada em humanos ocorreu no ano de 1911 em pessoas com rinoconjuntivite alérgica sazonal e demonstrou efetividade, posteriormente iniciaram-se diversas pesquisas e somente em 1941 houve o primeiro relato da ITAE em cães com doença alérgica. O mecanismo de tratamento em cães é praticamente o mesmo que em humanos, após o início da imunoterapia começa-se a diminuir as respostas das células efetoras (eosinófilos, basófilos, mastócitos), e ocorre a troca de resposta Th2 para Th1 e aumento de células reguladoras T (Treg), e consequentemente o aumento de citocinas imunossupressoras como as interleucinas-10 (IL-10). A produção de células IGG's também aumenta em relação as células IGE's envolvidas na maior parte dos casos de DAC (MUELLER, 2018^a). A prescrição da ITAE é feita de acordo com os resultados dos testes intradérmicos, sorológicos, e histórico clínico para que a seleção do alérgeno seja apropriada para cada paciente (OLIVRY, 2010).

O protocolo da ITAE é feito respeitando a particularidade de cada animal, não existe um padrão. De acordo com Silva (2010) a dose usada inicialmente para o período de indução é de 0,1 ml do extrato alérgeno diluído, dependendo da suspeita de maior sensibilidade essa dose inicial pode ser reformulada. As doses seguintes serão aumentadas para 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml até alcançar a dose de manutenção que é 0,8 ml. Caso seja observado um efeito adverso antes do período de manutenção o protocolo deve ser alterado e a dose deve ser reduzida em 50% na próxima injeção.

As principais formas de aplicação são por meio de vacinas e spray oral sendo as respectivas vias de administração a subcutânea (imunoterapia subcutânea; SCIT) e a sublingual (imunoterapia sublingual; SLIT), a ITAE não deve ser usada como método de diagnóstico da DAC (OLIVRY, 2016 apud SILVA et al., 2021, p. 4). A outra possível via de administração é a intralinfática (imunoterapia intralinfática; ILIT), de acordo com os estudos realizados observou-se a melhora prolongada em um número muito pequeno de cães, por isso faz-se necessário outras pesquisas para avaliar a real eficácia e os riscos a longo prazo desta via, na ILIT é injetado mensalmente uma menor quantidade do extrato do alérgeno no linfonodo submandibular e poplíteo (MUELLER, 2018b).

O protocolo de indução tem duração de quatro meses com aplicações de quatro semanas até atingir a dose de manutenção e prosseguir sendo aplicado a cada três a quatro semanas, a dosagem pode ser alterada de acordo com o grau de prurido resultante (MUELLER, 2018a; MUELLER, 2018b). Outro protocolo cita aplicações em intervalos de 2 a 3 dias para indução e na fase de manutenção duas aplicações entre o intervalo de 5 a 21 dias (GUIDOLIN, 2009). A imunoterapia Ruch ou 'rápida' (RIT) vem sendo avaliada em cães e tem demonstrado alguns efeitos colaterais em relação ao aumento de prurido, contudo, foram poucos os casos de efeitos adversos graves, diferentemente do uso da RIT em humanos que apresentou uma alta taxa de reações anafiláticas. A SLIT em cães tem demonstrado taxa de sucesso razoável se comparada com a SCIT, nela é administrado uma baixa quantidade do alérgeno entre os lábios e a gengiva do animal duas vezes ao dia (MUELLER, 2018b).

Segundo MUELLER (2018a) um dos efeitos desvantajosos gerados pela ITAE é o aumento do prurido após o início do tratamento, nos primeiros meses o paciente pode precisar de medicações antipruriginosas, medicar o animal com anti-histamínico duas horas antes da injeção pode ajudar. Caso o animal apresente prurido logo após a injeção, porém com desaparecimento posterior, será necessário diminuir a dose para a próxima injeção, caso ocorra o contrário, o prurido melhora após a injeção e antes da próxima ele aumenta, o intervalo entre as doses deve ser reduzido. Outros efeitos como ansiedade depressão, diarreia, vômito, sonolência, urticária e angioedema foram observadas em 1% dos pacientes, reações anafiláticas foram muito raras, mas caso ocorra deve ser administrado adrenalina intravenosa (MUELLER, 2018b).

Outra desvantagem da ITAE a dificuldade de administração por parte dos tutores, pois existe um medo maior em aplicar injeção do que comprimidos, além de que alguns animais não aceitam com facilidade (SILVA, 2010).

Após seis meses a um ano de tratamento o animal passa a apresentar melhora dos sinais clínicos com capacidade de eficácia em 50% a 80% dos animais (OLIVRY et al., 2010). Antes que o proprietário escolha o protocolo terapêutico é importante esclarecer o tempo que o animal pode levar para apresentar melhora clínica total.

As vacinas podem ser formuladas com três tipos de alérgenos por emulsão, precipitados em alúmen e aquosos, tendo o último uma absorção mais rápida (ZANON et al, 2008). Alguns autores limitam a quantidade de alérgenos na vacina em no máximo dez se precavendo em relação aos ácaros de poeira (HNILICA E PATTERSON, 2017 apud SANABRI et al, 2022, p.7). A formulação

da vacina é um dos pontos que mais se tem discutido em relação a ITAE pois entre os médicos veterinários existem diferenças nas dosagens, composições e na forma de administrar, ainda não foi feito uma padronização. Na medicina humana existe uma cobrança dos órgãos competentes para a padronização de medicamentos, qual a dose ideal para segurança e eficácia, na veterinária também se faz necessário mais estudos que avaliem a dosagem, o limite de extratos alérgenos, e pesquisar a eficiência do extrato sozinho se comparado com possíveis associações (DEBOER, 2017).

Figura 5- Imagem de frasco para vacina subcutânea de imunoterapia (A) e de spray oral para imunoterapia sublingual (B).



FONTE: Teca Laboratórios, 2023.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método terapêutico abordado neste trabalho tem demonstrado boa efetividade e poucos efeitos adversos, porém ainda é utilizado como recurso final para o tratamento da dermatite atópica canina, devido à falta de conhecimento por parte dos médicos veterinários e de esclarecimento dos

benefícios da terapia aos tutores. Apesar do tratamento ser longo e apresentar custo mais elevado, é o único capaz de modificar parte da patogenia da doença, prevenindo as recidivas.

A imunoterapia é um método bastante explorado na medicina humana, sendo importante este mesmo embasamento na veterinária para avaliar ainda mais a ITAE, suas vias de administração, e dosagens, para maior segurança nas aplicações, e desta forma poder usá-lo como tratamento inicial, evitando diversos efeitos colaterais das medicações sistêmicas usadas atualmente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, B.H. et al. Dermatite atópica canina – revisão de literatura. **Revista Agrária Acadêmica**, Minas Gerais. v.2, n.3, p. 207-21. Mai/Jun, 2019. Disponível em: [doi: 10.32406/v2n32019/207-220/agrariacad](https://doi.org/10.32406/v2n32019/207-220/agrariacad). Acesso em: 18, abr. 2023.

Bizikova, P., Santoro, D., Marsella, R., Nuttall, T., Eisenschenk, M. N., & Pucheu-Haston, C. M. . Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. **Veterinary dermatology**, 2015. p. 79-24.

CUNHA, V.E.S. et al. Dermatite Atópica Canina e Ácaros Domésticos: revisão de literatura. **Medvep Dermato- Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**. p. 1-8, 2012.

DEBOER, D.J. The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review. **Advances in Veterinary Dermatology**, v. 8, p. 26-31, 2017.

FERREIRA, R.R; PEREIRA, D.T. **Frequência de resultados positivos para ácaros domiciliares a partir de teste intradérmico realizado em 340 cães com dermatite atópica no Rio Grande do Sul. In: Congresso Brasileiro de dermatologia veterinária**. Tópico temático. Campos do Jordão: MV&Z, 2015. p. 32-60.

FONSECA, J. R. **Alternativas no tratamento da dermatite atópica canina: revisão de Bibliografia**. 2013. 40 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília

FUNDÃO, J. M.; ALMEIDA, T. O. **Dermatite atópica canina, atualizações terapêuticas: Revisão de literatura**. 2019. Monografia – Faculdade de Medicina veterinária Multivix.

GEDON, N. K.Y.; MUELLER, R. S. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. **BMC**, Alemanha, p. 1-12, 2018.

GRIFFIN, C. E.; DEBOER, D. J. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **Elsevier**, Amsterdam, v. 81, n. 3-4, p. 255-269, 2001.

GUIDOLIN, G. B. **Dermatite atópica canina**. 2009. 42 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação). São Paulo. Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU.

HAN, H. et al. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. **HHS Public Access**, Washington (USA). p. 1-28. Jul, 2017.

HON, K.L.E. et al. Comparison of skin hydration evaluation sites and correlations among skin hydration, transepidermal water loss, SCORAD index, Nottingham Eczema Severity Score, and quality of life in patients with atopic dermatitis. **Am J Clin Dermatol**. p. 45-50. 2008. Disponível em: [doi: 10.2165/00128071-200809010-00005](https://doi.org/10.2165/00128071-200809010-00005). Acesso em: 10 abr, 2023.

JUNIOR, R.R. Nutrição e Dermatologia. In: JERICÓ, M.M et al. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 1060- 1073.

LUCAS, R. Semiologia da pele. In: Francisco Leydson F. Feitosa. (Org.). **Semiologia Veterinária - a arte do diagnóstico**. 1. ed. São Paulo: Roca. v. unico, p. 641-676, 2004.

MARSELLA, R; BENEDETTO, A. Atopic Dermatitis in Animals and People: An Update and Comparative Review. **Veterinary Sciences**, Florida (USA). p. 1-19. Jul, 2017.

MACHADO, L.H.A.; BIANCARDI, C.M.; ALVES, C.E.F.; BARBOSA, L.C.; TADEU, A.D.; ZAHN, F.S. **Padronização da técnica de mensuração imunoistoquímica da filagrina cutânea de cães**. Tópico temático. Campos do Jordão: MV&Z, 2015. p. 32-60.

MARSELLA, R. Atopic Dermatitis in Domestic Animals: What Our Current Understanding Is and How This Applies to Clinical Practice. **Veterinary Sciences**. p. 1-18. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vetsci8070124>. Acesso em: 05, mar. 2023.

MARSELLA, R. et al. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatites. **ESVD and ACVD, Veterinary Dermatology**. Florida (USA). 22, p. 239–248. Jan 2011. Disponível em: [DOI: 10.1111/j.1365-3164.2011.00967.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00967.x). Acesso em: 05 abr, 2023.

MARTINS L.L. et al. Testes intradérmicos e imunodots podem ser úteis no diagnóstico de alergia canina à carne. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, Portugal, p. 25., 2018.

MEDEIROS, V.B. Dermatite atópica canina. **Journal of Surgical and Clinical Research**. Natal (RN). v. 8 p.106-117, 2017.

MUELLER, R. S. et al. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses—differences, similarities and research needs. **Allergy**, v. 73, n. 10, p. 1989-1999, 2018a.

MUELLER, R.S. Update on allergen immunotherapy. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**. v. 49, n. 1, p. 1-7, 2018b.

NETO, D.E.A.D.G. **Dermatite atópica canina: revisão de literatura**. 2022. 17 f. Trabalho de conclusão de curso – Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário FG – UNIFG.

Olivry, T., & Banovic, F. Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy?. **Veterinary Dermatology**, 2019. 30(2), 87-90.

Olivry T, Hill P.B. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IX): the controversy surrounding the route of allergen challenge in canine atopic dermatitis. **Vet Immunol Immunopathol**. 2001. p. 219-25. [doi: 10.1016/s0165-2427\(01\)00311-7](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(01)00311-7).

OLIVRY, T. et al. Tratamento da dermatite atópica canina: guidelines de 2010 para a prática clínica do Grupo de Trabalho Internacional dedicado ao estudo da Dermatite Atópica Canina (International Task Force on Canine Atopic Dermatitis). **ESVD and ACVD Veterinary Dermatology**, p. 1-17, 2010.

PEREIRA, D.T.; CUNHA, V.E.S; SCHMIDT, C.; MAGNUS, T.; KRAUSE, A. **Avaliação da eficácia da imunoterapia alérgeno específica na dermatite atópica canina (31 casos)**. Tópico temático. Campos do Jordão: MV&Z, 2015. p. 32-60.

RHODES, K.H; WERNER, A.H.W, **Dermatologia em pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: ROCA, 2014. p. 108-117.

SANABRI, R.A. et al. Dermatite atópica canina um olhar sobre os tratamentos atuais. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 11, p. 1-10, 2022.

SANTORO, D. Therapies in Canine Atopic Dermatitis. **Vet Clin Small Anim**, Flórida (EUA), p. 1-12, 2018.

SILVA, C. T. C. B. **Imunoterapia específica para alergénios como terapêutica da dermatite atópica canina – situação actual de conhecimentos dos médicos veterinários e dos proprietários**. 2010. Tese de mestrado integrado em Medicina Veterinária. Lisboa. Universidade técnica de Lisboa.

SILVA, J.B.B. et al. Alternativas mais recentes no tratamento da dermatite atópica canina. In: III Congresso nacional de pesquisa multidisciplinar. Pesquisa Unifimes. Mineiros (GO). 2021. p.1-6.

VILLALOBOS, W; BELTRÁN, L. R. Importância da barreira epidérmica na dermatite atópica canina: Revisão. **Pubvet**. v.10, n.7, p.560-567, jul. 2016.

ZANELI, E. **O suporte dermatológico através da nutrição do cão.** Brasil, 2010-2011. Disponível em: <https://portalvet.royalcanin.com.br/saude-e-nutricao/dermatologia/suporte-dermatologico-canino/>. Acesso em: 13, abr. 2023.

ZANON, J. P. et al. Dermatite atópica canina. **Ciências Agrárias**, Londrina, v. 29, n. 4, p. 905-920, out./dez. 2008.