



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**UTILIZAÇÃO DE OCLACITINIB EM CASOS DE
DERMATITE ATÓPICA:
Descrição de 5 Casos Clínicos**

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientada por Professor Doutor David Ramilo.

Luís Guilherme Pires Amaral, nº21700981

2024



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**UTILIZAÇÃO DE OCLACITINIB EM CASOS DE
DERMATITE ATÓPICA:
Descrição de 5 Casos Clínicos**

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona,
Centro Universitário de Lisboa, no dia 18/10/2024, perante o júri,
nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 969/2024, de 30 de setembro,
com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Eduardo Marcelino

Arguente: Professor Doutor Mário Cotovio
(Universidade Lusófona)

Orientador: Professor Doutor David Ramilo

Luís Guilherme Pires Amaral, nº21700981

2024

Agradecimentos:

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias por ter sido a instituição que nos últimos sete anos permitiu seguir um sonho, o sonho de um dia ser médico veterinário.

A todos os docentes da FMV-ULHT por todo o conhecimento transmitido.

Um agradecimento à Doutora Ana Oliveira por todo o acompanhamento durante o meu percurso académico, primeiro como professora na opcional de Dermatologia e mais tarde, como orientadora durante os 6 meses de estágio bem como durante todo o período de escrita desta dissertação. Agradeço também ao Doutor David Ramilo por toda a ajuda e disponibilidade que mostrou, na revisão final desta dissertação.

À equipa do Hospital Veterinário Arco do Cego, por me terem aceite e partilhado o seu espaço comigo, por me terem acolhido muito bem e por desde o primeiro dia me terem deixado à vontade.

À clínica veterinária de Alcochete e em especial ao Doutor Emir Cheher, por ter permitido durante os sete anos que assistisse a cirurgias e que o acompanhasse nas consultas sempre que eu tinha disponibilidade. Sem dúvida que foi fundamental para o meu crescimento enquanto aspirante a médico veterinário.

Aos meus pais e à minha irmã que nunca duvidaram de mim nem das minhas capacidades. Obrigado por todo o carinho, apoio, força e esforço que fizeram para que este sonho fosse possível de concretizar.

À minha namorada, Joana, por me ter acompanhado desde o primeiro dia e por ter estado sempre presente, mesmo nos momentos de maior stress. Obrigado por tudo.

Aos meus amigos de faculdade, Gonçalo, João, Manuel e César por terem sido mais do que amigos e companheiros de curso. O curso não se faz sozinho e não podia ter escolhido melhor companhia.

Aos meus afilhados e afilhadas da praxe, por me terem escolhido como padrinho e por me terem permitido ser responsável por uma integração mais fácil. Obrigado por todos os momentos de lazer que tornaram a vida académica ainda mais especial.

Resumo:

Esta dissertação teve como objetivo o desenvolvimento do tema da dermatite atópica, em cães tratados com oclacitinib. Inclui uma revisão bibliográfica sobre o tema e uma apresentação e discussão de cinco casos clínicos recolhidos no Hospital Veterinário Anicura Arco do Cego.

A Dermatite Atópica Canina tem sido definida como uma doença cutânea alérgica inflamatória e pruriginosa, geneticamente predisposta, com características clínicas distintivas. Está mais frequentemente associada a anticorpos IgE a alérgenos ambientais. A dermatite atópica não apresenta sinais clínicos patognomônicos que permitam um diagnóstico definitivo. A apresentação clínica pode depender de fatores genéticos (fenótipos associados à raça), extensão das lesões (localizadas *versus* generalizadas), fase da doença (aguda *versus* crónica) e presença de infeções microbianas secundárias ou outros fatores desencadeantes.

Os casos clínicos apresentados foram todos diagnosticados com dermatite atópica. Chegou-se ao diagnóstico de dermatite atópica através da história clínica, sinais clínicos e da realização de citologia dermatológica, de forma a excluir outras causas de prurido. O plano terapêutico dos pacientes passou pelo tratamento de infeções secundárias quando necessário e, posteriormente, pelo tratamento alérgico, com oclacitinib. O oclacitinib administrado com posologias diferentes mostrou ser uma opção válida e eficaz nos diferentes casos relatados.

Palavras-chave: dermatite atópica; oclacitinib

Abstract

This dissertation discusses atopic dermatitis. A bibliographical review on the topic is included, as well as the presentation and discussion of five clinical cases collected at Hospital Veterinário Anicura Arco do Cego.

Canine Atopic Dermatitis has been defined as a genetically predisposed inflammatory and pruritic allergic skin disease with distinctive clinical features. It is most commonly associated with IgE antibodies to environmental allergens. Although this definition encompasses many aspects of the pathogenesis and clinical aspects of the condition, atopic dermatitis does not present pathognomonic clinical signs that allow for a definitive diagnosis. The clinical presentation may depend on genetic factors (breed-associated phenotypes), extent of lesions (localized *versus* generalized), stage of the disease (acute *versus* chronic), and the presence of secondary microbial infections or other triggering factors.

The clinical cases presented here were all diagnosed with atopic dermatitis. The diagnosis of atopic dermatitis was made through the clinical history, clinical signs, and dermatological cytology, in order to exclude other causes of itching. The therapeutic plan for the patients involved treating secondary infections when necessary and subsequently treating the allergic condition with oclacitinib. Oclacitinib administered with different dosages has been shown to be a valid and effective option in the different cases reported.

Keywords: atopic dermatitis, oclacitinib

Lista de Abreviaturas

® - Marca registrada

% - Percentagem

CADESI Score - *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*

CC1 - Caso clínico 1

CC2 - Caso clínico 2

CC3 - Caso clínico 3

CC4 - Caso clínico 4

CC5 - Caso clínico 5

DA - Dermatite atópica

HVAAC - Hospital Veterinário Anicura Arco do Cego

OD - Ouvido direito

OE - Ouvido esquerdo

FIV- Vírus da imunodeficiência felina

FELV- Vírus da leucemia felina

PEA-um- Palmitoiletanolamida ultramicronizada

PO - Por via oral

POB - Palmitoetanolamida/ômega/biotina

q12h - A cada 12 horas

q24h - A cada 24 horas

q48h - A cada 48 horas

VAS Score - *Visual Analog Scale*

Índice de Figuras

Figura 1 - Zonas onde as lesões são mais frequentes em Boxers atópicos, Pastores Alemães, Golden Retrievers, Shar-Peis, Dálmatas, Labradores Retrievers, Bulldogs Franceses, Terriers West Highland White e Jack Russell Terrier. Imagem adaptada de Kovalik <i>et. al.</i> , (2010)	22
Figura 2 - Modo de atuação do oclacitinib. Imagem adaptada Favrot (2010).....	26
Figura 3 - Score na escala de VAS	27
Figura 4 - Score na escala de CADESI.....	27
Figura 5 - Comparação do VAS score entre a utilização de ciclosporina e oclacitinib	28
Figura 6 - Comparação do CADESI score entre a utilização de ciclosporina e oclacitinib.....	28

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição horária pelos diferentes serviços.....	12
Gráfico 2 - Distribuição da casuística clínica por área	13
Gráfico 3 - Distribuição da casuística clínica por espécie animal	14
Gráfico 4 - Distribuição da casuística cirúrgica por especialidade	15
Gráfico 5 - Casuística de exames complementares imagiológicos	16
Gráfico 6 - Casuística de testes laboratoriais	17

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de Favrot. Adaptado de Hensel, et al., (2015) -----	24
--	----

Índice Geral

Agradecimentos	3
Resumo	4
Abstract.....	5
Lista de Abreviaturas	6
Índice de Gráficos.....	8
Índice de Tabelas	9
Índice Geral	10
1. Estágio Curricular.....	12
2. Introdução	18
2.1. Dermatite atópica.....	18
2.2. Etiologia.....	18
2.2.1. Fatores Genéticos.....	18
2.2.2. Resposta Imune Alterada	18
2.2.3. Fatores Ambientais	19
2.2.4. Disbiose Microbiana.....	19
2.3. Patogenia.....	19
2.3.1. Barreira Cutânea Comprometida	20
2.3.2. Resposta Imunológica Desregulada	20
2.3.3. Sensibilização a Alérgenos	20
2.3.4. Ciclo do Prurido-Inflamação	21
2.3.5. Sazonalidade	21

2.4. Apresentação clínica	21
2.5. Características histopatológicas	23
2.6. Diagnóstico	23
2.7. Tratamento	24
2.7.1 Oclacitinib.....	26
2.7.2. Ciclosporina	27
2.7.3. Lokivetmab	29
2.7.4. Ácidos gordos essenciais e Palmitoiletanolamida.....	29
2.7.5. Anti-histamínicos	30
2.7.6. Imunoterapia	33
3. Material e Métodos	34
4. Casos Clínicos	35
4.1. Caso Clínico 1	35
4.2. Caso Clínico 2	37
4.3. Caso Clínico 3	39
4.4. Caso Clínico 4	41
4.5. Caso Clínico 5	43
5. Discussão	46
6. Conclusão	49
7. Referências bibliográficas.....	50

1. Estágio Curricular

O estágio curricular, foi realizado no Hospital Veterinário Anicura Arco do Cego, em Lisboa.

O estágio teve início no dia 24 de setembro de 2021 e terminou no dia 24 de março de 2022, com uma duração de 6 meses e somando um total de 1260 horas, em regime rotativo.

No decorrer dessas semanas surgiu a oportunidade de acompanhar os diversos serviços como o serviço de Internamento, o serviço de Cirurgia e o serviço de Medicina Geral.

No gráfico 1, encontram-se discriminadas as horas passadas nas diferentes rotações, perfazendo um total de 1260 horas.

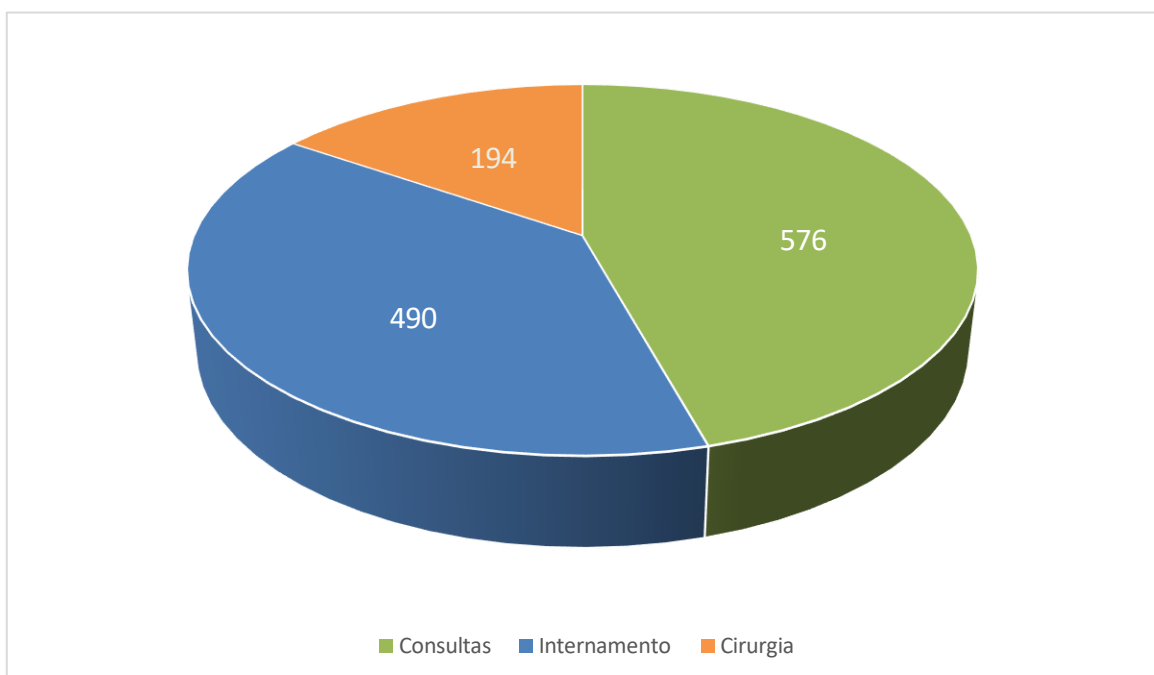


Gráfico 1 - Distribuição horária pelos diferentes serviços.

Durante as rotações de serviços, foi possível assistir a várias consultas de diferentes especialidades, sendo a especialidade de dermatologia e a especialidade de ortopedia, as que me despertaram um maior interesse. No decorrer das consultas, foi possível realizar a anamnese, realizar o exame físico e realizar diversos procedimentos profiláticos.

No acompanhamento das consultas de dermatologia, foi possível recolher a história clínica do animal, realizar a coloração das amostras e visualizar as mesmas ao microscópio, auxiliar no exame dermatológico e nos exames complementares de diagnóstico. Foi ainda possível a aplicação de um novo produto que promove a regeneração da pele através da fototerapia (Phovia ®).

No gráfico 2, encontra-se discriminada a casuística clínica assistida por área, sendo de maior frequência as consultas de dermatologia, no total de 96 consultas, gastroenterologia, com um total de 60 consultas, e de ortopedia, no total de 50 consultas.

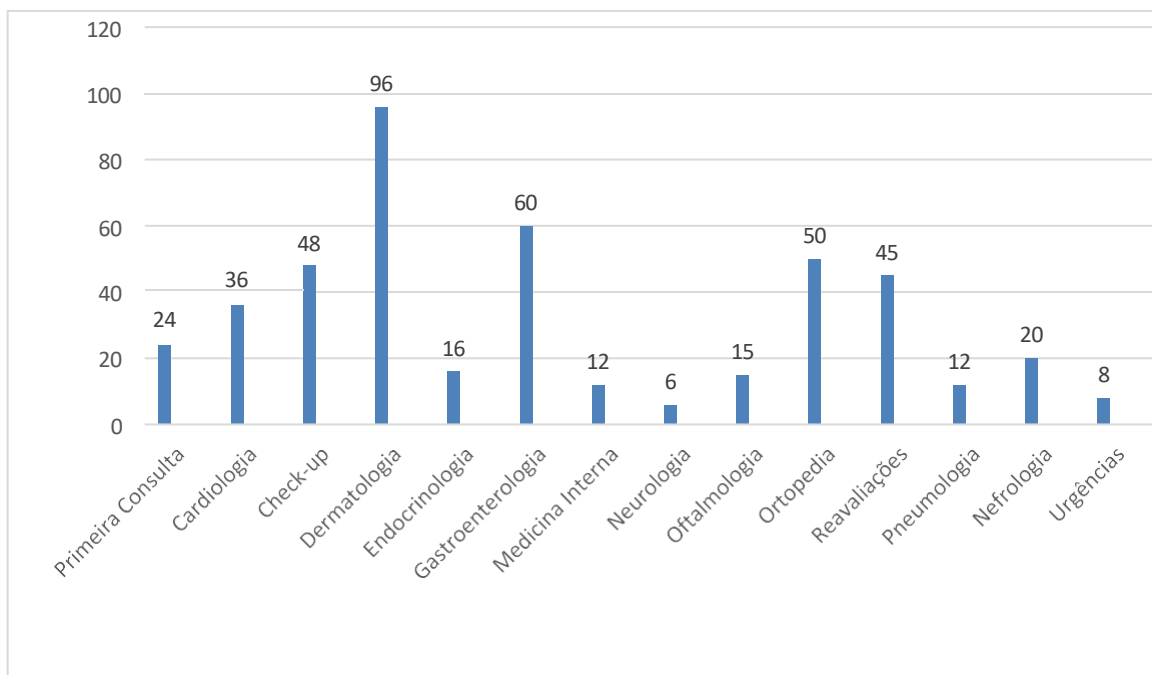


Gráfico 2 – Distribuição de casuística clínica por área

No gráfico 3 é possível observar a casuística clínica, por espécie, que se apresentaram à consulta.

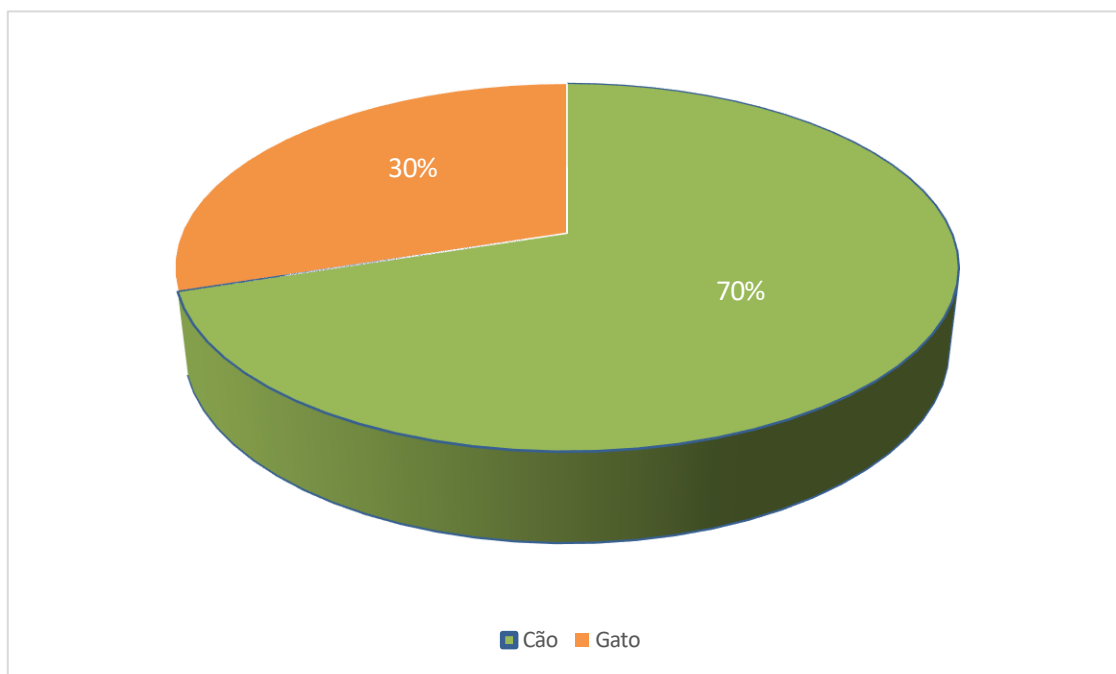


Gráfico 3 – Distribuição de casuística clínica por espécie animal.

No gráfico 4, é possível encontrar a distribuição do número de casos por área de cirurgia (tecidos moles, destartarização e ortopedia). A área da cirurgia de tecidos moles foi a mais representada com 35 cirurgias, maioritariamente orquiectomias e ovariohisterectomias, seguida por destartarizações (n=20) e cirurgias de ortopedia (n=15).

Durante a rotação do serviço de cirurgia, foi possível assistir e ajudar na preparação do paciente para a cirurgia bem como auxiliar o cirurgião.

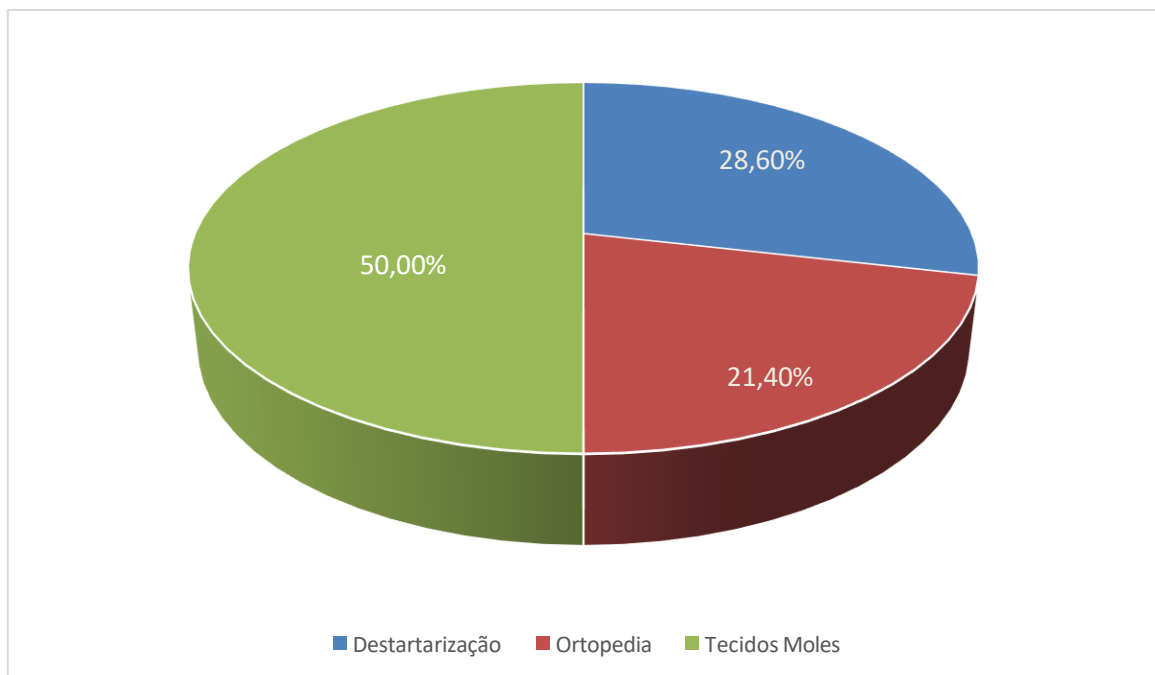


Gráfico 4 – Distribuição de casuística cirúrgica por especialidade.

Durante a rotação do serviço de Internamento, foi possível acompanhar diversos casos clínicos.

Foi possível assistir diariamente à passagem de caso onde se discutia todos os casos de animais que estavam internados, bem como vários pontos de vista de como abordar os casos clínicos.

Houve a oportunidade de ajudar nas colheitas de amostras, tais como, colheitas de sangue, citologias, na contenção dos pacientes para realização de procedimentos médicos, na colocação de cateteres e nos exames complementares de diagnóstico imagiológicos (radiografia, ecografia, ecocardiograma).

No gráfico 5, encontra-se discriminado, em média, o número de exames imagiológicos de diagnóstico feitos durante o período de estágio.

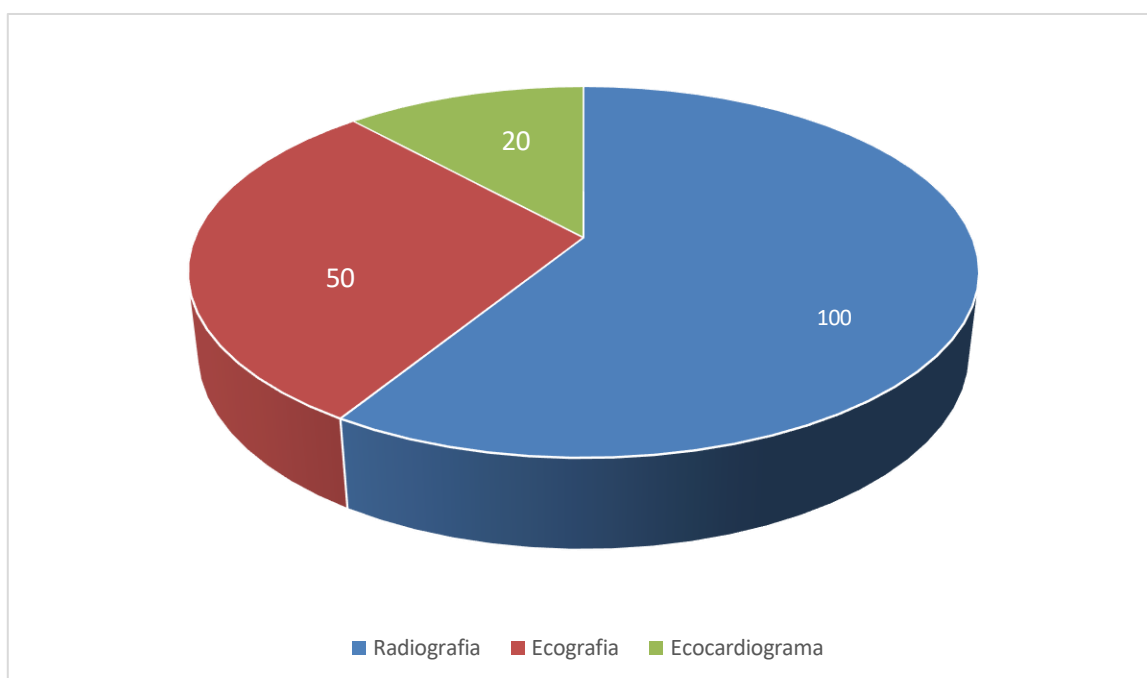


Gráfico 5– Casuística de exames complementares imagiológicos,

Surgiu ainda a oportunidade de ajudar no serviço de laboratório e de análises clínicas, onde foram realizados e interpretados hemogramas, bioquímicas gerais, ionogramas, testes rápidos como o FIV/FeLV, Leishmaniose Canina, Leptospirose, *Coronavírus* e *Parvovírus*. Também foram realizadas urianálises, medição da densidade urinária e avaliação do sedimento urinário.

No gráfico 6, encontra-se, em média o número de testes laboratoriais realizados durante o período de estágio.

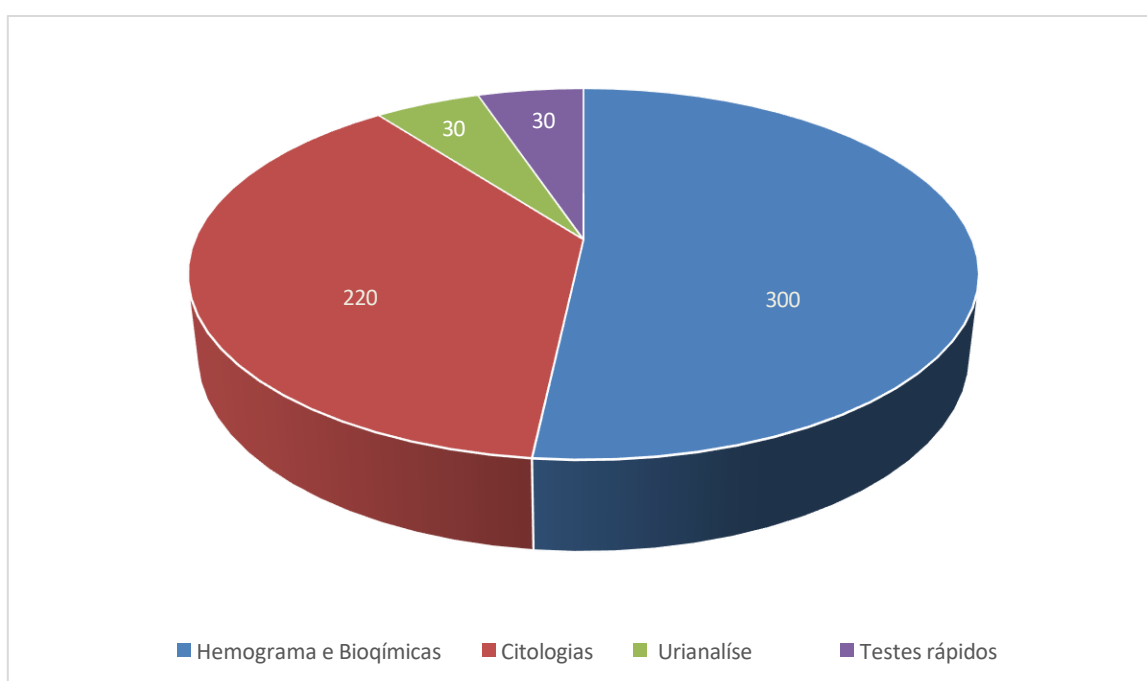


Gráfico 6 – Casuística de testes laboratoriais.

2. Introdução

2.1. Dermatite atópica

A dermatite atópica é uma doença dermatológica pruriginosa, com uma etiologia complexa e multifatorial e que envolve uma interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais (HogenEsch, 2011).

É uma das doenças dermatológicas mais comuns em cães, representando um significativo número de casos dermatológicos atendidos em Centros de Atendimento Médico-Veterinário (CAMVs) e Hospitais Veterinários. A prevalência da doença pode variar entre diferentes regiões geográficas e raças, mas estima-se que afete cerca de 10% a 15% da população canina (HogenEsch, 2011).

2.2. Etiologia

2.2.1. Fatores Genéticos:

Alguns estudos têm demonstrado que a predisposição genética desempenha um papel significativo na suscetibilidade à dermatite atópica em cães. Diversos estudos identificaram várias regiões cromossômicas relacionadas com a doença, sugerindo a influência de genes no seu desenvolvimento. Alguns desses genes estão associados à integridade da barreira cutânea, à resposta imune e à produção de citocinas inflamatórias (Olivry *et al.*, 2010).

A hereditariedade da dermatite atópica encontra-se comprovada em várias raças, o que reforça a componente genética como um fator importante na etiologia da doença (Marsella *et al.*, 2011).

2.2.2. Resposta Imune Alterada:

Uma das características fundamentais da dermatite atópica em cães é a resposta imune exacerbada a alérgenos ambientais comuns, como pólen, ácaros e partículas de pele (Nuttall, 2006). Estudos imunológicos têm demonstrado uma maior produção de imunoglobulina E IgE específica para esses alérgenos em cães atópicos, indicando uma

sensibilização exacerbada a essas substâncias (Bizikova *et al.*, 2012). Além disso, a desregulação dos linfócitos T tem sido associada ao processo inflamatório crônico observado na dermatite atópica canina (Hill *et al.*, 2013).

2.2.3. Fatores Ambientais

Ambientes poluídos, mudanças climáticas e exposição a alérgenos ambientais são considerados fatores desencadeantes ou agravantes da dermatite atópica em cães. Poluentes atmosféricos, como óxidos de nitrogênio (NO_x) e ozono (O₃), têm sido implicados na exacerbação dos sintomas cutâneos em cães atópicos (Cipriani *et al.*, 2020). Além disso, a exposição frequente a alérgenos como ácaros e fungos pode aumentar a sensibilização e a reatividade imunológica em cães predispostos (Olivry *et al.*, 2019).

2.2.4. Disbiose Microbiana

A microbiota cutânea desempenha um papel crucial na manutenção da integridade da barreira cutânea e na regulação da resposta imunológica local. Alguns estudos recentes sugerem que cães atópicos apresentam uma disbiose microbiana caracterizada por alterações na composição e diversidade da microbiota cutânea (Shaw *et al.*, 2016). Essas alterações podem comprometer a barreira cutânea e favorecer a proliferação de algumas espécies presentes na microbiota, tal como *Staphylococcus pseudintermedius*. Esta proliferação pode causar o desenvolvimento de lesões cutâneas e inflamação crônica.

2.3. Patogenia

A patogenia da dermatite atópica é complexa e ainda não está completamente elucidada. Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos no desenvolvimento da doença, com reações de hipersensibilidade dos tipos I e IV demonstradas (Santoro, 2015).

A primeira etapa no desenvolvimento de dermatite atópica é a sensibilização a alérgenos ambientais (por exemplo, ácaros domésticos) que penetram na pele, levando à ativação de células inflamatórias residentes e à desgranulação de mastócitos, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas (especificamente do tipo 2 e pró-inflamatórias) e quimiocinas (Santoro, 2015).

Com a cronicidade das lesões predomina uma resposta inflamatória do tipo 1. Além disso, um defeito na barreira epidérmica está associado a uma maior penetração de alérgenos através da pele e à exacerbação da resposta inflamatória (Bizikova,2015).

A cascata inflamatória resulta nos sinais clínicos característicos da doença, incluindo prurido intenso, eritema, pápulas, pústulas e crostas (Bizikova,2015).

2.3.1. Barreira Cutânea Comprometida

A integridade da barreira cutânea é essencial para proteger a pele contra a invasão de alérgenos e patógenos. Em cães com dermatite atópica, estudos têm demonstrado que a barreira cutânea está comprometida devido a alterações na estrutura dos lípidos intercelulares e na função das proteínas de junção intercelular, como as claudinas e as filagrinas (Olivry *et al.*, 2007). Essas alterações resultam num aumento da permeabilidade cutânea, permitindo a penetração mais fácil de alérgenos e contribuindo para a resposta imune exacerbada.

2.3.2. Resposta Imunológica Desregulada:

A resposta imunológica desempenha um papel importante na patogenia da dermatite atópica em cães. Estudos têm demonstrado que cães atópicos têm uma predisposição genética para uma resposta imune Th2 dominante, caracterizada pela produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como IL-4, IL-5 e IL-13 (Olivry *et al.*, 2015). Essas citocinas são responsáveis pela ativação dos linfócitos B, resultando numa produção aumentada de imunoglobulina E (IgE) específica para alérgenos (Olivry *et al.*, 2015).

2.3.3. Sensibilização a Alérgenos

A sensibilização a alérgenos ambientais é um aspeto crucial da patogenia da dermatite atópica em cães. Alérgenos comuns, como pólen, ácaros e fungos, têm sido associados à indução de respostas alérgicas em cães predispostos (Mueller, 2013). A sensibilização ocorre quando o sistema imunológico do cão reconhece erroneamente esses alérgenos como ameaças, desencadeando a produção de IgE específica.

2.3.4. Ciclo do Prurido-Inflamação

O prurido intenso é uma característica proeminente da dermatite atópica em cães e desempenha um papel importante na perpetuação da doença. O prurido leva a lesões cutâneas traumáticas e à liberação de mediadores pró-inflamatórios a partir de mastócitos e células nervosas periféricas, como a substância P (Favrot *et al.*, 2010). Esses mediadores inflamatórios, por sua vez, amplificam a resposta imunológica exacerbada, resultando em inflamação crônica e danos adicionais à barreira cutânea.

2.3.5. Sazonalidade

A sazonalidade é observada em casos de dermatite atópica em relação a alergénios ambientais como pólenes ou alergénios com origem em fungos ambientais. Na maioria dos casos, a sazonalidade está associada às estações do ano, sendo mais comum na primavera e no verão. Além disso, em alguns cães, a sazonalidade pode ocorrer inicialmente, mas pode acabar por desaparecer com a progressão da doença (Bruet, 2015).

2.4. Apresentação clínica

Os sinais clínicos mais comuns incluem prurido generalizado (sazonal, não sazonal ou não sazonal com agravamento sazonal) e eritema ligeiro. Em casos crónicos verifica-se hiperpigmentação e hiperqueratose cutânea. O prurido dá origem à alopecia autoinduzida (Bruet, 2012).

As áreas mais frequentemente afetadas são a zona perioral, periocular, orelhas, face flexora dos cotovelos, articulações do carpo e tarso e zonas interdigitais (Favrot, 2011).

Algumas raças parecem apresentar fenótipos mais específicos, como cães Shar-pei e West Highland White Terrier com prurido e lesões mais frequentes na área dorsolombar, e cães Pastor Alemão, com lesões nos cotovelos, membros posteriores e tórax (Wilhem, 2011).

Além disso, infeções por leveduras e bactérias têm sido relatadas como complicações frequentes em cães com dermatite atópica. Esta afirmação foi confirmada em estudos recentes, nos quais uma infeção concomitante por leveduras ou bactérias foi

reportada em 28-33% ou 55-66% dos cães, respetivamente (Favrot, 2011).

Algumas características clínicas menos comuns, como urticária (2-3%), *hot-spots* (1-11%), hiperidrose (4-13%), fístulas interdigitais (13-22%) e seborreia oleosa (8-14%), foram avaliadas em publicações recentes (Favrot, 2011).

Não foram observadas diferenças significativas no fenótipo clínico entre a DA associada a alergénios ambientais e a dermatite atópica induzida por alimentos (Favrot, 2011).

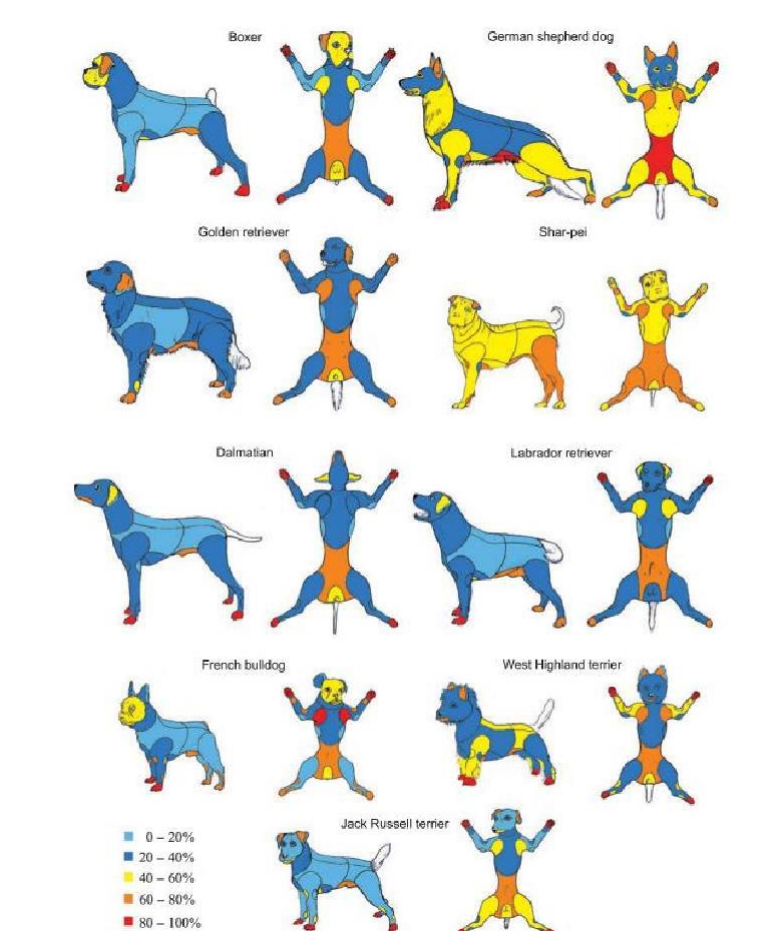


Figura 1 Zonas onde as lesões são mais frequentes em Boxers atópicos, Pastores Alemães, Golden Retrievers, Shar-Peis, Dálmatas, Labradores Retrievers, Bulldogs Franceses, Terriers West Highland White e Jack Russell Terrier. Retirada de: Wilhelm, S., Kovalik, M., & Favrot, C. (2010). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*.

2.5. Características histopatológicas

A primeira descrição detalhada das características histológicas da dermatite atópica canina estabeleceu a hiperplasia epidérmica, a hiperqueratose ortoqueratótica e paraqueratótica, a hipergranulose, a espongiose, a melanose e a exocitose de leucócitos como as conclusões histológicas mais comuns (Olivry, 2015).

Estudos adicionais envolvendo colorações histológicas e imuno-histoquímicas caracterizaram ainda mais os tipos de células do infiltrado inflamatório na dermatite atópica canina. Nesse estudo, o infiltrado perivascular observado era misto, composto por células T, células dendríticas, eosinófilos e mastócitos hiperplásicos. O infiltrado epidérmico era composto por células T, células de Langerhans e alguns eosinófilos (Olivry, 2015).

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico de dermatite atópica depende da história clínica, dos sinais clínicos e da exclusão de outras possíveis causas de prurido. Os critérios mais recentes de diagnóstico para dermatite atópica incluem prurido inicial sem lesões em cães jovens (≤ 3 anos), permanência em ambiente interior, extremidades podais anteriores afetadas, face côncava dos pavilhões auriculares e uma resposta inicial à administração de glucocorticoides (Tabela 1) (Hensel et al., 2015).

Se o cão não possuir dermatite alérgica à picada da pulga ou devido a uma sarna, a região caudal do dorso e as margens das orelhas não são afetadas.

Foi proposta uma abordagem em quatro etapas para facilitar a identificação de doenças subjacentes em cães com prurido e os fatores comuns de desencadeamento na dermatite atópica (Saridomichelakis, 2016).

Para chegar a um diagnóstico de dermatite atópica, outras causas de prurido devem ser excluídas ou tratadas. As quatro principais causas de prurido são infestações parasitárias, piodermite ou infecções por *Malassezia*, alergia alimentar e dermatite atópica (Olivry, 2015).

As lesões causadas por ectoparasitas e as infecções cutâneas são geralmente tratadas com facilidade. As infestações por pulgas e *Sarcoptes scabiei* são das mais importantes. A piodermite estafilocócica e as infecções por leveduras causadas por *Malassezia* spp. são as infecções mais comuns da pele e das orelhas que requerem tratamento. A alergia

alimentar deve ser considerada em cães com prurido não sazonal, independentemente da presença ou ausência de sinais do trato gastrointestinal (Olivry, 2010).

Na alergia alimentar (também denominada de dermatite atópica induzida por alimentos) os sinais clínicos são causados por uma reação de hipersensibilidade em relação a alérgenos alimentares e é menos frequente em cães. (Olivry, 2016). Para cães com prurido não sazonal deve ser realizado um cuidadoso teste alimentar (Olivry, 2010).

O diagnóstico de dermatite atópica só pode ser realizado após a exclusão de outras causas possíveis (Saridomichelakis, 2016).

Um histórico de lacrimejamento, congestão ocular ou espirros/rinorreia pode indicar conjuntivite atópica concomitante e respetivamente rinossinusite.

Tabela 1: Critérios de Favrot. Adaptado de Hensel, et al., (2015)

Critérios de Favrot para diagnóstico de Dermatite Atópica

1º	Aparecimento dos sinais clínicos antes dos 3 anos de idade.
2º	Cão que vive maior parte do tempo dentro de casa.
3º	Prurido responsivo à corticoterapia.
4º	Infeções por leveduras crónicas ou recorrentes.
5º	Extremidades podais anteriores afetadas.
6º	Pavilhões auriculares afetados.
7º	Margens auriculares não afetadas.
8º	Área dorso-lombar não afetada.

2.7. Tratamento

Na dermatite atópica, os cães têm predisposição para infeções cutâneas recorrentes.

As terapias tópicas incluem hidratantes, anti-inflamatórios, antipruriginosos e inibidores da calcineurina.

Os anti-inflamatórios tópicos, como os glicocorticoides e os inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporina), são eficazes, uma vez que interferem na cascata

inflamatória. A escolha entre os tratamentos é determinada pela gravidade e cronicidade das lesões, custos e eficácia.

Os glucocorticoides são compostos extremamente potentes e versáteis que podem ser utilizados quer de forma tópica quer sistémica. Estão geralmente associados a uma redução significativa tanto na inflamação como no prurido. O seu mecanismo de ação é bastante amplo, complexo e não completamente compreendido. Nas doenças alérgicas, interferem com mediadores pró-inflamatórios e pruriginosos, com a função de células inflamatórias e com a hipersensibilidade nervosa associada à inflamação.

Os glucocorticoides tópicos têm sido amplamente usados nas últimas décadas devido à menor presença de efeitos colaterais sistémicos nomeadamente poliúria, polidipsia, polifagia, infeções do trato urinário e perda muscular em comparação com os glucocorticoides orais.

Uma vez que os animais com dermatite atópica apresentam uma resposta imunitária desregulada, existe uma disfunção na barreira da pele, o que permite a entrada de alérgenos no corpo através da pele e o desencadeamento de reações imunológicas de hipersensibilidade (Nuttall, *et al.*, 2019). Estas reações envolvem uma série de citocinas diferentes, incluindo a interleucina-31 (IL-31), que foi identificada como um dos principais indutores de prurido em cães com dermatite atópica (Gonzales *et al.*, 2013).

A interleucina-31 liga-se a recetores em neurónios periféricos, provavelmente ativando sinais pruriginosos nos nervos periféricos (Sonkoly *et al.*, 2006). Mais recentemente, começou a emergir o papel da IL-31 nas funções imunitárias e nos queratinócitos (Marsella, 2021).

Os tratamentos sistémicos para controlar o prurido em cães alérgicos e atópicos geralmente incluem glucocorticóides e ciclosporina (Gedon, 2018). Para terapias a longo prazo, a ciclosporina pode ter um início lento de atividade e um custo aumentado para o proprietário. Os glucocorticóides, embora eficazes no controlo a curto prazo do prurido e da inflamação alérgica, tornam-se uma escolha menos ideal para o tratamento a longo prazo.

Os tratamentos direcionados para a IL-31 incluem o oclacitinib, que inibe seletivamente as citocinas dependentes da Janus quinase (JAK 1), (incluindo IL-31, -2, -4, -6, -8 e -13) e o Cytopoint®, um anticorpo monoclonal caninizado anti-IL-31 (Michels *et al.*, 2016).

2.7.1 Oclacitinib

O oclacitinib, pertence à classe farmacológica dos imunomoduladores, é um inibidor da Janus quinase e possui um mecanismo de ação único que atua inibindo as citocinas pró-inflamatórias (Gonzales *et al.*, 2014). Inibe as citocinas envolvidas no prurido em cães dependentes da enzima Janus quinase, preferencialmente, a atividade da enzima JAK1 em relação à JAK2 ou JAK3. Essa preferência acaba por ser importante uma vez que a JAK2 está associada com a hematopoiese e altas doses de oclacitinib podem suprimir a hematopoiese (Figura nº 2) (Gonzales *et al.*, 2014).

Esta molécula inibe igualmente a IL-31, que se considera ter um papel importante na fisiopatologia do prurido canino (Gonzales *et al.*, 2014).

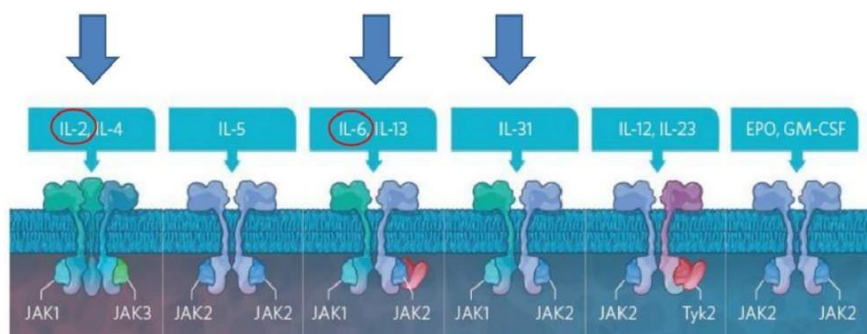


Figura 2 Modo de atuação do oclacitinib .Retirada de Veterinary Dermatology

Num estudo envolvendo animais com dermatite atópica, a administração de 0,4-0.6mg/kg de oclacitinib 2 vezes por dia durante 14 dias e seguida de 1 vez por dia durante 112 dias, permitiu concluir que o oclacitinib proporcionou um controlo rápido, eficaz e seguro da dermatite atópica (Cosgrove *et al.*, 2013).

A escala *Visual Analogue Score* (VAS) e a escala *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* (CADESI) são utilizadas para avaliar a extensão e a gravidade das doenças de pele, sendo úteis em doenças como a dermatite atópica canina que, frequentemente, apresenta prurido como um dos principais sinais clínicos.

A escala VAS tem como objetivo quantificar o prurido do animal. A escala consiste numa linha horizontal com extremidades que representam os extremos da sensação de prurido ("sem prurido" a "prurido muito intenso"), ficando à responsabilidade do médico veterinário marcar um ponto na linha que melhor represente a intensidade do prurido apresentado pelo animal. (Figura 3).

A escala de CADESI tem como objetivo avaliar a extensão e a gravidade da

dermatite atópica canina.

A escala considera diferentes aspetos da condição da pele, tais como áreas afetadas, eritema, espessamento da pele, pápulas e escoriações (Figura 4). O médico veterinário deve pontuar cada uma destas categorias, e a soma dos pontos fornece uma medida objetiva da gravidade da dermatite atópica.

Assim, a escala de CADESI fornece uma avaliação objetiva da gravidade da condição da pele, incluindo aspetos relacionados com o prurido, como eritema e escoriações, enquanto a escala de VAS complementa-a ao avaliar diretamente a intensidade do prurido do animal.

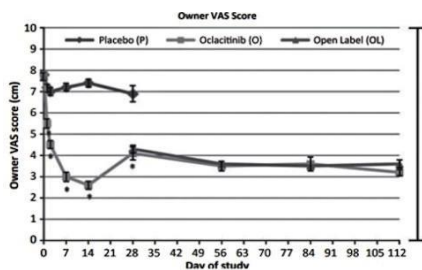


Figura 3 Score na escala de VAS

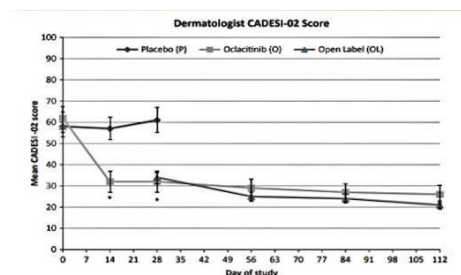


Figura 4 Score na escala de CADESI

Num outro estudo, oclatinib foi administrado uma vez por dia durante 630 dias, mostrando ter um impacto positivo na qualidade de vida da maioria dos cães (Cosgrove *et al.*, 2015).

Num terceiro estudo, o mesmo princípio ativo foi administrado 2 vezes por dia durante 113 dias, sendo bem tolerado e com eficácia em 72% dos casos (Denti *et al.*, 2022).

2.7.2. Ciclosporina

A ciclosporina é um metabolito polipeptídico cíclico lipossolúvel, originado do fungo *Tolypocladium inflatum gams*. A sua administração pode ocorrer via oral ou por via intravenosa (Marsella *et al.*, 2008).

A ciclosporina inibe a calcineurina intracelular e é um potente inibidor da ativação das células T.

A calcineurina é uma enzima envolvida na transmissão de sinais para o núcleo celular através da desfosforilação do fator nuclear das células T ativadas. Com esse bloqueio, não ocorre a transcrição genética necessária para a produção de múltiplas interleucinas e citocinas, em particular a produção de IL-2.

Panteri *et al.* (2016) realizaram um estudo em que 100 cães foram tratados simultaneamente com ciclosporina e oclacitinib durante 3 semanas (Figura 5 e Figura 6) e concluiu que ambos os fármacos foram bem tolerados, podendo o oclacitinib ser uma alternativa adequada à prednisolona durante a indução do tratamento com a ciclosporina.

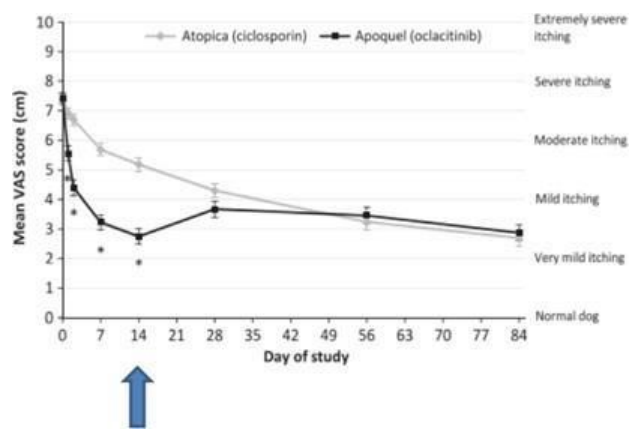


Figura 5 Comparação do VAS score entre a utilização de ciclosporina e oclacitinib

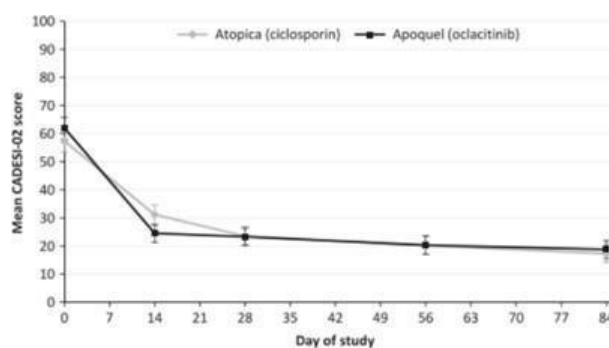


Figura 6. Comparação do CADESI score entre a utilização de ciclosporina e oclacitinib

2.7.3. Lokivetmab

O lokivetmab atua na IL-31 do cão antes que este se ligue ao recetor, evitando assim os efeitos pruriginosos destas citocinas.

O lokivetmab tem a vantagem de ser extremamente direcionado e ter uma meia-vida muito longa, permanecendo em circulação durante várias semanas.

A experiência inicial sugere que o lokivetmab pode ser eficaz em alguns pacientes caninos que tiveram uma resposta insuficiente a outras formas de terapia para alergias, incluindo casos que não responderam à terapia com oclacitinib (Cosgrove *et al.*, 2013).

Num estudo clínico envolvendo cães com dermatite atópica, uma única administração de 2 mg/kg, foi suficiente para reduzir o prurido em 1 dia e foi eficaz por um mês completo (Cosgrove *et al.*, 2013).

2.7.4. Ácidos gordos essenciais e Palmitoiletanolamida

A ingestão oral de ácidos gordos essenciais, do tipo ómega-6 e ómega-3, seja como suplemento ou em dietas enriquecidas, pode influenciar os lípidos superficiais da pele e melhorar o brilho, qualidade do pelo e diminuir a inflamação cutânea (Cerrato *et al.*, 2010).

Os ácidos gordos essenciais (EFAs) orais podem também proporcionar algum benefício na redução dos sinais clínicos de dermatite atópica em cães, mas o grau limitado de melhoria esperado torna improvável que a suplementação de EFAs seja adequada como monoterapia para dermatite atópica canina. O benefício dos EFAs pode não ser percebido antes de dois meses de suplementação (Cerrato *et al.*, 2010).

Palmitoiletanolamida (PEA) é um composto lipídico bioativo que ocorre naturalmente e é uma molécula semelhante aos endocanabinóides.

Os endocanabinóides e os seus mediadores relacionados, são produzidos em resposta ao stress e lesões nos tecidos, desempenhando um papel fundamental na regulação da inflamação cutânea e da imunidade (Kupczyk *et al.*, 2009). Os possíveis mecanismos de ação da PEA podem incluir a regulação negativa da desgranulação de mastócitos (Biro *et al.*, 2009). Os níveis de PEA na pele são até 30 vezes mais elevados em cães atópicos quando em comparação com cães saudáveis (Biro *et al.*, 2009).

A PEA ultra-micronizada (PEA-um) é uma formulação de qualidade farmacêutica, na qual >99% em peso de PEA possui tamanhos de partícula abaixo de 6 µm. A ultramicronização é frequentemente utilizada para melhorar a biodisponibilidade e a eficácia de moléculas com baixa solubilidade em água, através de uma taxa de dissolução aumentada (Impellizzeri *et al.*, 2012).

2.7.5. Anti-histamínicos

Uma variedade de antihistamínicos tem sido descrita para uso em casos de dermatite atópica. Apesar de muitos especialistas terem sugerido que a utilização de anti-histamínicos desempenha um papel importante no controlo da dermatite atópica canina, a evidência científica para apoiar essa recomendação é limitada (Scott *et al.*, 2002). Os anti-histamínicos são divididos em duas classes (anti-histamínicos H1 e H2) com base no tipo de recetor que visam. Os anti-histamínicos H1 são usados principalmente para tratar doenças alérgicas e doenças mediadas por células mastocitárias, enquanto os anti-histamínicos H2 são indicados principalmente para doenças do refluxo gástrico, devido à sua ação nos recetores H2 na mucosa gástrica.

Os anti-histamínicos H1 podem ainda ser divididos em primeira e segunda geração. Os anti-histamínicos de primeira geração têm um efeito central, com uma forte ação sedativa e consequentemente produzem efeitos colaterais anticolinérgicos. A sedação pode ser benéfica em alguns cães com dermatite atópica canina, especialmente se os mesmos apresentarem prurido noturno. Os anti-histamínicos de segunda geração tendem a ser menos sedativos, uma vez que não atravessam a barreira hematoencefálica, sendo mais frequentemente usados em humanos pelos seus efeitos anti-alérgicos.

Cloridrato de amitriptilina

A cloridrato de amitriptilina é um antidepressivo tricíclico e um anti-histamínico de primeira geração. Tem sido usada para tratar tanto doenças de pele psicogénicas quanto alérgicas. Atua aumentando os níveis de neurotransmissores de serotonina e noradrenalina e inibindo a captação nas terminações nervosas pré-sinápticas. Apresenta também uma considerável atividade anti-histamínica ao bloquear os recetores H1. É prescrita na dose de 1-2 mg/kg oralmente duas vezes ao dia para controlo de prurido e para problemas comportamentais (Koch *et al.*, 2012).

Cloridrato de cetirizina

O cloridrato de cetirizina é um anti-histamínico de segunda geração. É um derivado da piperazina e um metabolito carboxilado da hidroxizina, com antagonismo seletivo dos recetores histamínicos H1. Existem relatos mistos sobre os benefícios da cetirizina na literatura. Um estudo controlado por placebo mostrou que a administração oral de 1 mg/kg controlou o prurido em 18% dos cães (Cook *et al.*, 2004). No entanto, um segundo estudo semelhante, utilizando uma dose mais elevada de 3mg/kg administrada por via oral, não demonstrou diferença significativa entre os grupos tratados com placebo ou cetirizina (Hsiao *et al.*, 2016).

Maleato de clorfeniramina

O maleato de clorfeniramina é um anti-histamínico de primeira geração da classe das alquilaminas. É indicado como terapia em cães com prurido mediado pela histamina e doenças alérgicas de pele. Pode causar sedação significativa em alguns animais. Normalmente, é prescrito em doses de 4 a 8 mg por cão, com um máximo de 0,5 mg/kg, administrado oralmente 2 ou 3 vezes ao dia. Embora existam poucas recomendações para recomendar a sua utilização como monoterapia, foi sugerido que pode ser útil quando usado em combinação com hidroxizina (Eichenseer *et al.*, 2013).

Fumarato de clemastina

O fumarato de clemastina é um anti-histamínico de primeira geração da classe das etanolaminas e com indicações semelhantes às da clorfeniramina. A dose recomendada para a clemastina é de 0,5 a 1,5 mg/kg administrados oralmente duas vezes ao dia. No entanto, em dose oral de 0,5 mg/kg, a sua biodisponibilidade mostrou ser apenas de 3%, tornando improvável que seja eficaz a essa dose (Hansson *et al.*, 2004).

Cloridrato de ciproheptadina

O cloridrato de ciproheptadina é um antagonista do recetor histamínico H1 indicado no tratamento de doenças alérgicas de pele. Embora existam evidências da eficácia deste medicamento administrado oralmente na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, um estudo que descreveu o seu uso em 16 cães com prurido alérgico relatou a ausência de melhorias. A polifagia foi relatada como um efeito colateral em quatro dos cães (Scott *et al.*, 1992).

Cloridrato de difenidramina

O cloridrato de difenidramina é um antagonista do recetor H1 de primeira geração. Embora seja comumente prescrito para tratar doenças pruriginosas da pele em cães, há poucas ou nenhuma evidências para apoiar o seu uso. A dose recomendada é de 2 a 4 mg/kg administrados oralmente 2 a 3 vezes ao dia.

Cloridrato de doxepina

O cloridrato de doxepina é um antidepressivo tricíclico que aumenta os níveis de neurotransmissores de serotonina e noradrenalina, inibindo sua captação nas terminações nervosas pré-sinápticas. Também possui propriedades anti-histamínicas ao bloquear os recetores H1 e H2. Tem um início de ação lento, mas pode ser usado no tratamento de doenças pruriginosas da pele e é útil quando há um componente comportamental associado ao problema dermatológico. A dose recomendada para dermatoses psicogénicas é de 3 a 5 mg/kg administrados oralmente a cada 12 horas, com um máximo de 50 mg por cão. Para a dermatite atópica, é administrado numa dose de 0,5 a 1,0 mg/kg oralmente duas vezes ao dia (Koch *et al.*, 2012).

Cloridrato de hidroxizina

O cloridrato de hidroxizina é um anti-histamínico de primeira geração da classe das piperazinas. Tem sido usado no tratamento de doenças alérgicas da pele e urticária. Um estudo na literatura sugeriu que pode ser útil quando combinado com clorfeniramina como terapia para a Dermatite Alérgica Canina (DAC) (Eichenseer *et*

al., 2013). A dose recomendada é de 2 mg/kg administrados oralmente duas vezes ao dia (Koch *et al.*, 2012).

Loratadina

A loratadina é um anti-histamínico de segunda geração do grupo das piperidinas. Existe apenas um ensaio clínico randomizado controlado por placebo na literatura que avaliou a eficácia da loratadina. Esse estudo não conseguiu demonstrar alívio sustentado do prurido em nenhum dos casos de Dermatite Alérgica Canina.

Vários estudos sugeriram que os anti-histamínicos têm efeitos sinérgicos com ácidos gordos essenciais (Scott and Miller, 1990; Paterson, 1995).

Um estudo realizado por Scott and Miller em 1990 avaliou uma combinação de clorfeniramina com EFAs como meio de controlar o prurido em 43 cães que anteriormente não haviam sido controlados com clorfeniramina sozinha. O prurido foi satisfatoriamente controlado em 34,8% dos cães com a terapia de combinação.

2.7.6. Imunoterapia:

Durante muitos anos, o teste intradérmico foi considerado o teste *gold standard* para a identificação de alérgenos responsáveis pela dermatite atópica em cães. Atualmente, os testes séricos para imunoglobulina E (IgE) específica para alérgenos também são utilizados, e a taxa de sucesso da Imunoterapia Antialérgica parece ser a mesma quando os alérgenos são escolhidos com base em testes cutâneos em comparação com testes séricos (Loewenstein C, et al, 2019). Tradicionalmente, alérgenos na imunoterapia são administrados subcutaneamente durante o período de indução, com aumento gradual de volume e concentração ao longo de algumas semanas a alguns meses, dependendo do protocolo. Posteriormente, a terapia de manutenção é administrada com a mesma quantidade de extrato alergénico mensalmente por vários anos. A resposta final não deve ser avaliada até 12 meses após o início da imunoterapia. Antes de ser feita a escolha de imunoterapia como método de tratamento, é importante realçar os tutores de que pode ser necessário até 1 ano para alcançar uma melhoria máxima. Pacientes a realizar imunoterapia podem precisar de medicamentos antipruriginosos adicionais durante os primeiros meses de tratamento.

3. Material e Métodos

Neste trabalho são apresentados cinco casos clínicos de pacientes apresentados à consulta de dermatologia, com diagnóstico de dermatite atópica. Todos os casos foram acompanhados durante o estágio curricular no Hospital Veterinário Anicura Arco do Cego.

Em nenhum dos pacientes foram realizados procedimentos que não fossem indispensáveis para chegar ao diagnóstico e ao tratamento, tendo sido apenas feita a recolha desses dados, sem interferir com os procedimentos habituais em consulta.

Os dados e exames complementares foram recolhidos no Hospital Veterinário acima referido, com o consentimento dos tutores, sendo que todos os procedimentos realizados foram de acordo com as normas de ética e bem-estar.

4. Casos Clínicos

4.1. Caso Clínico 1

Identificação do paciente

Caso clínico 1 (CC1): cão de raça Labrador, macho inteiro, 36kg, 5 anos de idade.

Anamnese

O paciente veio à consulta com problemas podais que começaram há 1 ano e que persistem, causando-lhe dor ao andar.

O tutor referiu também um histórico de hiperplasia gengival e episódios de otite no ano passado. Há algumas semanas atrás realizou tratamento com amoxicilina, mas o problema manteve-se na zona interdigital.

Come ração da Eukanuba® e tem contacto regular com outros cães da família.

Exame dermatológico:

Presença de eritema interdigital nos membros anteriores, presença de um nódulo interdigital entre o 4º e 5º dígito no aspeto medial e que dá origem a um calo na almofada central. Alteração da queratinização das unhas. Ouvidos com cerúmen residual.

Lista de Problemas

Tendo em conta a anamnese e alterações verificadas no exame dermatológico elaborou-se a seguinte lista de problemas: nódulo interdigital, eritema interdigital, alteração da queratinização das unhas.

Diagnósticos Diferenciais

Com a lista de problemas apresentada os diagnósticos diferenciais considerados foram: dermatite atópica, reação adversa ao alimento e alteração conformacional do 4º e 5º dígito.

Exames complementares de diagnóstico:

Citologia auricular – negativa para a presença de cocos, bacilos e *malassezias*.

Citologia interdigital - negativa para a presença de cocos, bacilos e *malassezias*.

Diagnóstico

Com os exames complementares e apresentação clínica, há uma forte suspeita clínica do diagnóstico de dermatite atópica e de uma alteração conformacional com um episódio de granuloma fechado.

Tratamento

O tratamento sistémico instituído foi marbofloxacin, (Effex®, 100mg), um comprimido, PO, q24h durante vinte e quatro dias e um antifúngico (Fungiconazol®, 400mg), um comprimido, PO, q24h durante dez dias.

Maneio alimentar

Manter a dieta atual da Eukanuba®.

Reavaliação:

O paciente voltou para a consulta de reavaliação após 3 semanas. O tutor referiu que o paciente estava bastante melhor, já não apresentava prurido e somente claudicava após grandes passeios.

Ao exame dermatológico apresentava-se sem a presença do granuloma interdigital e com ligeiro eritema interdigital.

A terapia instituída consistiu em oclacitinib (Apoquel®16mg, Zoetis), um comprimido, PO, q24h, durante 6 meses e até à seguinte consulta para reavaliação, onde regressou já sem queixas.

4.2. Caso Clínico 2

Identificação do paciente

Caso clínico 2 (CC2), é uma cadela de raça Bulldog francês, fêmea castrada, 13kg, um ano e seis meses de idade.

Anamnese

O paciente veio à consulta com o tutor referindo crises de pele a cada quatro meses, com o problema a iniciar-se com aproximadamente seis meses de idade. Apresenta prurido. Teve três episódios de colite no passado. À data da consulta, estava a tomar um complexo POB (Redonyl® Ultra 150mg, Dechra), uma cápsula, PO, q24h. Come a ração Dermacomplete da Hills desde o ano e dois meses de idade.

Exame dermatológico:

Eritema interdigital, pápulas no pescoço e dorso, eritema nas axilas, cauda retorcida dando origem a uma prega anal bastante profunda. A pele da prega anal não apresenta inflamação. Pregas faciais limpas, ouvidos limpos.

Lista de Problemas

Tendo em conta a anamnese e alterações verificadas no exame dermatológico elaborou-se a seguinte lista de problemas: eritema interdigital, pápulas no pescoço e dorso e eritema nas axilas.

Diagnósticos Diferenciais

Com a lista de problemas apresentada os diagnósticos diferenciais considerados foram: dermatite atópica, reação adversa ao alimento, foliculite bacteriana, infeção interdigital por *malassezias*.

Exames complementares de diagnóstico

Citologia auricular – negativa para a presença de cocos, bacilos e *malassezias*.

Citologia interdigital - negativa para a presença de cocos, bacilos e *malassezias*.

Diagnóstico

Com os exames complementares e apresentação clínica, há uma forte suspeita clínica do diagnóstico de dermatite atópica.

Tratamento tópico

O tratamento tópico instituído foi banhos duas vezes por semana com Dermoscent® PyoClean Shampoo (cuja composição inclui óleos de cânhamo, ricos em ácidos gordos essenciais combinado com óleos essenciais de orégãos, própolis e mel).

Tratamento sistémico

O tratamento sistémico instituído foi oclacitinib (Apoquel®, 16mg, Zoetis), meio comprimido, PO, q24h e o complexo POB (Redonyl® Ultra 150mg, Dechra), uma cápsula, PO, q24h até à próxima consulta.

Foi ainda sugerido a realização do painel nacional de alérgenos da Dnatech.

Maneio alimentar

Manter a dieta Dermacomplete da Hills.

Reavaliação

O paciente voltou passados 4 meses, devido a um agravamento do prurido nas últimas duas semanas.

Ao exame dermatológico apresentava um eritema interdigital muito ligeiro e uma citologia interdigital negativa.

O tratamento tópico instituído manteve-se nos banhos 2 vezes por semana com (Dermoscent® PyoClean Shampoo).

Por sua vez, o tratamento sistémico instituído foi oclacitinib (Apoquel®, 16mg, Zoetis), meio comprimido, PO, q12h; o complexo POB (Redonyl® Ultra 150mg, Dechra), uma cápsula, PO q24h e a continuação da imunoterapia que já tinha iniciado. Voltou passado 6 meses e já não apresentava queixas.

4.3. Caso Clínico 3

Identificação do paciente

Caso clínico 3 (CC3), é um cão de raça Bulldog francês, macho castrado, 12kg, cinco anos de idade.

Anamnese:

O paciente veio à consulta devido à presença de zonas de alopecia localizada. Anteriormente, já tinha tido uma consulta, onde apresentava prurido tendo sido prescrita uma dieta hipoalergénica, Apoquel® (5.6mg, Zoetis), um comprimido, PO, q24h durante um mês e o complexo POB (Redonyl® Ultra 150mg, Dechra), uma cápsula, PO q24h. Realiza ainda, um banho semanal com Malaseb®, que apresenta na sua composição digluconato de clorexidina e nitrato de miconazol.

Exame dermatológico:

Zonas de alopecia no dorso e presença de pápulas eritematosas, firmes e bem delimitadas.

Lista de Problemas

Tendo em conta a anamnese e alterações verificadas no exame dermatológico elaborou-se a seguinte lista de problemas: zonas de alopecia no dorso e pápulas eritematosas.

Diagnósticos Diferenciais

Com a lista de problemas apresentada os diagnósticos diferenciais considerados foram: dermatite atópica, reação adversa ao alimento e foliculite bacteriana.

Exames complementares de diagnóstico:

Citologia das pápulas- Presença de raros cocos e neutrófilos.

Diagnóstico

Com os exames complementares e apresentação clínica, há uma suspeita clínica forte do diagnóstico de dermatite atópica em relação a alérgenos ambientais e/ou alimentares. O paciente não apresenta prurido sendo possível que a mudança de ambiente enquanto esteve de férias com os tutores ou a mudança da dieta estejam a contribuir para o controle do prurido.

Tratamento tópico

Banho semanal com Malaseb®, seguido de administração tópica de Dermoscent® Atop 7 spot-on durante 4 semanas.

Colocação de Douxo® S3 Pyo Mousse constituído por ophytrium e digluconato de clorexidina 3%) nas lesões uma vez por dia e até cicatrização.

Tratamento sistémico

O tratamento sistémico instituído foi oclacitinib (Apoquel®, 5.6mg,Zoetis), um comprimido, PO, q24h durante 2 semanas e o complexo POB (Redonyl® Ultra 150mg, Dechra), uma cápsula, PO q24h. Após as 2 semanas se o paciente se encontrar bem, o Apoquel®, pode ser reduzido para dias alternados até à próxima consulta.

Reavaliação

O paciente voltou passado 4 meses e segundo os tutores, apresentava uma melhoria significativa do prurido, mantendo, contudo, algum prurido matinal.

Ao exame dermatológico apresentava eritema interdigital ligeiro e uma escoriação na axila.

O tratamento tópico instituído foi banhos semanais com Douxo® Calm (apresenta uma elevada concentração de Ophytrium na sua constituição).

O tratamento sistémico passou pela continuação da utilização de oclacitinib (Apoquel®, 16mg, Zoetis), um comprimido, PO, em dias alternados e o complexo POB (Redonyl® Ultra 150mg, Dechra), uma cápsula, PO q24h. Voltou passado 6 meses e já não apresentava queixas-

4.4. Caso Clínico 4

Identificação do paciente

Caso clínico 4 (CC4): cão de raça Yorkshire Terrier, macho castrado, 5.3kg, 10 anos de idade.

Anamnese:

O paciente foi apresentado à consulta com prurido não responsivo à administração de oclacitinib (Apoquel®) e lokivetmab (Cytoint®).

O tutor referiu que os problemas começaram quando o paciente era jovem. Apresenta um nódulo no canto medial do olho esquerdo, histórico de otites e desenvolvimento de eritema após os dois banhos semanais. Atualmente é alimentado com dieta Atopic da Advance®.

Exame dermatológico:

Hiperpigmentação e eritema das axilas, hiperpigmentação interdigital, alteração da queratinização da base das unhas, zonas circulares de hiperpigmentação no dorso e no ventre, raras pápulas no ventre, exsudação ocular, vários nódulos no dorso.

Lista de Problemas

Tendo em conta a anamnese e alterações verificadas no exame dermatológico elaborou-se a seguinte lista de problemas: hiperpigmentação e eritema das axilas, hiperpigmentação interdigital, alteração da queratinização da base das unhas, zonas circulares de hiperpigmentação no dorso e no ventre, pápulas no ventre, exsudação ocular, nódulos no dorso.

Diagnósticos Diferenciais

Com a lista de problemas apresentada os diagnósticos diferenciais considerados foram: dermatite atópica, reação adversa ao alimento, foliculite bacteriana, sobrecrecimento *de Malassezia*.

Exames complementares de diagnóstico:

Citologia auricular – sem achados significantes.

Citologia interdigital - raros cocos e raros fungos do género *Malassezia* spp..

Diagnóstico

Com os exames complementares e apresentação clínica, há uma forte suspeita clínica do diagnóstico de dermatite atópica com foliculite secundária e sobrecrecimento de *Malassezia*.

Tratamento tópico

O tratamento tópico instituído foi banho duas vezes por semana com Dermoscent® PyoClean Shampoo.

Tratamento sistémico

O tratamento sistémico instituído foi marbofloxacina, (Marbocly®, 20mg), um comprimido, PO, q24h, durante 27 dias e um cetoconazol (Fungiconazol®, 200mg), um quarto de comprimido, PO, q24h, durante 27 dias.

Maneio alimentar

Manter a dieta Atopic da Advance®.

Reavaliação na consulta de dermatologia:

O paciente voltou para a consulta de reavaliação passados 27 dias. O tutor referiu que o paciente estava melhor da pele e da pelagem, mas que a lesão entre os olhos tinha aumentado de tamanho. Referiu ainda que começou a administrar topicamente Gentocil®,

Ao exame dermatológico apresentava-se com uma placa ulcerada entre os olhos com bordos proliferativos, olhos com exsudação purulenta, uma pelagem a crescer e uma menor quantidade de nódulos dorsais. Foi recomendada biópsia da lesão entre os olhos por suspeita de neoplasia.

A terapia instituída consistiu em um banho semanal com Dermoscent® PyoClean Shampoo, Fungiconazol® 200mg, 1/4 comprimido duas vezes por semana, complexo POB (Redonyl® Ultra 50mg, Dechra), uma cápsula, PO q24h e Oflex® (oflaxacina), uma gota em cada olho, quatro vezes por dia e até acabar a embalagem.

O paciente voltou 2 meses depois, com o tutor a referir um aumento de prurido nos flancos. Ao exame dermatológico apresentava raros colaretes no ventre e nos flancos.

A terapia instituída consistiu em 2 banhos semanais durante 3 semanas com Dermoscent® PyoClean Shampoo com posterior redução para 1 banho semanal, Fungiconazol® 200mg, 1/4 comprimido 2 vezes por semana, complexo POB (Redonyl® Ultra 50mg, Dechra), uma cápsula, PO q24h e oclacitinib (Apoquel® 5,4mg, Zoetis), 1/2 comprimido, PO, q24h.

O paciente voltou após as 3 semanas e já não apresentava queixas.

4.5. Caso Clínico 5

Identificação do paciente

Caso clínico 5 (CC5), é uma cadela de raça indeterminada, fêmea castrada, 9kg, 7 anos de idade.

Anamnese:

O paciente começou a desenvolver alergias há 4 anos, associado a eritema podal. Teve a última crise há 2 meses.

Atualmente está com a dieta Weskin e a tomar oclactinib (Apoquel®) (5.6mg, Zoetis),

um comprimido e meio, PO, q24h. Realiza ainda banhos a cada 2 meses.

Apresenta diarreia quando ingere algum alimento fora da dieta

Exame dermatológico:

Eritema no ventre, interdigital e perioral e queratinização das unhas.

Lista de Problemas

Tendo em conta a anamnese e alterações verificadas no exame dermatológico elaborou-se a seguinte lista de problemas: eritema no ventre, interdigital e perioral, queratinização das unhas.

Diagnósticos Diferenciais

Com a lista de problemas apresentada os diagnósticos diferenciais considerados foram: dermatite atópica, reação adversa ao alimento, dermatite por *Malassezia*.

Exames complementares de diagnóstico:

Citologia auricular- sem alterações significativas.

Citologia podal- sem alterações significativas.

Diagnóstico

Com os exames complementares e apresentação clínica, há uma suspeita clínica forte do diagnóstico de dermatite atópica em relação a alérgenos ambientais e dermatite por *Malassezia* interdigital e periungueal.

Tratamento tópico

Banho semanal com Dermoscent® Atop7.

Tratamento sistémico

O tratamento sistémico instituído foi oclacitinib (Apoquel®, 5.6mg,Zoetis), um comprimido e meio, PO, q24h durante uma semana e de seguida diminuir para um comprimido, PO, q24. Itraconazol® 100mg, um comprimido, PO, q24h durante trinta dias.

Maneio alimentar

Mudar para uma dieta *grain free*.

Reavaliação

O paciente voltou passado 2 meses e segundo os tutores melhorou, mas voltou a recidivar com o prurido podal e nos flancos. Ao exame dermatológico apresentava eritema no ventre, eritema interdigital e perioral.

O tratamento sistêmico passou pela continuação da utilização de oclacitinib (Apoquel®, 5,4mg, Zoetis), um comprimido, PO, q24h e a iniciação do complexo POB (Redonyl® Ultra 150mg, Dechra), uma cápsula, PO q24h durante 2 meses.

Voltou novamente passados 2 meses, com prurido podal e coloração acobreada na base das unhas.

O tratamento sistêmico passou pela continuação da utilização de oclacitinib (Apoquel®, 5,4mg, Zoetis), um comprimido a um comprimido e meio conforme a necessidade, PO, q24h, complexo POB (Redonyl® Ultra 150mg, Dechra), uma cápsula, PO q24h e itraconazol, 100mg, 1 cápsula, PO, q24h e posteriormente passar a um cápsula por semana. O paciente voltou passados 3 meses e já não apresentava queixas.

5. Discussão

Esta dissertação compreendeu um total de cinco animais da espécie canina diagnosticados com inflamações cutâneas, mais especificamente, dermatite atópica.

Podemos observar que em três dos cinco casos descritos, (CC2, CC4, CC5), os problemas de dermatite atópica começaram quando os animais eram jovens e com menos de 3 anos, sendo que o diagnóstico de dermatite atópica foi feito nos 5 casos descritos até aos 5 anos.

Segundo Favrot et al. (2010), o início dos sinais clínicos ocorre antes dos 3 anos de idade, sendo raramente diagnosticada em cães com mais de sete anos, a menos que a exposição alergénica ocorra apenas a partir dessa idade.

Os casos clínicos 2, 3, 4 e 5 são animais *indoor*, correspondendo assim ao 2º critério de Favrot, (Tabela 1) (Favrot *et al.*, 2010).

Três dos cinco pacientes são de raças mais representativas de dermatite atópica. Os genes que são responsáveis pelas anomalias genéticas dos cães com dermatite atópica são transmitidos pelos progenitores. Assim, a suscetibilidade genética verificada faz com que existam raças mais prevalentes, tais como o West Highland White Terrier, Labrador, Pastor Alemão, Golden Retriever, Boxer e Bulldog inglês e francês (Hensel *et. al.*, 2015; Favrot, *et. al.*, 2009).

A implementação de uma boa dieta à base de ácidos gordos, como foi feito nos CC2, CC3, CC4 e CC5, também é benéfica. Estes componentes podem influenciar os lípidos superficiais da pele e melhorar o brilho e a qualidade do pelo (Cerrato *et al.*, 2010), bem como proporcionar algum benefício na redução dos sinais clínicos de dermatite atópica em cães. Ajudam ainda a manter a integridade e funcionalidade correta da barreira cutânea. A desregulação da barreira predispõe à entrada de alérgenos na pele e está associada à perturbação da metabolização ceramidas e a uma alteração na síntese de proteínas filagrina, que provocam uma instabilidade na barreira epidérmica (Santoro *et. al.*, 2015; Saridomichelakis & Olivry, 2015), levando a uma pele mais seca e consequentemente a um aumento do prurido.

O CC4 tratou-se de um animal com infeção por leveduras, embora os 5 casos clínicos sejam de animais que anteriormente já tinham tido infeções, o que vai de acordo com o 6º critério de Favrot (Tabela 1), (Favrot *et al.*, 2010).

Contudo, estes critérios apresentam algumas limitações, uma vez que nem todos os

cães atópicos se enquadram nestes critérios e a utilização exclusiva dos critérios pode levar a diagnósticos errados de dermatite atópica e o facto dos critérios não fazerem uma distinção entre pacientes com e sem alergias alimentares.

Como foi anteriormente referido, os critérios devem ter utilizados, uma vez que facilitam o diagnóstico de dermatite atópica, mas o diagnóstico, tal como foi realizado nos 5 casos descritos, deve também ter em conta o histórico clínico do paciente, a presença de sinais clínicos característicos de dermatite atópica e ainda ser realizada a exclusão de outras condições cutâneas pruriginosas semelhantes, incluindo infeções secundárias. São exemplos disso os casos clínicos 2, 3 e 4 em que havia lesões no dorso, contrariando assim o 8º critério de Favrot (Tabela 1), que refere que a área dorso-lombar não é afetada.

Em todos os 5 casos foi possível fazerem os banhos com champôs e aplicação de uma mousse hidratante. O tratamento tópico tem o objetivo de hidratar a pele, reduzir a resposta inflamatória e pruriginosa e reparar a barreira cutânea.

Os shampoos hidratantes atuam aumentando a quantidade de água na pele, reduzindo a perda transepidérmica de água (TEWL) através de agentes bloqueadores ou utilizando moléculas higroscópicas. O aumento da hidratação por si só é capaz de reduzir significativamente o prurido e a necessidade de medicamentos antipruriginosos.

Em relação ao tratamento, o oclacitinib administrado com posologias diferentes nos 5 casos, C1- um comprimido, PO,q24h, C2- meio comprimido, PO, q12h, C3- um comprimido, PO, q48h, C4, ½ comprimido,PO,q24h, C5- um comprimido a um comprimido e meio conforme a necessidade, PO, q24h, mostrou ser uma opção válida e eficaz no tratamento dos diferentes casos diagnosticados com dermatite atópica

Num estudo com 299 cães com histórico de dermatite atópica (Cosgrove *et al.*, 2013), foi administrado 0.4-0.6 mg/kg de oclacitinib, 2 vezes por dia durante 14 dias. Posteriormente foi administrado uma vez por dia durante 112 dias.

Nos dias 1, 2, 7, 14 e 28, os cães tratados com oclacitinib tiveram uma redução de 29,5%, 42,3%, 61,5%, 66,7% e 47,4% em relação aos valores de prurido avaliados inicialmente respetivamente, em comparação com uma redução de 6,5%, 9,1%, 6,5%, 3,9% e 10,4% nos cães tratados com placebo.

Nos dias 14 e 28, os dermatologistas registaram uma redução de 48,4% nos resultados CADESI-02 nos cães tratados com oclacitinib, em comparação com uma redução de 1,7% e um aumento de 3,6% nos cães tratados com placebo. As diferenças foram significativas em todos os pontos de tempo avaliados ($p < 0,0001$), e segundo, (Cosgrove *et al.*, 2013), o oclacitinib proporcionou um controlo rápido, eficaz e seguro da dermatite atópica, com uma melhoria substancial nos resultados na escala de VAS e

CADESI-02.

Num estudo a longo prazo com 247 cães, durante 630 dias, oclacitinib foi administrado uma vez por dia e, segundo (Cosgrove *et al.*, 2015), houve um impacto positivo na qualidade de vida em mais de 91% dos cães. Os efeitos secundários que ocorreram com maior frequência foram o vômito, a diarreia, as otites e a piodermite. Durante o estudo, os valores de hemograma e bioquímica não apresentavam alterações.

Num outro estudo realizado (Denti *et al.*, 2022) foi administrado oclacitinib 2 vezes por dia durante 113 dias. Após os 113 dias, concluíram que o oclacitinib foi bem tolerado e com eficácia em 72% dos casos, tendo sido, no entanto, registado que 35 cães no final do estudo apresentaram uma ligeira leucopenia.

Os casos 2, 3, 4 e 5 são casos que já apresentaram infeções bacterianas.

As infeções em cães atópicos são promovidas por fatores como a colonização da pele atópica por estafilococos, a ocorrência de uma hipersensibilidade bacteriana, uma resposta imunitária celular alterada e também uma produção de exotoxinas pelos estafilococos nos cães atópicos (Saridomichelakis & Olivry, 2015).

Agentes terapêuticos com potencial para contribuir para essa redução no uso de antibacterianos são ferramentas importantes de forma a evitar um uso excessivo na medicina veterinária. O oclacitinib, utilizado no tratamento da dermatite alérgica, incluindo a dermatite atópica, age direcionando vias específicas envolvidas no prurido e inflamação. Aliviar o prurido pode interromper o ciclo do prurido e permitir a cicatrização da pele, auxiliando assim na redução das alterações inflamatórias crónicas e infeções secundárias.

Segundo um estudo de Rynhoud *et al.* (2021), que visava quantificar o uso tópico e sistémico de agentes antibacterianos, o uso de corticosteroides e o respetivo efeito em cães com dermatite atópica, tratados com oclacitinib em comparação com cães tratados com outras terapias, mostrou que os casos tratados com oclacitinib tiveram uma redução geral na percentagem de uso de agentes antibacterianos sistémicos e tópicos e uma melhoria nas condições da pele. Além disso, os resultados do estudo também sugeriram que os cães tratados com oclacitinib eram significativamente mais propensos a experimentar melhorias nas categorias de condição da pele em comparação com cães tratados com outras terapias, o que é um benefício adicional desta abordagem de tratamento.

6. Conclusão:

O objetivo deste trabalho foi dar a conhecer a etiologia, patogenia, sinais clínicos, como realizar um correto diagnóstico bem como evidenciar os diferentes tratamentos e as possíveis diferentes utilizações de oclacitinib no tratamento da dermatite atópica.

Ao analisar o presente trabalho, é possível concluir que um diagnóstico bem realizado e bem estruturado é algo fundamental e que consequentemente deve ser tido em conta por parte dos Médicos Veterinários de forma a permitir um correto diagnóstico de dermatite atópica, algo que em casos complexos nem sempre se verifica.

A apresentação dos casos permitiu concluir que a realização de uma citologia é muito importante de forma a despistar possíveis infeções secundárias e a garantir que a causa é efetivamente alérgica.

Com a apresentação dos 5 casos clínicos, foi também possível evidenciar a forma como o oclacitinib pode ser eficaz no tratamento da dermatite atópica, seja como monoterapia, seja juntamente com prednisolona ou imunoterapia.

O prognóstico da dermatite atópica é favorável. No entanto, é importante os tutores seguirem o plano terapêutico recomendado pelo Médico Veterinário. O cumprimento do plano terapêutico pelos tutores é de importância extrema para alcançar a resolução da doença, devendo os mesmos ser alertados para o facto de se tratar de uma doença crónica e em que o não cumprimento do plano terapêutico, mesmo que esporádico, pode levar a recidivas da doença.

7.Referências bibliográficas

- Bando, T., Morikawa, Y., Komori, T., & Senba, E. (2006). Complete overlap of interleukin-31 receptor A and oncostatin M receptor β in the adult dorsal root ganglia with distinct developmental expression patterns. *Neuroscience*, 142(4), 1263–1271.
- Bizikova, P., Santoro, D., Marsella, R., & Others. (2015). Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 79-e24.
- Bizikova, P., & Others. (2012). Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. *Veterinary Dermatology*, 23(4), 334-e63.
- Cerrato, S., Brazis, P., della Valle, M. F., Miolo, A., & Puigdemont, A. (2010). Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNF α release from canine skin mast cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 133(1), 9–15.
- Cook CP, Scott DW, Miller WH Jr, Kirker JE, Cobb SM (20024. Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: a single-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J*. 2004 Ma45(5):414-7.
- Cosgrove, S. B., Cleaver, D. M., King, V. L., Gilmer, A. R., Daniels, A. E., Wren, J. A., & Stegemann, M. R. (2015). Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol*, 26: 171-e35.
- Denti, D., Caldin, M., Ventura, L., & De Lucia, M. (2022). Prolonged twice-daily administration of oclacitinib for the control of canine atopic dermatitis: A retrospective study of 53 client-owned atopic dogs. *Veterinary Dermatology*, 28:130-e25
- Eichenseer, M.; Johansen, C.; Mueller, R. S. . (2013). Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. *Veterinary Record*, 173(17), 423–423.
- Favrot, C., & Others. (2010). Development of a questionnaire-based scoring system as a tool to aid in the diagnosis of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 10-18.

- Favrot, C., & Others. (2010). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(3), 233-248.
- Gedon, N. K. Y., & Mueller, R. S. (2018). Atopic dermatitis in cats and dogs: A difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational Allergy*, 8(1), 1–12.
- Gonzales, A. J., Humphrey, W. R., Messamore, J. E., Fleck, T. J., Fici, G. J., & Shelly, J. A., et al. (2013). Interleukin-31: Its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 48–e12.
- Hill, P. B., & Others. (2013). Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 225-e55.
- Hobi, S., & Others. (2011). Genetic and environmental risk indicators in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(4), 327-333.
- HogenEsch, H. (2001). Genetics of canine atopy. *International Archives of Allergy and Immunology*, 126(3), 179-186.
- Loewenstein, C. & Mueller, R. S. (2009). A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine, *Veterinary Dermatology*, 20, 84-98.
- Marsella, R. (2021). Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 32(6), 547–e151
- Marsella, R., & Others. (2011). Genetics of canine atopic dermatitis: A review. *Veterinary Dermatology*, 22(1), 3-9.
- Michels, G. M., Ramsey, D. S., Walsh, K. F., Martinon, O. M., Mahabir, S. P., Hoevers, J. D., Walters, R. R., & Dunham, S. A. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27: 478-e129

- Mueller, R. S. (2013). Canine atopic dermatitis: A review of pathogenesis and novel therapies. *Veterinary Dermatology*, 24(5), 10-e53.
- Sonkoly, E., Muller, A., Lauerma, A. I., Pivarcsi, A., Soto, H., Kemeny, L., et al. (2006). IL Nuttall, T. J. (2006). Canine atopic dermatitis: Can we improve treatment through a better understanding of the disease mechanism? *Veterinary Dermatology*, 17(5), 267-267.
- Nuttall, T. J., Marsella, R., Rosenbaum, M. R., Gonzales, A. J., & Fadok, V. A. (2019). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1291–1300.
- Olivry, T., & Others. (2007). New insights into the intrinsic and extrinsic factors that cause canine atopic dermatitis, a common spontaneous animal model of human atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 18(6), 508-514.
- Olivry, T., & Others. (2015). The epidermal barrier in canine atopic dermatitis: The role of ceramides. *Veterinary Dermatology*, 26(4), 225-e52.
- Olivry, T., & Others. (2019). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 30(3), 178-e53.
- Paterson, S. (2019). Supplementary therapy in canine atopic dermatitis. *Companion Animal*.
- Pucheu-Haston, C. M., Eisenschenk, M. N., Bizikova, P., & Others. (2015). Introduction to the review articles by ICADA on the pathogenesis of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 77–78.
- Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, C. M., & Others. (2015). Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: Skin barrier and host-micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 84-e25.
- Shaw, K. A., & Others. (2016). Characterization of the cutaneous mycobiota in healthy and allergic dogs using next generation sequencing. *Veterinary Dermatology*, 27(4), 332-e83.