



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina Veterinária
Trabalho de Conclusão de Curso

Terapêuticas na dermatite atópica canina (DAC) e o uso integrativo da ozonioterapia

Gama-DF
2023

CÍNTIA NATÁLIA FERREIRA FAGUNDES FERNANDES

Terapêuticas na dermatite atópica canina (DAC) e o uso integrativo da ozonioterapia

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

Orientadora: Prof(a). Dra. Tatiana Guerrero Marçola

Gama-DF
2023

CÍNTIA NATÁLIA FERREIRA FAGUNDES FERNANDES

Terapêuticas na dermatite atópica canina (DAC) e o uso integrativo da ozonioterapia

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, 29 de novembro de 2023.

Banca Examinadora



Prof.^a. Dra. Tatiana Guerrero Marçola
Orientador



Prof.^a. Ma. Manuella Rodrigues de Souza Mello
Examinador



Prof.^a. Dra. Veridiane da Rosa Gomes
Examinador

DEDICATÓRIA

Dedico a minha filha de quatro patas e meu eterno amor Amora (*in memoriam*), que foi portadora da DAC e minha maior inspiração à dermatologia veterinária.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente a Deus, a Ele toda honra e glória! Em 2016, o Senhor me fez uma promessa de que me daria uma bolsa de estudos e eu me tornaria médica, eu não fazia ideia de como isso aconteceria, mas em 2018 eu pude ver a promessa se cumprir e Ele cuidou dos mínimos detalhes. Não foi uma trajetória fácil chegar até aqui, foram noites em claro e dias de choro, mas até aqui me ajudou o Senhor e tudo valeu a pena! Um sonho de criança que se tornou realidade e eu só posso agradecê-lo pela sua fidelidade, infinita bondade e misericórdia.

“Bem sei que tudo podes, e nenhum dos teus planos pode ser frustrado” (Jó 42,2).

Agradeço a minha mãe, meu maior exemplo de fé e que sempre acreditou e torceu pelo meu sucesso. E ao meu esposo pelo apoio, paciência e dedicação.

Aos amigos que fiz durante a graduação, obrigada pelo ombro amigo, pelas motivações e todas as risadas vocês tornaram tudo mais leve.

Agradeço também a todos os meus professores pela dedicação à arte de ensinar e que durante essa caminhada me proporcionaram não só conhecimento, mas inspiração de exemplos a serem seguidos. E em especial a minha orientadora Tatiana que teve toda a paciência do mundo e me passou toda tranquilidade que eu precisava para enfrentar essa fase.

Deixo aqui um agradecimento especial a minha eterna e querida Amora (*in memoriam*), seu amor incondicional e alegria contagiante foram a paleta de cores que coloriu minha vida. Cada página é permeada pela conexão única que compartilhamos, uma ligação que transcende as palavras escritas e permeia os sentimentos mais profundos do meu coração. Este trabalho não foi apenas uma busca por conhecimento, mas uma expressão sincera do amor que nutri por você, minha companheira de quatro patas e confidente, você era a minha inspiração. Sua partida deixou um vazio tão grande em meu coração, mas este trabalho é dedicado a você, meu eterno amor, uma homenagem humilde ao que você merecia. Que sua memória continue a inspirar não apenas este trabalho, mas também todas as futuras jornadas que empreenderei.

Terapêuticas na dermatite atópica canina (DAC) e o uso integrativo da ozonioterapia

Cíntia Natália Ferreira Fagundes Fernandes¹

Tatiana Guerrero Marçola²

Resumo:

A Dermatite atópica canina (DAC) é uma doença crônica, inflamatória e pruriginosa. Possui caráter multifatorial e afeta principalmente cães jovens e com predisposição genética. Atualmente, pesquisas demonstram que a atopia ocorre devido a um defeito na barreira cutânea, levando a hipersensibilização do sistema imunológico e ao desenvolvimento de uma alergia mediada pela produção de IgE contra antígenos ambientais, microbianos e irritantes. O prurido é o principal sinal clínico. É uma afecção de difícil diagnóstico sendo necessário a exclusão de outros diferenciais. Os tratamentos convencionais e farmacológicos são baseados na prevenção de alérgenos, manutenção da barreira cutânea, uso de glicocorticoides, anti-histamínicos, antibioticoterapia, imunoterapia e de novos medicamentos como ciclosporina, oclacitinib, lokivetmab e tracolimus. A ozonioterapia vem ganhando espaço dentre as terapias integrativas. O ozônio (O₃) é uma molécula composta pela junção de três átomos de oxigênio, é um gás instável e foi descoberto em 1840 por Christian Schönbein. Ele interage principalmente com os ácidos graxos poliinsaturados do organismo, resultando na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), e nos produtos da oxidação de lipídios (LOP's), promovendo um estresse oxidativo e estimulando o sistema antioxidante endógeno, desencadeando seus efeitos benéficos. Possui ação anti-inflamatória, antimicrobiana e imunomoduladora, com efeitos locais, regionais ou sistêmicos a depender da via administrada, além de baixos efeitos colaterais e custo acessível. Este trabalho tem como objetivo demonstrar as principais terapêuticas no tratamento da DAC e as possibilidades de uso da ozonioterapia como terapia integrativa, destacando os benefícios da sua utilização por meio de uma revisão de literatura.

Palavras-chave: Atopia; Ozonioterapia; Prurido; Tratamentos.

Abstract:

Canine Atopic Dermatitis (CAD) is a chronic, inflammatory, and pruritic disease with a multifactorial nature, primarily affecting genetically predisposed young dogs. Current research indicates that atopy arises due to a defect in the cutaneous barrier, leading to immunological hypersensitization and the development of IgE-mediated allergy against environmental, microbial, and irritant antigens. Pruritus is the primary clinical sign. It is a condition that poses diagnostic challenges, requiring the exclusion of other differentials. Conventional pharmacological treatments focus on allergen prevention, maintenance of the cutaneous barrier, and the use of glucocorticoids, antihistamines, antibiotic therapy, immunotherapy, and emerging drugs such as cyclosporine, oclacitinib, lokivetmab, and tacrolimus. Ozone therapy has gained prominence among integrative therapies. Ozone (O₃), a molecule composed of three oxygen atoms, is an unstable gas discovered

¹Graduanda do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: cintia.fagundes01@gmail.com.

²Profª. Dra. do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: tatiana.marcola@uniceplac.edu.br.

in 1840 by Christian Schönbein. It primarily interacts with the organism's polyunsaturated fatty acids, resulting in the production of reactive oxygen species (ROS) and lipid oxidation products (LOPs), inducing oxidative stress and stimulating the endogenous antioxidant system, thereby triggering beneficial effects. Ozone therapy exhibits anti-inflammatory, antimicrobial, and immunomodulatory actions, with effects that can be localized, regional, or systemic depending on the administration route, in addition to promoting low side effects and having an affordable cost. This study aims to demonstrate the main therapeutic approaches in CAD treatment and explore the potential use of ozone therapy as an integrative therapy, highlighting its benefits through a literature review.

Keywords: Atopy; Ozone Therapy; Pruritus; Treatments.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Etiologia e fisiopatologia da dermatite atópica canina	11
2.2 Sinais clínicos	13
2.3 Diagnóstico	13
2.4 Tratamentos	14
2.4.1 Manutenção da barreira cutânea.....	15
2.4.1.1 Banhos terapêuticos e Antibioticoterapia	15
2.4.1.2 Suplementos vitamínicos	16
2.4.2 Anti-histamínicos	16
2.4.3 Glicocorticoides.....	17
2.4.4 Tacrolimus.....	17
2.4.5 Ciclosporina.....	18
2.4.6 Oclacitinib	18
2.4.7 Lokivetmab.....	19
2.4.8 Imunoterapia.....	20
3 OZÔNIOterapia	21
3.1 Etiologia	21
3.2 Mecanismo de ação	22
3.3 Aplicações terapêuticas descritas em estudos	23
3.4 Vias de administração	24
3.5 Contra-indicação, toxicidade e efeitos colaterais	25
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico da dermatite atópica canina (DAC) tem se tornado cada vez mais frequente na rotina clínica de pequenos animais, principalmente em animais jovens. A DAC é uma doença crônica, inflamatória e pruriginosa ocasionada, provavelmente, devido a um defeito na barreira cutânea levando a hipersensibilização do sistema imunológico e o desenvolvimento de uma alergia mediada pela produção de anticorpos imunoglobulina da classe E (IgE) contra antígenos ambientais, microbianos e irritantes, em indivíduos geneticamente predispostos (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; MORAILLON *et al.*, 2013; MEDEIROS, 2017; NUTTALL *et al.*, 2019). É uma afecção de difícil diagnóstico, já que o prurido é o seu principal sinal clínico, e este, é comum a outras dermatopatias, sendo necessário a exclusão de outros diagnósticos diferenciais (MEDLEAU, HNILICA, 2003).

Os tratamentos convencionais e farmacológicos são baseados no uso de glicocorticoides, anti-histamínicos, associados ao uso de ácidos graxos para o fortalecimento da barreira cutânea, antibioticoterapia para as infecções secundárias, banhos terapêuticos e a prevenção de alérgenos. Além disso, outros tratamentos como imunoterapia com alérgenos e o uso de novos medicamentos como ciclosporina, oclacitinib, lokivetmab e tracolimus também vem sendo utilizados (OLIVRY *et al.*, 2015; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022). Por se tratar de uma doença crônica, potencialmente sem cura ou remissão, o tratamento pode acompanhar o animal durante toda a vida, fazendo com que muitos desses medicamentos como os glicocorticoides, por exemplo, sejam eficientes no controle do prurido somente enquanto administrados, contudo, seu uso a longo prazo podem causar sérios efeitos colaterais sobre o metabolismo do animal, doenças hepáticas e infecções do trato urinário (ITU), além de depressão do sistema imunológico e predisposição a outras enfermidades como diabetes e hiperadrenocorticism (HNILICA, 2012; MCEWAN, BUCKLEY, 2015; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022).

Os sinais clínicos, e principalmente o prurido, quando ocorrem de forma crônica causam um impacto significativo na qualidade de vida do animal, tornando-se necessário a procura por alternativas que possam proporcionar maior bem-estar ao animal, menores riscos e efeitos colaterais (SANABRI, RIBEIRO, RIBEIRO, 2022). A ozonioterapia vem ganhando espaço na medicina veterinária dentre as terapias integrativas, seu destaque é devido aos seus inúmeros

benefícios, baixo custo (SILVA, SHIOSI, RAINERI NETO, 2018), seu menor potencial invasivo e aos seus efeitos colaterais praticamente irrelevantes (BOCCI, 2005).

O ozônio (O₃) é uma molécula composta pela junção de três átomos de oxigênio, é um gás instável e foi descoberto acidentalmente em 1840 por Christian Friedrich Schönbein (1799-1868), devido ao odor característico que aparecia a partir do contato de descargas elétricas com a água. Desde a sua descoberta foram realizados diversos estudos e experimentos que demonstraram seu alto poder oxidante e desinfetante, passando a ser bastante utilizado no tratamento da água até hoje, devido às suas propriedades antimicrobianas, que foram descritas pela primeira vez em 1870 pelo médico alemão Lender (BOCCI, 2005; PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010; SHALLENBERGER, 2017).

Relatos demonstram que seu primeiro uso com fins terapêuticos ocorreu por volta de 1914-1918 durante a primeira guerra mundial, para o tratamento de gangrena gasosa em soldados alemães. Posteriormente, com a falta de antibióticos na época e devido ao seu alto poder bactericida, o ozônio passou a ser utilizado em cirurgias odontológicas pelo dentista Edward Fisch em 1932-1950, desde então suas propriedades e aplicabilidade passaram a ser cada vez mais estudadas e ampliadas no mundo inteiro (BOCCI, 2005; PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010).

Esses estudos foram demonstrando outras propriedades benéficas do ozônio como sua ação anti-inflamatória, fungicida, analgésica, de renovação celular, estimuladora do sistema imune e circulatório, dentre outras. Além disto, sua aplicabilidade é bastante versátil tornando-o capaz de promover efeitos locais, regionais e sistêmicos. Podendo ser administrado pela via tópica, subcutânea, auricular, intramuscular, intravenosa, intra-vaginal, intra-articular, intra e paravertebral, insuflação retal e como auto-hemoterapia ozonizada maior e menor, variando de acordo com as necessidades do paciente (BOCCI, 2005; PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010).

Devido às suas inúmeras características benéficas e com a resolução N° 1.364 de 2020, do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), que definiu as orientações para o uso da ozonioterapia em animais, essa terapia integrativa tem ganhado maior visibilidade e se tornado uma grande aliada na medicina veterinária, principalmente, no tratamento de afecções de pele, e dentre elas as dermatopatias. Este trabalho tem como objetivo demonstrar as principais terapêuticas no tratamento da dermatite atópica canina (DAC) e as possibilidades de uso da ozonioterapia como terapia integrativa, destacando os benefícios da sua utilização por meio de uma revisão de literatura.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A dermatite atópica canina (DAC) é uma dermatopatia que afeta principalmente cães com predisposição genética. Estima-se que cerca de 3% a 15% da população canina seja afetada por essa doença que está entre as principais dermatopatias que acometem os cães (RHODES, WERNER, 2014; SILVA, RIBEIRO, RIBEIRO, 2021). Suas manifestações clínicas são progressivas e comumente evidenciadas entre 6 meses e 3 anos de idade, no entanto, podem acometer animais desde os 3 meses aos 6 anos (OLIVRY *et al.*, 2010; HNILICA, 2012; MORAILLON *et al.*, 2013; FAVROT, 2014). Possui caráter multifatorial, e não há relatos de uma predileção sexual, porém algumas raças são mais predispostas a serem acometidas como Golden Retriever, Labrador Retriever, West Highland White Terrier, Dálmata, Bulldog, Boxer, Shar Pei, Lhasa Apso, Yorkshire, Pug, Beagle, Shih tzu e Poodle podendo variar geograficamente (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; RHODES, WERNER, 2014).

2.1 Etiologia e fisiopatologia da dermatite atópica canina

A pele é um órgão composto por três camadas principais: a epiderme, a derme e a hipoderme (LUCAS, 2020). Sua patogenia ainda não foi totalmente definida, mas atualmente, pesquisas demonstram que a atopia ocorre devido a uma má-formação na barreira epidérmica, favorecendo a entrada e o contato de alérgenos e microorganismos com as células de defesa dessa camada. Dentre os principais alérgenos ambientais estão os ácaros, pólenes, poeira e alimentos que quando inalados, ingeridos e principalmente absorvidos pela pele do animal, desencadeiam as reações de hipersensibilidade, principalmente, as pruriginosas (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; MEDEIROS, 2017).

O estrato córneo é a camada mais superficial da epiderme, nela estão presentes os corneócitos envoltos em um filme lipídico constituído de ceramidas, ácidos graxos e colesterol, que agem como mecanismos de defesa próprio contra a aderência de microorganismos (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; NUTTALL *et al.*, 2019; LUCAS, 2020). Estes, quando não funcionam adequadamente ou são interrompidos, facilitam o surgimento de infecções secundárias que possam ocorrer devido a aderência e proliferação microbiana na pele (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; SULZBACH, 2016). Pacientes atópicos tendem a ter uma desorganização dessa lamela, uma menor quantidade de ceramidas e um alto teor de colesterol nessa camada, favorecendo a entrada

de alérgenos e o contato com as células imunes (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; MEDEIROS, 2017; NUTTALL *et al.*, 2019). Entre os principais patógenos oportunistas das doenças secundárias estão a colonização por *Malassezia* spp e pelos *Staphylococcus pseudintermedius*, cuja disbiose aparenta estar associada a intensidade da DAC (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; NUTTALL *et al.*, 2019; BELATO *et al.*, 2021; SOUZA *et al.*, 2022).

Além disto, acredita-se que indivíduos com atopia possuem menos camadas celulares e maior espaço intercelular, assim como alterações genéticas na epiderme e na codificação das proteínas de adesão, o que prolongaria a atividade da enzima quimiotrópica do estrato córneo levando a quebra dos corneodesmossomos, e conseqüentemente, o afinamento da camada córnea e a descamação precoce dos queratinócitos o que aumentaria a susceptibilidade aos alérgenos e o aparecimento das lesões (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; SULZBACH, 2016).

Dentre outros fatores importantes relacionados com as falhas na pele atópica estão a redução ou repressão do gene da filagrina devido a ação das histaminas e citocinas, levando ao comprometimento da hidratação natural da pele e, conseqüentemente, facilitando a entrada e proliferação microbiana devido ao seu enfraquecimento (CARDILI *et al.*, 2013; MARSELLA, 2021; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022), e a produção de citocinas pelos queratinócitos após o dano epidérmico, pois estas são capazes de interferirem na forma como as células dendríticas processam os antígenos, influenciando no tipo de resposta linfocítica resultante dessa interação (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; MARSELLA, 2021).

O defeito da barreira cutânea e a resposta imune exacerbada estão inter-relacionadas (MARSELLA, 2021). Após penetrarem a pele os antígenos são capturados pelas células dendríticas e apresentados aos linfócitos T, que se diferenciam em linfócitos Th2 ativados e migram ao local de inflamação cutânea, onde passam a liberar citocinas estimuladoras da produção de IgE intensificando a resposta inflamatória (SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; NUTTALL *et al.*, 2019; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022; SOUZA *et al.*, 2022). Logo, trata-se de uma dermatopatia desencadeada por uma reação de hipersensibilidade tipo 1 ou imediata, no qual, a prévia exposição ao alérgeno induz, na maioria das vezes, o animal a produzir imunoglobulinas E (IgE) específicas ao antígeno, que quando exposto novamente se ligam aos mastócitos presentes na pele desencadeando uma reação de prurido devido a degranulação dos mastócitos teciduais e dos basófilos circulantes, que passam a liberar mediadores inflamatórios como citocinas, histaminas, enzimas proteolíticas, fator de necrose tumoral (TNF- α), dentre outras (FONSECA,

2013; MORAILLON *et al.*, 2013; RHODES, WERNER, 2014; KENNEDY, DIXIT, 2016). Além disso, o processo inflamatório exacerbado desencadeado pelo sistema imune, aumenta a produção de radicais livres, sobrecarregando o sistema antioxidante e promovendo, conseqüentemente, um estresse oxidativo, causando danos às células da pele e contribuindo com a patogênese da DAC (SILVA, S., 2018; BELATO *et al.*, 2021).

2.2 Sinais clínicos

Os principais sintomas são o prurido e o eritema cutâneo, que dependendo do alérgeno podem ou não se manifestarem de maneira sazonal. Os locais mais acometidos pelo prurido geralmente são as patas, os interdígitos, os flancos, a virilha, as axilas, a região periocular e os pavilhões auriculares. As lambeduras excessivas, mordeduras e fricções no intuito de aliviar o prurido desencadeiam lesões cutâneas secundárias, incluindo coloração por saliva, alopecia, escoriações, escamas, crostas, hiperpigmentação e liquenificação. Além disto, o auto traumatismo gerado na pele do animal se torna porta de entrada para doenças secundárias como, por exemplo, piodermites bacterianas e fúngicas, foliculites e otite externa (HNILICA, 2012; FONSECA, 2013; MORAILLON *et al.*, 2013; RHODES, WERNER, 2014).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da DAC requer uma anamnese minuciosa, levando em consideração por exemplo, aspectos como a idade, predisposição racial, sazonalidade, padrão das lesões e resposta a corticosteroides. Além disto, um bom exame físico seguido do tratamento de exclusão para outras dermatopatias pruriginosas como hipersensibilidade alimentar, dermatite de contato, dermatite alérgica à picada de ectoparasitas (DAPE), sarna demodécica, sarna sarcóptica, foliculites, escabiose, piodermites secundárias, dentre outras. Contudo, algumas destas dermatopatias também podem ocorrer concomitantemente com a DAC dificultando o seu reconhecimento, já que não existem sinais clínicos patognomônicos na doença (MEDLEAU, HNILICA, 2003; OLIVRY *et al.*, 2010; SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012).

Em 2010 Favrot *et al.* descrevendo um estudo realizado com cerca de 1096 cães atópicos de diferentes países criaram um conjunto de oito critérios para auxiliar no diagnóstico clínico da DAC. Os critérios de Favrot demonstraram que as combinações de cinco critérios satisfatórios possuem uma sensibilidade de 85% e especificidade de 79% na diferenciação entre cães atópicos

de cães com prurido crônico ou recorrente sem DAC, a adição de um sexto parâmetro aumenta a especificidade para 89%, porém diminui a sensibilidade para 58% (OLIVRY *et al.*, 2010; SOLOMON, FARIAS, PIMPÃO, 2012; MEDEIROS, 2017).

Tabela 1. Critérios de Favrot 2010 para Dermatite Atópica Canina

1) Início dos sinais clínicos antes dos 3 anos de idade
2) Cães que vivem a maior parte do tempo dentro de casa
3) Prurido responsivo a glicocorticoides
4) Prurido como sinal inicial (sem lesão)
5) Patas dianteiras afetadas
6) Pavilhões auriculares afetados
7) Margens de orelhas não afetadas
8) Área dorso-lombar não afetada

Fonte: Olivry *et al.*, (2010).

Os testes alérgicos intradérmicos ou sorológicos podem ser utilizados para auxiliar na confirmação do diagnóstico, porém, são mais recomendados em casos de implementação de imunoterapia alérgeno-específica ou na exclusão de alérgenos ambientais, pois a quantidade de alérgenos utilizados nos testes são limitados, além de resultados falso-positivo serem bastante comuns e também dependerem da confiabilidade e da qualidade do teste e do laboratório utilizados (MEDLEAU, HNILICA, 2003; OLIVRY *et al.*, 2010; RHODES, WERNER, 2014). Testes como histopatológicos, biópsias de pele, cultura fúngica e citologia, são mais utilizados como exames complementares para exclusão de diagnósticos ou detecção de doenças secundárias (HNILICA, 2012; SOUZA *et al.*, 2022).

2.4 Tratamentos

O tratamento da DAC é realizado de forma sistêmica e contínua, devendo ser ajustado individualmente conforme o quadro clínico de cada paciente e visando o controle das manifestações clínicas, principalmente do prurido já que a doença não possui cura (MEDEIROS, 2017; NUTTALL *et al.*, 2019). Inicialmente é realizada a tentativa de retirada total ou parcial do alérgeno do ambiente, ou tentando diminuir ao máximo a exposição do paciente a ele. O combate e a prevenção aos ectoparasitas é fundamental para evitar o agravamento do prurido e possíveis

contaminações secundárias (OLIVRY *et al.*, 2015; FONSECA, 2018; SANABRI, RIBEIRO, RIBEIRO, 2022).

Também é importante estabelecer uma “dieta de eliminação” por cerca de 6 a 10 semanas para determinar se não há indução pruriginosa devido a alérgenos alimentares (OLIVRY *et al.*, 2010). A escolha dos ingredientes deve ser diferente dos alimentos habituais, como por exemplo, o uso de carne de rã, avestruz ou de coelho em dietas caseiras, ou com uso de rações comerciais hipoalergênicas cujas proteínas são hidrolisadas proporcionando uma melhor digestibilidade, como por exemplo, Hill’s™ Prescription Diet™ z/d™ Canino®, Hypoallergenic Canine® e Equilíbrio veterinary® (ÂNGELO, 2022). Após o período de exclusão a dieta antiga deve ser reintroduzida e avaliado se há melhora ou piora dos sintomas (FONSECA, 2013).

2.4.1 Manutenção da barreira cutânea

2.4.1.1 Banhos terapêuticos e Antibioticoterapia

Devido ao defeito na barreira cutânea a sua manutenção e fortalecimento se tornam essenciais para o tratamento. O uso tópico de xampus hipoalergênicos, coloidais e emolientes ou antibacterianos e anti seborreicos, além de contribuírem com a remoção dos alérgenos da superfície da pele também vão auxiliar no tratamento de piodermite bacterianas e fúngicas, que podem inclusive desencadear uma resposta imuno-específica envolvendo a IgE e o recrutamento de células inflamatórias agravando os sintomas da dermatite atópica (DA), podendo ser necessário a associação do tratamento ao uso de antimicrobianos orais para o restabelecimento saudável da microbiota da pele (MEDLEAU, HNILICA, 2003; NÓBREGA, 2010; OLIVRY *et al.*, 2010; RHODES, WERNER, 2014). Após o banho é indicado o uso de cremes hidratantes para auxiliar na recuperação da pele que pode ficar irritada ou ressecada (OLIVRY *et al.*, 2010). O uso de produtos à base de lipídios tem demonstrado bons resultados no auxílio da redução do prurido. Alguns estudos recentes sugerem que produtos à base de fitoesfingosina, um precursor da ceramida que atua como antimicrobiano, anti-inflamatório e defensor natural da barreira epidérmica, podem promover melhorias na bicamada lipídica do estrato córneo, no entanto, ainda são necessários mais estudos acerca dos benefícios (SILVA, S., 2018; NUTTALL *et al.*, 2019).

2.4.1.2 Suplementos vitamínicos

A suplementação oral com uso de ácidos graxos essenciais como ômega 6 que auxilia na reparação dos defeitos da barreira cutânea, e do ômega 3 que contribui indiretamente para a diminuição do prurido devido a sua ação anti-inflamatória sobre os queratinócitos, células dendríticas, linfócitos T e mastócitos é fundamental (FONSECA, 2013; SANABRI, RIBEIRO, RIBEIRO, 2022). Essa suplementação contribui com o aumento dos lipídios na camada externa da pele, tornando-a mais semelhante à de cães saudáveis, reduzindo a sensibilidade, melhorando a sua função e a condição da barreira cutânea (NUTTALL *et al.*, 2019). No entanto, não são eficazes no tratamento de crises agudas, pois necessitam de um uso contínuo de cerca de 8 semanas para produzirem efeitos. Porém, quando associados ao uso de glicocorticoides ou anti-histamínicos produzem um efeito sinérgico (OLIVRY *et al.*, 2010; HNILICA, 2012; MCEWAN, BUCKLEY, 2015). Suplementos vitamínicos do complexo B e aminoácidos também podem ser utilizados, pois favorecem uma maior aderência entre as células da pele devido a ação das ceramidas que são sintetizadas por eles (FONSECA, 2013; SANABRI, RIBEIRO, RIBEIRO, 2022). Também é indicado o uso da vitamina E um poderoso antioxidante que pode ser utilizado no combate aos radicais livres que estão presentes na inflamação reduzindo e prevenindo lesões oxidativas nos tecidos (FONSECA, 2013; SILVA, S., 2018).

2.4.2 Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos tipo 1 são fármacos utilizados no tratamento de alergias, agindo como antagonistas competitivos nos receptores de histamina H1 presentes nos tecidos periféricos, no entanto, seu uso no tratamento da atopia é questionável, pois não há dados conclusivos quanto a sua eficácia na DAC, alguns estudos demonstraram que eles não são capazes de agir sobre algumas citocinas pró-inflamatórias e pruridogênicas que envolvem a doença, e apesar do efeito anti-inflamatório promovido sobre o prurido, seu uso traria pouca ou nenhuma vantagem ao paciente (OLIVRY *et al.*, 2015). No entanto, outros estudos relataram que seu uso contínuo traria benefícios na prevenção de crises, agindo como inibidor das histaminas, e no tratamento de atopias leves, além disso, auxiliaria na redução das doses de glicocorticosteroides quando utilizados em associação (FRANCO, SILVA, FRANCO, 2011; RHODES, WERNER, 2014; OLIVRY *et al.*, 2015).

2.4.3 Glicocorticoides

Os glicocorticoides são os principais fármacos utilizados no tratamento da DAC, principalmente no controle de crises agudas, de curto prazo, e com lesões graves ou extensas, devido a sua alta eficácia, cerca de 58 a 86%, no controle do prurido e da inflamação. Isto ocorre devido a sua capacidade de inibir a produção de citocinas e do seu efeito anti-inflamatório e imunossupressor (FONSECA, 2013; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022; SOUZA *et al.*, 2022). Os fármacos de eleição são a prednisolona, prednisona ou metilprednisolona oral administrada na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg por dia, dividida em até duas doses (OLIVRY *et al.*, 2015). A dose mínima eficaz e o menor período de administração devem sempre ser preconizados, devido aos seus efeitos colaterais que estão diretamente ligados a essa proporção, logo, é contraindicado para o uso em tratamentos que excedam 4 meses, visto que pode induzir efeitos colaterais graves ao paciente como poliúria, polidipsia, polifagia, pancreatite, úlceras gastrointestinais, imunossupressão, dentre outros (NÓBREGA, 2010; FONSECA, 2013; OLIVRY *et al.*, 2015; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022). Para casos de uso prolongado a dose deve ser reduzida gradualmente a fim de minimizar as chances de efeitos adversos (NÓBREGA, 2010; OLIVRY *et al.*, 2015). Logo, em crises agudas não é recomendado o uso de glicocorticoides injetáveis de longa duração, por não ser possível o controle da redução gradual do fármaco (OLIVRY *et al.*, 2015).

O uso de sprays a base de glicocorticoides têm se demonstrado eficaz na tentativa de controlar o prurido em crises agudas e de lesões localizadas sem que haja a necessidade de uma intervenção sistêmica, no entanto deve-se atentar ao uso prolongado para se evitar problemas como atrofia de pele. O aceponato de hidrocortisona a 0,0584% vem demonstrando-se seguro a longo prazo, pois é capaz de promover uma ação anti-inflamatória sem adentrar na hipoderme diminuindo os riscos da atrofia cutânea (NUTTALL *et al.*, 2011; FONSECA, 2013; MCEWAN, BUCKLEY, 2015; OLIVRY *et al.*, 2015; SANABRI, RIBEIRO, RIBEIRO, 2022).

2.4.4 Tacrolimus

Como alternativa aos glicocorticoides de uso tópico tacrolimus (Protopic®) é um imunossupressor inibidor da calcineurina semelhante a ciclosporina. Oriundo do fungo *Streptomyces tsukubaensis* seu uso tópico é indicado na concentração de 0,1%, a cada 12 horas

sobre as lesões localizadas no tratamento da dermatite atópica crônica, devido não apresentar riscos de atrofia cutânea a longo prazo, além de evitar os riscos decorrentes da utilização de fármacos de ação sistêmica (OLIVRY *et al.*, 2010; FONSECA, 2013; OLIVRY *et al.*, 2015). Entretanto, devido à demora para se obter resultados não se torna eficaz em casos agudos, além de não ter uma boa relação custo-benefício devido ao seu alto preço de mercado (OLIVRY *et al.*, 2015).

2.4.5 Ciclosporina

A Ciclosporina é um polipeptídeo imunossupressor oriundo do fungo *Tolypocladium inflatum*, que atua de forma sistêmica inibindo a calcineurina, uma proteína ativadora dos linfócitos T e das células de Langerhans, e impedindo a liberação de histamina e citocinas devido a inibição da ativação dos eosinófilos e da degranulação dos mastócitos (NUTTALL *et al.*, 2019; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022; SOUZA *et al.*, 2022). A dose inicial recomendada é de 5 mg/kg uma vez ao dia, devendo ser reduzida gradualmente para uma dose e frequência de manutenção mais baixa possível (OLIVRY *et al.*, 2015; NUTTALL *et al.*, 2019). Seus efeitos benéficos são observados após 4 a 6 semanas de uso, portanto não é uma droga efetiva para quadros agudos, mas é recomendada no uso de tratamentos prolongados e de manutenção na DAC crônica (NÓBREGA, 2010; OLIVRY *et al.*, 2015; NUTTALL *et al.*, 2019). Seu uso pode ser associado ao da prednisolona durante as 3 primeiras semanas de tratamento para um efeito sinérgico e mais célere (ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022).

O tratamento é bem-sucedido em cerca de 80% dos casos, sendo tão eficaz quanto ao uso de glicocorticoides como a prednisolona, mas com efeitos colaterais mais brandos como vômitos e diarreias, raramente sintomas mais graves ocorrem, porém geralmente são reversíveis após a interrupção do tratamento (NUTTALL *et al.*, 2011; FONSECA, 2013; SOUZA *et al.*, 2022). Devido ao alto custo do medicamento, o uso de cetozonazol pode ser associado ao tratamento, pois ele age ampliando os níveis de concentração de ciclosporina no sangue e a sua biodisponibilidade, fazendo com que a dose de ciclosporina possa ser diminuída cerca de 75% a 90% durante o tratamento (FONSECA, 2013).

2.4.6 Oclacitinib

O maleato de oclacitinib (Apoquel®) é um imunomodulador, recomendado para o tratamento do prurido em cães com dermatopatias alérgica ou atópica, devido ao seu mecanismo

de ação inibitório ao se ligar as enzimas Janus Kinase (JAK) presentes nos receptores de citocinas pruridogênicas e pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL) 2, 4, 6, 13 e 31 que estão envolvidas no prurido (CAMÕES, 2021; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022; SOUZA *et al.*, 2022). Essa ligação causa o bloqueio da sinalização intracelular que ocorreria entre as citocinas e os seus receptores, evitando consequentemente as reações de hipersensibilidade imediata. A ligação é seletiva e ocorre predominantemente nas enzimas JAK1 e JAK3, e minimamente com as enzimas JAK2, cujas citocinas envolvidas na hematopoiese são dependentes (CAMÕES, 2021). A dose recomendada é de 0,4 a 0,6 mg/kg, administrada oralmente, duas vezes ao dia durante 14 dias, passando para uma dose diária até a remissão dos sinais clínicos, onde deve-se tentar uma redução gradual da dose em que ainda se mantenha a remissão dos sinais (OLIVRY *et al.*, 2015). Diarreia e vômito foram os efeitos adversos mais comuns (ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022).

Estudos demonstraram uma eficácia similar ao da prednisolona, mas com menos efeitos colaterais, e ao da ciclosporina, porém com um tempo de ação mais rápido (NUTTALL *et al.*, 2019). A utilização em tratamentos de curto prazo parece ser segura, entretanto, não há muitos dados quanto a segurança ao uso prolongado sendo necessário mais estudos quanto aos possíveis efeitos adversos (OLIVRY *et al.*, 2015; SILVA, RIBEIRO, RIBEIRO, 2021). O seu uso não é recomendado em animais antes dos 12 meses, prenhes, lactantes ou com infecções graves. Além disto, durante o uso os pacientes devem fazer acompanhamentos regulares, devido a susceptibilidade a infecções e a exacerbação de processos neoplásicos (CAMÕES, 2021; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022; SOUZA *et al.*, 2022).

2.4.7 Lokivetmab

A interleucina 31 (IL-31) é uma das principais citocinas envolvidas no desencadeamento do prurido (TADEU, 2015). O Lokivetmab (Cytoint®) é um anticorpo monoclonal (mAb) caninizado, ou seja, uma terapia alvo, desenvolvida para se conectar especificamente com a IL-31, impedindo-a de se ligar ao seu receptor e, consequentemente, impedindo que haja a sinalização intracelular e a estimulação do prurido (SILVA, RIBEIRO, RIBEIRO, 2021; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022; SOUZA *et al.*, 2022). É comercializado de forma líquida em frascos de 1ml com variações de concentrações entre 10, 20, 30 e 40 mg/kg do animal e que devem ser conservados sob refrigeração entre 2°C e 8° C. A dose mínima recomendada é de 2 mg/kg pela via subcutânea, podendo ser reaplicado a cada 4 a 8 semanas a depender do paciente (ALCANTARA,

SALVARANI, JOÃO, 2022). Possui uma resposta rápida no controle do prurido, cerca de 24h para começar a produzir efeitos, sendo indicado para crises agudas e terapias de manutenção, porém fica em desvantagem em situações cuja IL-31 não seja a principal citocina desencadeadora do prurido e em quadros de cronicidade, na qual há uma necessidade de neutralizar uma gama maior de tipos de citocinas pró-inflamatórias (FERREIRA, CUNHA, PINHEIRO, 2023). Devido a sua alta especificidade seu uso tem se mostrado seguro, além de mínimos efeitos adversos que incluem desconforto no local da aplicação, erupção cutânea e inchaço na face (EMA, 2017; FERREIRA, CUNHA, PINHEIRO, 2023). Além disso, pode ser utilizado por cães em qualquer idade, com comorbidades e sob tratamentos concomitantes com o uso de outros fármacos (ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022).

2.4.8 Imunoterapia

A imunoterapia alérgeno-específica é uma alternativa no tratamento da DAC, principalmente em casos de pacientes, cujo alérgeno não pode ser evitado, ou que outras abordagens terapêuticas não tenham surtido os efeitos desejados ou não possam ser mantidas a longo prazo como no caso dos glicocorticoides. A terapia consiste na aplicação de doses crescente de alérgenos-específicos, a fim de induzir o organismo a produzir anticorpos IgGs contra esses alérgenos, aumentando assim a sua imunidade tornando-se mais resistente e menos sensibilizado a novas exposições (NÓBREGA, 2010; FONSECA, 2013). Dentre todas as formas de tratamento, essa é a única com potencial de reverter ou modificar o curso da doença. Para formulação da chamada “vacina” e o aumento das taxas de sucesso da terapia, os alérgenos devem ser selecionados conforme o resultado dos testes intradérmicos e/ou sorológicos confiáveis, além de levar em consideração o histórico do paciente, seu ambiente e sua exposição (NÓBREGA, 2010; OLIVRY *et al.*, 2010).

A administração pode ser realizada pela via sublingual com uso de um spray, intralinfática auxiliado pela ultrassonografia ou pela via subcutânea, sendo esta a mais usual (NUTTALL *et al.*, 2019; ALCANTARA, SALVARANI, JOÃO, 2022). Não existe um protocolo específico e o tratamento é ajustado conforme a evolução de cada paciente. Porém, trata-se de uma terapia que demanda tempo, devido ao prazo mínimo de 6 meses a 1 ano para se ter uma melhora significativa dos sinais do paciente ou da redução no uso de outros fármacos, e de recursos econômicos do tutor. Contudo é considerada eficaz tendo cerca de 50 a 80 % de resultados positivos, além de ser um

método seguro e com poucos efeitos adversos (OLIVRY *et al.*, 2010; FONSECA, 2013). Ainda não se sabe se é um tratamento que deverá ser mantido durante toda a vida do animal, mas após a estabilização prolongada do paciente deve-se tentar diminuir a frequência da aplicação e ou até mesmo a interrupção (OLIVRY *et al.*, 2015).

3 OZÔNIOterapia

3.1 Etiologia

O ozônio (O_3) é uma molécula natural presente na estratosfera, oriunda de descargas elétricas em tempestades ou da reação entre a radiação ultravioleta (UV) advinda do sol com os compostos de hidrocarbonetos derivados da poluição e o oxigênio. Sua composição é devido a quebra da ligação da molécula do gás oxigênio (O_2) em dois átomos livres de oxigênio ($O + O$), o átomo livre se une a uma molécula de O_2 para adquirir estabilidade dando origem a um novo composto o O_3 ($O + O_2$) porém esta nova ligação é simples fazendo com que se tenha uma carga negativa em toda molécula de ozônio tornando-o um gás instável, fazendo com que logo retorne ao estado de oxigênio (HAENSLER, 2002; BOCCI, 2005; PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010; SHALLENBERGER, 2017). Ele exerce papel fundamental na proteção do planeta contra os raios UV (PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010; CARREIRO, 2021).

Sua denominação é derivada do grego “ozein” devido ao seu “odor” característico descoberto pelo químico Schönbein. Essa descoberta levou o inventor Werner von Siemens a construir em 1857 o primeiro eletrodo gerador de ozônio, permitindo a produção de ozônio de forma industrial em maior escala (BOCCI, 2005; SHALLENBERGER, 2017). Posteriormente, em 1896 Nikola Tesla, inventor da corrente alternada, patenteou seu primeiro gerador de ozônio, e quatro anos depois com a fundação da Tesla Ozone Company, se tornou o primeiro fabricante mundial de geradores de ozônio para uso médico. Mas, devido à instabilidade do gás eram necessários materiais resistentes que não contaminassem o componente tornando-o tóxico. Com o surgimento de plásticos resistentes ao ozônio em 1957 o médico alemão Dr. Hänsler fabricou o primeiro gerador moderno de ozônio que serviu de base para os geradores medicinais atuais (HAENSLER, 2002; SHALLENBERGER, 2017).

Com o uso de geradores confiáveis tornou-se possível a produção de ozônio medicinal. Essa produção ocorre a partir da passagem de oxigênio 100% puro medicinal por tubos (eletrodos)

de alta tensão ligados em série, com ação semelhante ao fenômeno que ocorre com as descargas elétricas nas tempestades e levando ao rearranjo do O₂ em O₃. O gás resultante desse processo possui uma mistura de até 5% de ozônio e o restante é composto de oxigênio. Por ser uma reação reversível deve ser utilizado imediatamente após a produção, pois possui uma meia vida de cerca de 40 min. a 20°C que pode ser prolongada à medida que as temperaturas são mais baixas e por isso, se torna difícil seu armazenamento. As doses utilizadas são determinadas de acordo com a doença e as vias de administração, podendo variar entre 1 e 100 µg /ml, ela é obtida através da multiplicação do volume em ml pela concentração pré-selecionada, baixas doses de ozônio produzem efeitos placebo, enquanto que altas doses podem levar a efeitos adversos como irritação de mucosa e olhos, febre, fadiga, fibrose, bronquite, além de variações no trato respiratório (BOCCI, 2005; PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010; BRITO *et al.*, 2021).

3.2 Mecanismo de ação

Quando administrado, o ozônio interage principalmente com os ácidos graxos poliinsaturados do organismo, resultando no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), cujo principal produto é o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) um poderoso oxidante, e nos produtos da oxidação de lipídios (LOP's) compostos pelos aldeídos (BOCCI, 2005; PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010; KOZAT, OKMAN, 2019). Isto confere ao ozônio um alto poder oxidante, que quando utilizado de forma correta e controlada é capaz de promover um leve e transitório estresse oxidativo no organismo levando a ativação do fator de transcrição nuclear Nrf2, que irá estimular a ação do sistema antioxidante endógeno protegendo o organismo dos radicais livres (MACEDO, LIMA, DAMASCENO, 2022). Os ROS agem de forma rápida e desaparecem, enquanto que os LOP's perduram por mais tempo e se distribuem via circulação estimulando efeitos benéficos em vários tecidos distintos (PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010; KOZAT, OKMAN, 2019; MACEDO, LIMA, DAMASCENO, 2022).

A imunomodulação é outra característica preponderante, além de induzir a liberação de antioxidantes que vão oxidar os mediadores metabólicos da dor, ele é capaz de modular a liberação de agentes pró-inflamatórios produzindo um efeito anti-inflamatório e analgésico, devido a inibição da formação do ácido araquidônico e da produção das prostaglandinas, além de atuar também na destruição das citocinas (PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010; BORGES, T. *et al.*, 2019; BRITO *et al.*, 2021) e na inibição do TNF- α (XAVIER *et al.*, 2015; ANZOLIN, BERTOL,

2018; SILVA, I. *et al.*, 2021). Além disso, é capaz de diminuir a agregação plaquetária, aumentar a microcirculação tecidual devido à maior oxigenação dos componentes do sangue, acelerar a granulação tecidual e a produção dos queratinócitos, auxiliando no processo cicatricial da pele (XAVIER *et al.*, 2015; BRITO *et al.*, 2021; SANTOS, I., 2022).

A ação antimicrobiana é uma das principais características do ozônio e tem sido utilizada há diversos anos. Ocorre em decorrência da capacidade de ruptura da parede celular do microrganismo pelo ozônio, que age promovendo uma oxidação dos aminoácidos e dos ácidos nucléicos no interior da célula levando a sua lise (PENIDO, LIMA FERREIRA, 2010; KOZAT, OKMAN, 2019; SANTOS, J. *et al.*, 2023). Também possui propriedades fungicidas, inibindo o crescimento celular, e antivirais com a interrupção do ciclo reprodutivo devido à quebra do capsídeo viral (GAMBÔA, SANTOS, 2023).

3.3 Aplicações terapêuticas descritas em estudos

O uso do ozônio e os seus benefícios vem sendo documentado em diversos estudos e relatos de casos publicados. Em 2004, pacientes com asma reativa foram tratados com ozonioterapia em um estudo in vivo, como resultados eles apresentaram uma redução nos níveis de IgE, devido a capacidade imunomoduladora do ozônio, levando a uma redução dos mediadores inflamatórios, o estudo destacou também uma melhora nos parâmetros antioxidantes dos pacientes (HERNÁNDEZ *et al.*, 2004). Palacios e Rubiano (2016), realizando um estudo in vitro demonstraram a eficácia de cerca de 99,10% do uso do óleo ozonizado sobre a eliminação de microrganismos gram positivos e negativos. Em 2017 Borges, G. *et al.*, realizaram um estudo in vitro comparativo entre o uso da clorexidina e do ozônio, os resultados demonstraram o potencial cicatrizante do ozônio devido ao estímulo migratório dos fibroblastos, e da sua ação antimicrobiana, sem que houvessem injúrias aos queratinócitos ou fibroblastos, além disso, não foram evidenciados efeitos citotóxicos e o seu uso conjugado com a clorexidina demonstrou um maior potencial antimicrobiano.

Na China, um estudo in vitro realizado por Song *et al.*, (2018) demonstrou o potencial e a eficácia antibacteriana do óleo de camélia ozonizado no tratamento de lesões infectadas por bactérias gram-positivas, incluindo cepas resistentes. Neste mesmo ano, LU *et al.*, avaliou doze pacientes com dermatite atópica moderada ou grave em seu estudo onde foram tratados com água e óleo ozonizado 2 vezes ao dia durante 7 dias, foram relatados uma redução significativa na colonização de *S. aureus* contribuindo com o aumento da diversidade microbiológica, e

consequentemente, a melhora nas condições da pele, bem como a diminuição dos sintomas da DA, demonstrando não somente a eficácia do ozônio no tratamento bacteriano, mas também uma correlação entre a melhora dos sintomas da DA e a diminuição da carga bacteriana. O estudo de Zeng *et al.*, (2020) também demonstrou que houve uma redução do processo inflamatório das lesões em pacientes atópicos e a melhora na restauração da pele com o uso de água e óleo ozonizado.

No Equador um estudo realizado por Jordan *et al.*, (2019) com 30 cães portadores de dermatopatias generalizadas demonstrou a eficácia da ozonioterapia na aceleração do processo cicatricial das lesões causadas por agentes microbianos como *Staphylococcus spp*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus spp*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Demodex canis* e *Sarcoptes scabiei*. A técnica foi a única utilizada como tratamento e cerca de 96,6% dos pacientes obtiveram remissão total das lesões com 21 dias, devido à associação dos efeitos antiinflamatórios e antimicrobianos do ozônio. As vias de aplicação utilizadas foram tópicas com uso de óleo ozonizado, banhos de imersão e o uso do bagging, além disso, não foram relatados casos de piora durante o tratamento resultando num alto índice de satisfação.

3.4 Vias de administração

O uso do ozônio é capaz de promover efeitos a nível local, regional ou sistêmico a depender da via de administração determinada de acordo com o quadro de cada paciente. Dentre as principais vias estão a auto-hemoterapia, insuflação retal, intramuscular, intervertebral, subcutânea, bagging, cupping e óleos ozonizados (SANTOS, J. *et al.*, 2023).

A auto-hemoterapia é uma técnica subdividida em maior e menor. A auto-hemoterapia maior consiste na retirada de um volume sanguíneo entre 1,2 ml/kg a 1,3 ml/kg do paciente para uma bolsa de sangue com anticoagulante (citrato dextrose ou de sódio 3,8%) onde será ozonizado e homogeneizado, e em seguida é reintroduzido pela via intravenosa (ISCO3, 2020). Enquanto que na auto-hemoterapia menor é retirada uma pequena quantidade sanguínea, cerca de 5 ml a 10 ml com uso de uma seringa, que é ozonizado e realizada a reinfusão pela via intramuscular ou subcutânea. A insuflação retal é uma das formas mais utilizadas, devido ao baixo custo e praticidade, é realizada a aplicação da mistura gasosa pelo reto com o uso de uma sonda retal. Na via intramuscular é aplicado um volume entre 1 e 1,5ml do gás na região dos músculos paravertebrais ou bíceps femorais com uso de uma seringa. A injeção subcutânea é um método

muito utilizado para analgesia, o gás é coletado do gerador e aplicado com auxílio de uma seringa na região subcutânea do paciente (HAENSLER, 2002; KOZAT, OKMAN, 2019; MOTA, 2020; SANTOS, J. *et al.*, 2023).

No uso de “bagging” o ozônio é administrado de forma tópica na superfície do membro ou em uma área específica do corpo previamente umedecida, utilizando-se uma bolsa ou câmara de plástico selada, para evitar o escape do gás, e uma mangueira por onde haverá a passagem do gás entre o gerador e o bagging. Como método alternativo em regiões em que não se pode realizar o bagging pode ser utilizado o método “cupping” que consiste na aplicação do gás com auxílio de ventosas para realizar o procedimento. Os óleos ozonizados são veículos que facilitam a estabilização e a conservação do ozônio. Pode ser formulado em diversas concentrações a depender da doença a ser tratada e da composição do óleo. O procedimento consiste no borbulhamento do gás durante 30 minutos, em um recipiente resfriado. Possui preço acessível e é muito utilizado no tratamento tópico de feridas contaminadas por acelerar a cicatrização. Os mais utilizados são o azeite de oliva e o óleo de girassol (HAENSLER, 2002; KOZAT, OKMAN, 2019; MOTA, 2020; SANTOS, J. *et al.*, 2023).

3.5 Contraindicação, toxicidade e efeitos colaterais

A ozonioterapia é desaconselhada em pacientes descompensados com hipertireoidismo, diabetes mellitus e hipertensão arterial severa, idosos ou com anemia grave e deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (favismo), devido ao risco de complicações como hemólise. A utilização de oxigênio que não seja 100% puro medicinal é extremamente tóxico e perigoso. O ozônio puro nunca deve ser aplicado diretamente pela via intravenosa devido ao risco de embolia ou de forma alguma inalado, pois esta via é extremamente tóxica para humanos e animais, levando a irritações e, em exposições prolongadas, pode resultar em problemas respiratórios, fadiga, bronquite, distúrbios visuais, febre, perda de memória e até mesmo a morte. Doses excedentes e exposição prolongada também podem desencadear reações adversas como a descamação do epitélio glandular. Contudo, a ozonioterapia ainda causa um número extremamente baixo de efeitos colaterais, mas para isto, é essencial que a técnica seja empregada por profissionais qualificados, seguindo as doses adequadas e as vias corretas de administração (PENIDO, LIMA, FERREIRA, 2010; MOTA, 2020; BRITO *et al.*, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da DAC é um grande desafio devido a sua complexidade e cronicidade. A busca por fármacos que sejam mais eficazes, seguros a longo prazo, com menos efeitos colaterais, e que tenham um bom custo benefício é fundamental. Por isso, o profissional deve estar atento às novas alternativas terapêuticas do mercado para oferecer a abordagem mais adequada ao seu paciente e que seja acessível financeiramente ao tutor. O prurido e as lesões secundárias impactam diretamente na qualidade de vida dos portadores da DAC, e apesar existirem, atualmente, algumas opções farmacológicas para controle da doença, estas acabam sendo prejudiciais a longo prazo ou possuindo custos extremamente elevados, dificultando o tratamento prolongado. O uso da ozonioterapia como tratamento integrativo da atopia pode contribuir com a redução do uso desses medicamentos devido a sua capacidade antibacteriana, anti-inflamatória e imunomoduladora, além de oferecer um custo mais acessível e proporcionar uma maior segurança a longo prazo devido ao baixo risco de efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

- ALCANTARA, L. P. A.; SALVARANI, F. M.; JOÃO, C. F. Tratamentos de dermatite atópica canina: Revisão. **PUBVET**, v.16, n. 5, p. 1-13, mai. 2022.
- ÂNGELO, N. G. S.; **Hipersensibilidade alimentar em cão: relato de caso.** 2022. 27f. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, 2022.
- ANZOLIN, A. P.; BERTOL, C. D. Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 171-175, jun. 2018.
- BELATO, S. E.; ALVES, B. H.; BERTOLO, J. B.; ALMEIDA JUNIOR, S. T. Caracterização, diagnóstico e terapêutica do tegumento comum de cães com dermatite atópica: revisão de literatura. **Rev. Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 94463-94483, 2021.
- BOCCI, V. **Ozone a new medical drug.** 2e. ed. Dorrecht: SPRINGER, 2005.
- BRASIL. Resolução nº 1.364 de 22 de outubro de 2020. Define orientações para a ozonioterapia em animais. **Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV)**, 22 out. 2020. Disponível em: <http://ts.cfmv.gov.br/manual/arquivos/resolucao/1364.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- BRITO, B.; ROIER, E. C. R.; LEMOS, F. O.; SANTOS FILHO, M. Aplicação da ozonioterapia na clínica de pequenos animais: vias de administração, indicações e efeitos adversos. **PUBVET**, v. 15, n. 7, p. 1-87, jul. 2021.
- BORGES, G. A.; ELIAS, S. T.; SILVA, S. M. M.; MAGALHÃES, P. O.; MACEDO, S. B.; RIBEIRO, A. P. D.; GUERRA, E. N. S. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, 2017.
- BORGES, T. L.; MARANGONI, Y. G.; JOAQUIM, J. G. F.; ROSSETTO, V. J. V.; NITTA, T. Y. Ozonioterapia no tratamento de cães com dermatite bacteriana: relato de dois casos. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 16, n. 32, jan. 2019.
- CAMÕES, A. F. B. **Protocolo terapêutico alternativo com oclacitinib para dermatite atópica canina: uma solução capaz de reduzir custos?** 2021. 38f. Dissertação (mestrado integrado em medicina veterinária) – Faculdade de medicina veterinária Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.
- CARDILI, R. N.; MELO, J. M. L.; ROSELINO, A. M.; MORENO, A. S.; CASTRO, A. P. M.; ARRUDA, L. K. Dermatite atópica e filagrina: restaurando barreiras para o controle da doença. **Rev. Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v. 1, n. 5, p. 239-242, 2013.
- CARREIRO, T. T. **Relato de caso: aplicação de ozonioterapia na cicatrização de ferida em cão.** 2021. 14f. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Catarina, Curitiba – SC, 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Cytopoint (lokivetmab)**, 2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cytopoint-epar-medicine-overview_pt.pdf. Acesso em: 7 out. 2023.

FAVROT, C. Clinical signs of canine atopic dermatites. **Veterinary Allergy**, 1. ed. Zurich: John Wiley & Sons, Ltd., 2014. p. 65-69.

FERREIRA, T. C.; CUNHA, M. G. M. C. M.; PINHEIRO, D. C. S. N. Canine atopic dermatitis: systemic immunomodulatory protocol based on clinical phenotype. **Rev. Ciência Rural**, Santa Maria, v. 53, n. 8, 2023.

FONSECA, J. R. **Alternativas no tratamento da dermatite atópica canina**: revisão de bibliografia. 2013. 17f. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

FONSECA, L. N. **O uso do oclacitinib no tratamento de dermatite atópica canina**: revisão de literatura. 2018. 20f. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária - Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre- RS, 2018.

FRANCO, M. F.; SILVA, A. S. A.; FRANCO, A. J. Atualidades no tratamento da dermatite atópica canina. **Anais III SIMPAC**, v. 3, n. 1, VIÇOSA-MG, jan./dez. 2011, p. 52-57.

GAMBÔA, R. F.; SANTOS, J. A. O uso da ozonioterapia na estética. **Rev. Científica multidisciplinar RECIMA 21**, v. 4, n. 5, 2023.

HAENSLER, R. V. **The Use of Ozone in Medicine**. 4. ed. Editora: Medicina biológica, 2002.

HERNÁNDEZ, F.; ALVAREZ, I.; CORCHO, I.; CALUNGA, J. L.; TURRENTE, J.; MENÉNDEZ, S.; MONTENEGRO, A.; GONZÁLES, M. Changes in IgE, HLA-DR and Glutathione Antioxidant Pathway Components in Blood from Asthma Patients Treated with Ozone Therapy. **Ozone Science & Engineering**, 2004.

HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais**: atlas colorido e guia terapêutico. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 175-178.

INTERNATIONAL SCIENTIFIC COMMITTEE OF OZONE THERAPY (ISCO3). **Madrid declaration on ozone therapy**. 3. ed. MADRI, mar. 2020. Disponível em: https://ozoneintegrale.com.br/wp-content/uploads/2021/03/15-05-20-REVISTA-Declaracion-de-Madrid_EN-7.pdf. Acesso em: 15 out. 2023.

JORDAN, M. V. R.; VERA, J. W. T.; DÍAZ, V. M. C. C.; SUÁREZ, G. A. N. Evaluación de Ozonoterapia em Dermatopatía Generalizada en Perros. **European Scientific Journal**, v. 15, n. 6, p. 364-379, fev. 2019.

- KENNEDY, K.; DIXIT, T. **Imunologia para anestesistas parte 2: reações de hipersensibilidade**. Ciências básicas tutorial 328, World Federation of Societies of anaesthesiologists anaesthesia tutorial of week. Tradução Gisele Sachet Ghisi. Florianópolis – SC, p.1-6, 2016.
- KOZAT, S.; OKMAN, E. N. Has Ozone Therapy a Future in Veterinary Medicine?. **Journal of Animal Husbandry and Dairy Science**, v. 3, n. 3, p. 25-34, 2019.
- LU, J.; LI, M.; HUANG, J.; GAO, L.; PAN, Y.; FU, Z.; DOU, J. HUANG, J. XIANG, Y. Effect of ozone on Staphylococcus aureus colonization in patients with atopic dermatites. **Journal of Central South University. Medical Sciences**, v. 43, n. 2, p. 157-162, 2018.
- LUCAS, R. Semiologia da pele. In: FEITOSA, F. L. F (Org). **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2020. p. 1568-1593.
- MACEDO, A. O.; LIMA, H. K. F.; DAMASCENO, C. A. Ozonioterapia como aliado em tratamento estético no rejuvenescimento da pele. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, 2022.
- MARSELLA, R. Advances in our understanding of canine atopic dermatites. **Veterinary Dermatology**, v. 32, n. 547, 2021.
- MCEWAN e BUCKLEY. **Alternativas aos corticosteroides no tratamento do prurido canino**, 2015. Disponível em: <https://portalvet.royalcanin.com.br/saude-e-nutricao/dermatologia/alternativas-aos-corticosteroides-tratamento-de-prurido/>. Acesso em: 12 ago. 2023.
- MEDEIROS, V. B. Dermatite atópica canina. **J Surg CI Res**. v. 8, n. 1, p. 106-117, 2017.
- MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: Atlas colorido e guia terapêutico**. 1. ed. São Paulo: Roca LTDA, 2003. p. 104-107.
- MORAILLON, R.; LEGEAY, Y.; BOUSSARIE, D.; SENECA, O. ROYER, R. J. D. **Manual elsevier de veterinária: diagnóstico e tratamento de cães, gatos e animais exóticos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 441-445.
- MOTA, I. V. **Uso da ozonioterapia em animais de companhia: relato de caso**. 2020. 15f. Trabalho de conclusão de curso de graduação em medicina veterinária – Uniceplac, Brasília – DF, 2020.
- NÓBREGA, D. R. F. **Abordagem proactiva à terapêutica da dermatite atópica canina**. 2010. 83f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.
- NUTTALL, T. J.; MCEWAN, N. A.; BENSIGNOR, E., CORNEGLIANI, L.; LOWENSTEIN, C.; REME, C.A. Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and

oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 23, p. 4–10, 2011.

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. **JAVMA**, v. 254, n. 11, p. 1291-1300, 2019.

OLIVRY, T. DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis: Guidelines for canine atopic dermatitis. **Vet Dermatol.** v. 21, n. 3, p. 233–248, 2010.

OLIVRY, T. DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). **BMC Vet Res.** v. 11, n. 1, 2015.

PALACIOS, J. A.; RUBIANO, F. M. Valoración microbiológica de un aceite ozonizado antibacterial y reparador mediante prueba de eficacia antimicrobiana. **Rev. Cubana de Farmacia**, v. 50, n. 4, p. 1-9, 2016.

PENIDO, B. R.; LIMA, C. A.; FERREIRA, L. F. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. **PUBVET**, Londrina, v.4, n. 40, 2010.

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

SANABRI, R. A.; RIBEIRO, R. M.; RIBEIRO, D. S. F. Dermatite atópica canina um olhar sobre os tratamentos atuais. **Rev. Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, 2022.

SANTOS, I. G. **Ozonioterapia na odontologia**. 2022. 29f. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Odontologia – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju –SE, 2022.

SANTOS, J.; SOUZA, M. G.; BARBOSA, N. S. F.; BUENO, R. C. L.; FERNANDES, D. R. O uso da ozonioterapia no tratamento de dermatite úmida aguda em cães: relato de três casos. **PUBVET**, v.17, n. 4, p. 1-8, 2023.

SHALENBERGER, F. **The Ozone Miracle**: How you can harness the power of oxygen to keep you and your family healthy. Carolina do Sul: Createspace Independent Publishing Platform, 2017. 92f.

SILVA, I. F. P.; REPOLÊS, L. C.; LARA, M. A. G.; ALVES, M. M. R.; OLIVEIRA, R. P. Ozonioterapia; fatores que interferem na escolha do tratamento. **Rev. Remecs**, São Paulo, v. 6, n. 10, p. 26-32, 2021.

SILVA, J. B. B.; RIBEIRO, R. M., RIBEIRO, D. S. F. Alternativas mais recentes no tratamento da dermatite atópica canina. **V Colóquio estadual de pesquisa multidisciplinar, III congresso**

nacional de pesquisa multidisciplinar e II feira de empreendedorismo da UNIFIMES, Mineiros-GO, 2021.

SILVA, S. P. S. **O estresse oxidativo na dermatite atópica canina: vitamina E como biomarcador durante terapêutica com ciclosporina.** 2018. 75f. Dissertação (mestrado integrado em medicina veterinária) – Faculdade de medicina veterinária Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018.

SILVA, T. C.; SHIOSI, R. K.; RAINERI NETO, R. Ozonioterapia: um tratamento clínico em ascensão na medicina veterinária: revisão de literatura. **Rev. Científica de medicina veterinária**, v. 15, n. 31, jul. 2018.

SOLOMON, S. E. B.; FARIAS, M. R.; PIMPÃO, C. T. Dermatite atópica canina: fisiopatologia e diagnóstico. **Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient.**, Curitiba, v. 10, n. 1, p. 21-28, jan./mar. 2012.

SONG, M.; ZENG, Q.; XIANG, Y.; GAO, L.; HUANG, J.; WU, K.; LU, J. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. **Molecular Medicine Reports**, v. 17 n. 2, p. 2449-2455, 2018.

SOUZA, B. C.; PEDROSA, G. R.; LOPES, L. P.; LIMA, J. B.; LIMA, S. F. ALVES, B. H.; ALMEIDA JÚNIOR, S. T., GUEDES, E. Dermatite atópica canina: revisão de literatura. **Rev. Science and animal health**, Pelotas, v. 10, p. 38-62, 2022.

SULZBACH, M. M. **Principais fármacos antipruriginosos utilizados na dermatite atópica canina.** 2016. 23f. Revisão bibliográfica. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária- Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre- RS, 2016.

TADEU, A. D. **Dermatite atópica: fisiopatogenia e relação com a interleucina 31.** 2015. 13f. Revisão bibliográfica. Trabalho de conclusão de curso de graduação em medicina veterinária - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, São Paulo, 2015.

XAVIER, P. B.; SILVA, I. S.; REIS, D. M. R.; ARAUJO, T. L. L.; ALMEIDA, J. L. S. Ozonioterapia na otimização do processo cicatricial em lesões de pele senil. **VI Congresso Internacional de Envelhecimento Humano**, 2015.

ZENG, J.; DOU, J.; GAO, L.; XIANG, Y.; HUANG, J.; DING, S.; CHEN, J.; ZENG, Q.; LUO, Z.; TAN, W.; LU, J. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatites. *International Immunopharmacology*. **Elsevier B.V.**, jan. 2020.